

Como administrar drogas por via inalatória na asma

LUIZ FERNANDO F. PEREIRA¹

INTRODUÇÃO

Há mais de 4 mil anos já se inalava a fumaça proveniente da combustão de raízes e folhas de anticolinérgicos naturais com fins medicinais. O fumo de *Datura sp.*, para tratamento de doenças respiratórias, foi introduzido na Europa no início do século XVIII e rapidamente se tornou popular entre leigos e médicos⁽¹⁾. Há pouco mais de 40 anos, coincidindo com a introdução dos nebulímetros, em 1956, a via inalatória consolidou-se como a principal via para administração de drogas em doenças obstrutivas. Nas últimas duas décadas houve grandes avanços na eficácia de administração de drogas inalatórias com o surgimento dos espaçadores, nebulizadores de pó de dose múltipla e com a nova geração de nebulímetros com propelente que não lesa a camada de ozônio, hidrofluoralcano (HFA) (quadro 1).

A administração de drogas por via inalatória tem menor risco/benefício do que por via oral ou parenteral, especialmente quando se considera o rápido início de ação dos broncodilatadores e a baixa incidência de efeitos adversos dos corticosteróides⁽²⁾. Isso ocorre devido à ação direta das drogas sobre a mucosa respiratória possibilitar efeito máximo com pequenas dosagens e baixas concentrações séricas.

Apesar de a via inalatória ser considerada pedra fundamental do tratamento das doenças pulmonares obstrutivas, sua utilização ainda varia amplamente, sendo usada por ape-

Siglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

HFA – Hidrofluoralcano

CFC – Clorofluorcarbonados

nas 12% dos asmáticos no Japão quando comparada com 84% na Austrália e Reino Unido⁽³⁾.

Os aerossóis são constituídos de duas fases, uma contínua gasosa (usualmente ar) e uma descontínua, de partículas líquidas ou sólidas. Os aerossóis terapêuticos são heterodispersos e considerados “respiráveis”, com maior percentagem de deposição nas vias aéreas periféricas e alvéolos (sedimentação gravitacional), quando seu diâmetro mediano varia entre 1 e 5 micra⁽⁴⁾. Aerossóis com diâmetros inferiores a 1 micron são considerados inadequados por serem inalados e exalados (difusão browniana), bem como os maiores que 5 micra, pela alta percentagem de deposição nas vias aéreas superiores e orofaringe (impactação inercial)⁽⁵⁾.

O estudo da técnica de uso e comparação da eficácia dos dispositivos para administração de drogas inalatórias pode ser feito de quatro formas:

1. Deposição de aerossol marcado – na orofaringe, estômago, esôfago e pulmões (relação entre a deposição central e periférica);
2. Deposição de aerossol em impactador ou moldes de grandes vias aéreas – simula o calibre decrescente das vias aéreas;
3. Farmacocinética – medida das concentrações séricas, urinárias com ou sem o uso prévio de carvão ativado para evitar absorção gastrointestinal; e
4. Avaliação do efeito clínico/funcional a curto e longo prazo.

A maioria das conclusões sobre o valor dos dispositivos para administração de drogas inalatórias é baseada em resultados de estudos *in vitro*, e não foi comprovada em ensaios clínicos ou é discordante destes. Esse tipo de estudo deve ser reservado apenas para triagem inicial e, sempre que possível, a eficácia de um dispositivo deve ser comprovada clinicamente⁽⁶⁾.

A deposição pulmonar de um aerossol varia usualmente entre 6 e 32% de acordo com o dispositivo utilizado, técnica de uso e método de avaliação⁽⁷⁻¹²⁾. Vários fatores interferem com eficácia da terapêutica inalatória e estão relacionados com o tipo de dispositivo utilizado, com a droga, a técnica de inalação e o grau de obstrução das vias aéreas (quadro 2).

QUADRO 1
Histórico da via inalatória

Há 4.000 anos	→	inalação de <i>Datura</i> (anticolinérgico natural)
200 anos	→	introdução de <i>Datura</i> na Europa
140 anos	→	vaporizador portátil
Década de 30	→	estudos sobre aerossóis, adrenalina
50	→	<i>squeeze-bulb</i> , nebulizador, nebulímetro
60	→	<i>spinaler</i>
70	→	<i>rotahaler</i> , <i>autohaler</i>
80	→	<i>diskhaler</i> , <i>turbuhaler</i> , espaçadores
90	→	espaçadores de metal, nebulímetros HFA

1. Médico-Assistente do Serviço de Doenças do Aparelho Respiratório do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

Endereço para correspondência – Rua Rio Grande do Norte, 888, Apto. 502, Bairro Funcionários – 04081-003 – Belo Horizonte, MG. Tel. (031) 261-3473. E-mail: luizp@gold.com.br.

Recebido para publicação em 13/11/97. Reapresentado em 26/1/98. Aprovado, após revisão, em 4/2/98.

QUADRO 2

Fatores que afetam a eficácia da terapêutica inalatória

- Tipo de dispositivo
- Relacionados à droga – diâmetro, densidade, carga eletrostática, higroscopicidade, mistura com propelentes, surfactantes ou carreadores (lactose)
- Modo de inalação – fluxo inspiratório, volume inspiratório, grau de insuflação pulmonar no início da inspiração, duração da pausa pós-inspiratória, coordenação disparo-inspiração
- Patência das vias aéreas do paciente

Os aerossóis podem ser gerados e administrados através de quatro dispositivos básicos:

1. Nebulímetros (“bombinha”, *spray*, inalador ou aerosol dosificador ou dosimetrado);
2. Nebulizadores de pó seco;
3. Nebulizadores de jato; e
4. Nebulizadores ultra-sônicos.

NEBULÍMETROS

Os nebulímetros continuam sendo os dispositivos mais usados para administração de drogas inalatórias há quase quatro décadas. Em seu reservatório a droga ativa está misturada a propelentes, surfactantes e lubrificantes sob regime de alta pressão (400kPa)⁽¹³⁾. Após sacudir o nebulímetro, a solução penetra na câmara doseadora, onde permanece até ser disparada e inalada.

A maioria dos nebulímetros utiliza como propelente gases clorofluorcarbonados (CFC ou freons) que lesam a camada de ozônio. Um átomo de cloro, liberado na estratosfera devido à ação dos raios ultravioleta sobre os CFC, degrada 1 milhão de moléculas de O₃ e tem meia-vida que varia entre 75 e 145 anos⁽¹⁴⁾. Por esse motivo, no final deste século dezenas de países cessarão a produção de CFC, apesar de seu uso medicinal representar menos de 1% da produção mundial total. As alternativas possíveis seriam o uso de propelentes que não lesem a camada de ozônio, como HFA, administrar drogas via nebulizadores de jato, ultra-sônicos ou de pó seco.

O processo de fabricação, o material utilizado na câmara doseadora e válvula, os aditivos e as propriedades aerodinâmicas dos aerossóis gerados por nebulímetros que utilizam HFA são diferentes daqueles que usam CFC⁽¹⁵⁾. Estudos recentes têm demonstrado grande variação na dose de droga liberada por nebulímetros CFC, principalmente nas últimas 10 a 20 doses^(16,17). Embora nebulímetros HFA estejam sendo comercializados na Europa e EUA, são necessários mais estudos para definir sua eficácia de geração e liberação dos aerossóis, bem como suas vantagens e desvantagens em relação aos nebulímetros CFC e nebulizadores de pó seco.

QUADRO 3

Erros de técnica de uso dos nebulímetros que reduzem a deposição pulmonar das drogas

- não sacudir o nebulímetro
- não inspirar profundamente
- não expirar antes do disparo
- não fazer pausa pós-inspiratória
- inspirar tardiamente após o disparo
- inspirar pelo nariz
- inspirar muito rapidamente
- fazer mais de um disparo por inspiração
- parar de inspirar após acionamento

Os nebulímetros são disparados manualmente ou pela inspiração através dos chamados *autohaler* (mais simples de usar e não disponíveis no Brasil)⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Após o disparo há queda de 10 C na temperatura do interior do reservatório do nebulímetro. O aerossol liberado tem inicialmente grande diâmetro (40 micra), que se reduz progressivamente com a evaporação do propelente, e alta velocidade (100km/h ou 30m/s)⁽²¹⁾.

A maioria dos pacientes não sabe usar corretamente os nebulímetros, principalmente por dificuldade de coordenação disparo/inspiração^(22, 23). Alguns dos erros de técnica de uso reduzem acentuadamente a deposição pulmonar e o efeito das drogas (quadro 3)^(13,24,25). Outros têm menor importância, especialmente quando se usam broncodilatadores, pois as doses preconizadas são maiores do que o necessário para produzir broncodilatação suficiente para alívio dos sintomas da asma. Em geral se preconiza aguardar pelo menos 30 segundos para disparo de um novo jato, devido à redução da temperatura interferir na liberação da próxima dose e para dar tempo ao primeiro jato de broncodilatador iniciar seu efeito. Entretanto, estudos *in vitro* sugerem que essa medida é desnecessária⁽²⁶⁾ e pode reduzir a adesão ao tratamento. Não sacudir o nebulímetro pode reduzir a dose liberada em 36%⁽²⁶⁾. Inspiração muito rápida aumenta a deposição na orofaringe e grandes vias aéreas, comprometendo a deposição nas vias aéreas inferiores. Alguns estudos mostram que a manutenção do nebulímetro distante 3 a 5cm da boca aumenta a deposição pulmonar total de aerossol marcado e melhora a relação da deposição em vias aéreas periféricas/centrais⁽²⁷⁾, ao possibilitar redução da velocidade e do diâmetro do aerossol (evaporação do propelente). Entretanto, muitos pacientes podem inalar menos droga por não direcionar corretamente o jato do aerossol ou não abrir a boca totalmente, permitindo grande perda da dose. Faltam estudos clínicos que comprovem a maior efetividade do disparo do nebulímetro a alguns centímetros da boca em relação ao disparo dentro dela⁽²⁸⁾.

Quando o paciente usa o nebulímetro com técnica adequada, aproximadamente 10% da droga se depositam nos pulmões e quase 80%, na orofaringe⁽²⁹⁾, sendo pequena per-

QUADRO 4
Técnica adequada de uso dos nebulímetros

- retirar a tampa do bocal
- sacudir o nebulímetro
- posicionar verticalmente com bocal embaixo
- manter o nebulímetro de 3 a 5cm distante da boca*
- manter a boca aberta*
- expirar normalmente
- disparar no início de inspiração lenta e profunda (3 a 5s, < 30L/m)
- fazer pausa no final da inspiração (> 10s)
- aguardar de 30 a 60s para disparo do próximo jato

* aceitável bocal entre os dentes e lábios cerrados

QUADRO 5
Tipos de espaçadores

- Formato – pêra, cilíndrico, cone, arredondado, etc.;
- Material de que são feitos – plástico, metal, etc.;
- Adaptador de nebulímetro – específico ou universal;
- Volume – 90 a 800ml;
- Durabilidade – alguns são descartáveis;
- Com ou sem válvula;
- Com ou sem sinalizador de fluxo – facilita aprendizado do uso em baixos fluxos inspiratórios; apita quando paciente inspira em alto fluxo (ex.: ACE);
- Custo – “zero” (vendido com determinada droga) a 70 reais.

centagem absorvida pelo aparelho gastrointestinal⁽²⁾. O maior problema da deposição na orofaringe é o aumento dos efeitos adversos dos corticosteróides. Orientações repetidas da técnica adequada de uso, aliadas à solicitação periódica ao paciente para demonstração do uso, e correção de eventuais erros, ajudam a melhorar eficiência desses dispositivos^(30,31). No quadro 4 é descrita a técnica correta de uso dos nebulímetros^(32,33).

Antes de indicar o uso dos nebulímetros é necessário avaliar suas vantagens e desvantagens:

1) *Vantagens:*

- portáteis de bolso
- baixo custo
- múltiplas doses
- disponíveis para uso da maioria das drogas

2) *Desvantagens:*

- técnica de uso requer coordenação disparo/inspiração
- uso de propelente que lesa a camada de ozônio
- grande variação da dose de droga liberada nos últimos 10 a 20 jatos
- alta deposição na orofaringe (aumento dos efeitos adversos)
- efeito freon (cessação da inspiração devido a gás frio na orofaringe)

QUADRO 6
Carga eletrostática dos espaçadores

- reduz a deposição pulmonar do aerossol
- após 15 a 20 disparos do aerossol dentro do espaçador, cria-se lâmina antiestática, que reduz o problema
- após lavagem com água e sabão neutro, perde-se a lâmina antiestática criada após vários disparos do aerossol
- aumenta com limpeza utilizando pano seco
- diminui acentuadamente após uso de detergente iônico
- é eliminada com o uso de espaçadores de metal
- tem maior impacto em espaçadores de pequeno volume

- temores infundados (viciar, lesar coração)
- dificuldade em saber quando está terminando ou quando usou a última dose
- dificuldade de uso durante crise de asma.

NEBULÍMETRO ACOPLADO AOS ESPAÇADORES

Os espaçadores facilitam a técnica de uso dos nebulímetros, especialmente por eliminar o problema de coordenação disparo/inspiração (mão/pulmão), e reduzem os efeitos adversos devidos à deposição de aerossol na orofaringe. Existem inúmeros tipos de espaçadores, que variam quanto ao formato, volume, custo, etc. (quadro 5).

Em geral, os espaçadores de grande volume (> 600ml) aumentam a deposição pulmonar de droga, especialmente em pacientes que utilizam incorretamente os nebulímetros⁽³⁴⁾, e reduzem a deposição orofaríngea em mais de 10 vezes^(11, 35,36). Espaçadores de pequeno volume também reduzem a deposição orofaríngea de aerossol e usualmente não aumentam a deposição pulmonar⁽³⁷⁾. Alguns espaçadores, especialmente de pequeno volume, podem reduzir acentuadamente a deposição pulmonar de uma droga e aumentar de outra, inclusive do mesmo fabricante⁽³⁸⁻⁴¹⁾. Devido à grande variação da eficácia dos espaçadores, o ideal, mas nem sempre factível, é utilizar o conjunto espaçador/nebulímetro/droga recomendado pelo fabricante^(39,42). Entretanto, essa medida é impraticável para pacientes que necessitam de drogas inalatórias de fabricantes diferentes, devido principalmente à redução da adesão ao tratamento.

Os espaçadores têm carga eletrostática interna que atrai os aerossóis para suas paredes e reduz a deposição pulmonar das drogas^(40,42). Esse efeito é menor quando são utilizados espaçadores de grande volume e é eliminado com o uso de espaçadores de metal^(43,44). O papel da carga eletrostática dos espaçadores precisa ser melhor estudado (quadro 6).

As maiores indicações para uso dos espaçadores são:

- facilitar a técnica de uso dos nebulímetros – especialmente em crianças e idosos;
- reduzir a tosse de pacientes com vias aéreas hipersensíveis;

QUADRO 7
Como usar espaçadores valvulados de grande volume

- remover a tampa do nebulímetro
- sacudir o nebulímetro
- posicionar e conectar verticalmente o nebulímetro ao espaçador (bocal embaixo)
- expirar normalmente
- fechar a boca em torno do bocal
- disparar 1 jato do nebulímetro/inspiração
- inspirar lenta e profundamente
- fazer pausa pós-inspiratória > 10s
- aguardar 1 minuto para a próxima dose

• possibilitar o uso de nebulímetros na crise de asma – relação dose de broncodilatador via nebulímetro acoplado ao espaçador/nebulizador de jato = 1/6 ou 1/7^(45,46);

• reduzir a deposição orofaríngea dos corticosteróides – redução dos efeitos adversos locais e sistêmicos^(47,48).

A técnica de uso dos espaçadores de grande volume é simples e não requer coordenação disparo/inspiração (quadro 7). A meia-vida do aerossol dentro do espaçador é de aproximadamente 10 segundos e, por isso, quanto mais rápido o paciente iniciar a inspiração após o disparo do nebulímetro, maior será a dose de droga liberada^(49,50). O disparo de mais de um jato antes de cada inspiração reduz em mais de 50% a dose liberada para o paciente^(49,51).

Pacientes em crise de asma, idosos e crianças podem disparar o nebulímetro e fazer 5 respirações normais sem pausa ao final de cada inspiração. Em crianças a má adaptação da máscara à face reduz a percentagem de droga liberada

em mais de 50%⁽⁵²⁾. Idosos e, especialmente, crianças pequenas podem não ser capazes de gerar fluxo adequado para abertura da válvula durante crise de asma⁽⁵³⁾.

A técnica de uso dos espaçadores de pequeno volume ainda não foi normatizada. Alguns recomendam disparar o nebulímetro com o bocal do espaçador tapado, em seguida retirar sua tampa e inspirar lenta e profundamente; outros orientam disparar o nebulímetro com o bocal do espaçador entre os lábios e logo em seguida iniciar inspiração lenta e profunda. A perda de mais de 2 segundos para iniciar a inspiração reduz acentuadamente a deposição pulmonar da droga⁽⁵⁴⁾. São necessários mais estudos variando a técnica de uso para diversos conjuntos de espaçadores/nebulímetros/drogas. Os espaçadores de pequeno volume não melhoram o efeito broncodilatador de salbutamol via nebulímetro isoladamente e são menos eficientes do que os espaçadores de grande volume⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾.

Os espaçadores precisam ser lavados periodicamente com água morna e, quando necessário, com detergente neutro; em seguida, devem ser enxaguados e secados ao ar livre. Em espaçadores valvulados é imprescindível checar intermitentemente o funcionamento da válvula.

O espaçador ideal deveria ser pequeno, valvulado, sem carga eletrostática, de fácil limpeza e compatível com diversos nebulímetros.

Apesar da aparente simplicidade e do número crescente de novos espaçadores, pouca informação é disponível sobre a quantidade de droga liberada de acordo com o tipo de espaçador, técnica de uso e droga utilizada. A escolha do espaçador deve basear-se na preferência do paciente, custos, facilidade de transporte e no tipo e droga que será usada. O uso de espaçadores de fabricação caseira, com garrafa de plástico, copo descartável, frasco plástico de soro, de

TABELA 1
Características básicas dos espaçadores

Denominação	Formato	Volume em ml	Valvulado	Sinalizador de fluxo	Outras características
<i>Nebuhaler</i>	pêra	750	sim	não	Não se adapta a alguns nebulímetros
<i>Fisonair</i>	diamante	750	sim	não	Não se adapta a alguns nebulímetros
<i>Wentill</i>	arredondado	750	sim	não	Compatível com qualquer nebulímetro
<i>Inspirase</i>	cilíndrico	700	sim	sim	Colapsável, pouco resistente, adapta-se a qualquer nebulímetro
<i>Aerochamber</i>	cilíndrico	145	sim	sim	
<i>Aerocam</i>	cilíndrico	200	sim	sim	Compatível com qualquer nebulímetro
<i>Ace</i>	pêra	170	sim	sim	Adaptável a qualquer nebulímetro
<i>Opithaler</i>	cilíndrico	350	sim	não	Colapsável
<i>Aerocámara</i>	pêra	300	não	não	Específico para alguns nebulímetros
Tubo extensor	cilíndrico	90	não	não	Específico para alguns nebulímetros
<i>Jet</i>	arredondado	103	não	não	Específico para alguns nebulímetros
<i>Unispacer</i>	cilíndrico	113	não	não	Dobrável, específico para uso de triancinolona

Obs.: 1) espaçadores de grande volume (> 500ml) são melhores do que os de pequeno volume

2) espaçadores valvulados não necessitam de coordenação disparo/inspiração

3) o custo de espaçadores com sinalizadores de fluxo é elevado

4) alguns espaçadores são fabricados especificamente para uso de determinadas drogas e são vendidos em conjunto com estas

custo quase zero, somente se justifica após comprovação do seu benefício para administração de cada droga. Quando possível, preferir espaçadores de grande volume e válvulados. Na tabela 1 são descritas algumas das características mais importantes dos espaçadores mais citados na literatura.

Antes de indicar o uso de espaçadores, é necessário avaliar suas vantagens e desvantagens:

1) *Vantagens:*

- facilitam a técnica de uso dos nebulímetros,
- reduzem a deposição na orofaringe (redução de efeitos adversos),
- podem aumentar a deposição pulmonar do aerossol,
- possibilitam o uso eficiente de nebulímetros durante crise de asma, e

2) *Desvantagens:*

- dificuldade de transporte (maioria não é portátil de bolso),
- necessitam de manutenção e limpeza periódicas,
- podem reduzir a deposição pulmonar de alguma droga,
- alto custo inicial de algumas marcas,
- durante crise de asma, algumas crianças pequenas e idosos podem não ser capazes de gerar fluxo mínimo para abertura da válvula.

NEBULIZADORES DE PÓ SECO

Os primeiros nebulizadores de pó seco foram utilizados na década de 60. Uma das maiores e mais importantes diferenças deles em relação aos nebulímetros é que a energia necessária para produção do aerossol é gerada pelo fluxo inspiratório do paciente⁽⁵⁸⁾. Em geral, são mais simples de usar do que os nebulímetros, por serem autodesparados pela inspiração.

O preparo de uso de cada dose e a deposição pulmonar do aerossol variam entre os diferentes tipos de nebulizadores de pó seco. Na maioria dos nebulizadores os agregados de partículas de pó seco são constituídos de mistura de droga ativa com carreadores inertes como lactose.

Para haver produção de aerossóis com diâmetro “respirável”, é necessário que o paciente tenha capacidade de gerar fluxo inspiratório de no mínimo 30L/min. Em altos fluxos (> 60L/min) há maior geração de partículas com pequeno diâmetro, maior deposição pulmonar periférica e maior efeito das drogas⁽⁵⁹⁾. Pequena percentagem de crianças menores de 6 anos e alguns adultos durante crise de asma podem ter dificuldade para gerar altos fluxos inspiratórios e obter efeito máximo com nebulizadores de pó^(60,61).

Existem muitas diferenças entre os vários tipos de nebulizadores de pó seco. As mais importantes são:

- número de doses - uma ou múltiplas (4, 100, 200 doses);
- técnica de preparo de uso de cada dose;

- necessidade de carreadores da droga ativa;
- acondicionamento da droga-cápsula gelatinosa, bolha de alumínio, dispositivo interior;
- deposição pulmonar – média de 6 a 20%;
- deposição orofaríngea – média de 50 a 80%;
- resistência ao fluxo inspiratório – baixa (*diskhaler* e *aerolizer*), alta (*turbuhaler*);
- custo, etc.

Quanto ao número de doses, os nebulizadores de pó seco são divididos em:

1) **Dose única:** cada cápsula contendo uma dose da droga deve ser posicionada adequadamente no dispositivo e perfurada mecanicamente antes do uso. A adesão ao tratamento com esse tipo de nebulizador pode ser prejudicada devido à necessidade de transporte de várias cápsulas e demora no preparo da droga para inalação em momentos de necessidade. A visibilização da cápsula vazia após o uso auxilia o paciente, confirmando a inalação da droga. Existem três tipos de nebulizadores de pó de dose única:

- *Spinhaler* – primeiro nebulizador de pó usado em larga escala; foi criado para administração de cromoglicato de sódio. Ao longo dos anos foi progressivamente caindo em desuso devido ao grande diâmetro das partículas geradas, desencadeamento freqüente de tosse, dose única acondicionada em cápsula gelatinosa e agregação das partículas nas paredes do dispositivo, dificultando sua manutenção e limpeza. A deposição pulmonar da droga ativa pode ser de apenas 6% em asmáticos e 12% em indivíduos saudáveis^(7,40).

- *Rotahaler* – não disponível no Brasil. A droga ativa é misturada com lactose e acondicionada em cápsula gelatinosa. Com técnica de uso adequada, aproximadamente 9% da droga se depositam nos pulmões e 60% na orofaringe^(8,40).

- *Aerolizer* – dispositivo de baixa resistência ao fluxo aéreo, técnica de uso muito simples (quadro 8) e recentemente disponível no Brasil para administração do formoterol. A droga é misturada com lactose e acondicionada em cápsula gelatinosa. Sua deposição pulmonar é inferior à do *turbuhaler* e semelhante à dos nebulímetros. A maioria das crianças maiores de 5 anos de idade consegue gerar fluxo inspiratório acima de 60L/min (média 104L/min). O efeito do formoterol é maior quando o *aerolizer* é usado com pico de fluxo inspiratório de 120L/min do que 60L/min⁽⁶²⁾.

2) **Múltiplas doses:** são mais práticos de usar do que os dispositivos de dose única. Existem dois tipos:

- *Turbuhaler* – surgiram há menos duas décadas. Cada dispositivo é comercializado com 100 ou 200 doses da droga pura e tem marcador que assinala restarem 20 doses e quando o paciente usou a última dose. Seu funcionamento não é afetado em regiões com grandes variações de temperatura ou umidade⁽⁶³⁾.

A técnica de uso do *turbuhaler* é mais simples do que a dos nebulímetros, principalmente por não necessitarem de

QUADRO 8
Como usar o *aerolizer*

Preparo da dose

- retirar a tampa do dispositivo
- girar o bocal no sentido anti-horário para abrir o local de colocação da cápsula
- retirar a cápsula do *blister* imediatamente antes do uso
- colocar a cápsula no local apropriado
- girar o bocal no sentido horário para fechamento da base do dispositivo
- pressionar de uma só vez os botões nas laterais da base, soltá-los após escutar som característico indicando o rompimento da cápsula

Técnica de uso

- expirar normalmente
- colocar o bocal na boca e fechar os lábios em sua volta
- inspirar pela boca o mais rápido e profundo possível
- retirar o dispositivo da boca e fazer pausa inspiratória de 10 segundos
- abrir o dispositivo; se restar pó na cápsula, fazer nova inspiração profunda

coordenação do disparo com a inspiração (mão/pulmão), pois são autodisparados pela inspiração (quadro 9). Entretanto, o paciente deve ser bem orientado quanto aos cuidados essenciais de preparo de cada dose. O preparo da dose deve ser feito com o *turbuhaler* posicionado verticalmente, ou em ângulo superior a 45°, para não haver risco de redução acentuada da percentagem de droga liberada para o paciente. Expirar ao invés de inspirar após o preparo da dose elimina a liberação da droga. Como para os demais dispositivos, é fundamental orientar e checar periodicamente a técnica de uso do *turbuhaler*.

A maioria dos pacientes em crise de asma, inclusive crianças com idade igual ou superior a 5 anos, consegue gerar fluxo inspiratório superior a 30L/min e, portanto, utilizar eficientemente o *turbuhaler*^(60,61). Em um estudo que avaliou o uso domiciliar do *turbuhaler*, quase todos os pacientes conseguiram gerar fluxo maior que 60L/min e todos geraram fluxo acima 30L/min⁽⁶⁴⁾.

A deposição pulmonar de aerossol via *turbuhaler* em alto fluxo inspiratório varia entre 20% e 30% e a deposição orofaríngea é inferior a 70%^(9,65). Com fluxo inspiratório de aproximadamente 30L/min, a deposição pulmonar de aerossol via *turbuhaler* é semelhante à deposição obtida com nebulímetro⁽⁶⁵⁾. O efeito broncodilatador de beta-agonistas administrados via *turbuhaler* é no mínimo duas vezes superior ao efeito de doses iguais via nebulímetro^(9,66). Existem controvérsias com relação à equivalência de doses de drogas inalatórias quando administradas via *turbuhaler* ou nebulímetro acoplado a espaçador de grande volume. Em crianças, o controle da asma com budesonida via nebulímetro

QUADRO 9
Como usar o *turbuhaler*

Preparo da dose

- posicionar o *turbuhaler* verticalmente com a base giratória para baixo
- girar a base no sentido anti-horário e em seguida no sentido horário, até escutar um ruído

Técnica de uso

- expirar normalmente, colocar o bocal do *turbuhaler* na boca e cerrar os lábios
- fazer inspiração forçada e rápida
- retirar o *turbuhaler* da boca e fazer pausa inspiratória (> 10s)

acoplado a *nebuhaler* foi semelhante ao controle com uso de metade da dose via *turbuhaler*⁽⁶⁷⁾. Em adultos, os efeitos locais e sistêmicos da budesonida em doses crescentes (0,4 a 2,4mg/dia) foram semelhantes com uso via *turbuhaler* ou *nebuhaler*⁽⁶⁸⁾.

Antes de indicar o uso do *turbuhaler*, avaliar suas vantagens e desvantagens:

1) *Vantagens:*

- droga pura,
- dose múltipla (100 a 200),
- grande deposição pulmonar de droga (20%) – o dobro dos nebulímetros se usados com fluxo inspiratório de 60L/min e igual a estes se fluxo de 30L/min,
- sinalizador do uso da última dose,
- preparo da dose mais simples,
- técnica de uso simplificada, e

2) *Desvantagens:*

- disponíveis para uso de poucas drogas,
- alto custo,
- alguns pacientes podem ter dificuldade de obter fluxo inspiratório \geq 60L/min,
- perda quase total da dose se não for preparada corretamente.

• *Diskhaler* – nebulizador de pó de baixa resistência ao fluxo aéreo, no qual cada dose da droga ativa é veiculada com lactose e acondicionada em 4 bolhas de alumínio (*rotadisk*). Sua deposição pulmonar é de aproximadamente 11%^(40,69). Em indivíduos sadios, treinados para usar corretamente os nebulizadores, a biodisponibilidade (concentração urinária após 30 minutos) sistêmica de salbutamol via *diskhaler* é igual à da administração via nebulímetro e maior do que via *rotahaler*⁽⁷⁰⁾. Em asmáticos, apesar de a biodisponibilidade ser maior com *diskhaler* do que via nebulímetro, o efeito broncodilatador é semelhante. No Brasil, o *diskhaler* é disponível apenas para uso de salmeterol (50µg/bolha). O preparo de cada dose e a técnica de uso do *diskhaler* devem ser orientados e checados periodicamente (quadro 10). O custo de cada bolha é maior do que a mesma dose via nebulímetro.

QUADRO 10
Como usar o *diskhaler*

Preparo do disco

- retirar a tampa que cobre o bocal
- segurar o *diskhaler* pelos lados e puxar sua bandeja para trás, até visibilizar toda a parte estriada lateral
- comprimir com os dedos a parte estriada para retirar a bandeja
- colocar um *rotadisk* na bandeja com a face numerada para cima

Preparo da 1ª dose

- encaixar a bandeja no corpo do *diskhaler* e deslizá-la para dentro e para fora (faz girar o disco) até aparecer o nº 4 na abertura lateral (após cada dose, aparecerá o número de doses ainda existente)
- segurar o *diskhaler* firmemente e levantar sua tampa, pela parte traseira, até a posição vertical (fazer movimento firme de pressão para perfurar a bolha)

Técnica de uso

- segurar o *diskhaler* lateralmente na horizontal
- expirar normalmente
- colocar o dispositivo entre os dentes e cerrar firmemente os lábios em sua volta
- inspirar pela boca o mais rápido e profundamente possível
- fazer pausa pós-inspiratória > 10s e retirar o dispositivo da boca

Obs.: após o uso da última dose, aparecerá o nº 4 sinalizando a necessidade de substituição do *rotadisk* usado por um novo; limpar o dispositivo periodicamente com pincel localizado abaixo da tampa

Antes de indicar o uso dos nebulizadores de pó devem ser avaliadas suas vantagens e desvantagens:

1) Vantagens:

- não necessitam de propelente,
- liberação rápida da droga,
- técnica de uso simplificada (autodisparados pela inspiração), e
- visibilização da inalação de toda a dose contida na cápsula.

2) Desvantagens:

- alto custo,
- necessidade de alto fluxo inspiratório (mínimo, 30L/min; ideal, 60L/min),
- disponíveis para uso de poucas drogas,
- preparo e reposição de disco,
- menor adesão quando de dose única.

NEBULIZADORES DE JATO

Os nebulizadores de jato são distinguidos de simples atomizadores de partículas devido à incorporação de um anteparo em sua câmara de nebulização. Nesse tipo de dispositivo, o fluxo de gás, ao passar através de um pequeno orifício (Venturi), se expande, havendo queda brusca de sua pressão e grande aumento da velocidade (figura 1). Por efeito Bernoulli, o líquido do reservatório, ou dos tubos capilares,

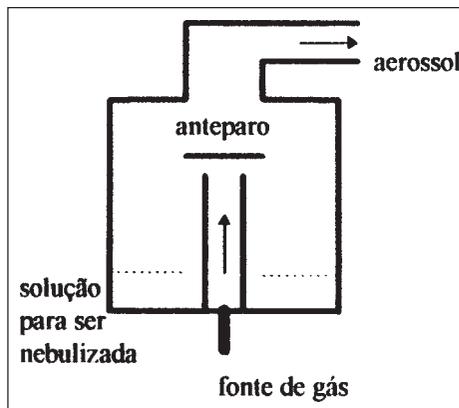


Figura 1
Esquema de funcionamento de um nebulizador de jato

é sugado e são gerados aerossóis. Menos de 1% desses aerossóis tem diâmetro inicial inferior a 5 micra e é inalado diretamente pelo paciente. As partículas com grande diâmetro impactam no anteparo ou nas paredes internas do nebulizador e são renebulizadas com o restante da massa líquida do reservatório, mantendo produção contínua de aerossol.

Existem vários tipos de nebulizadores de jato, cujo débito de aerossol é determinado pela relação geométrica entre o modelo de jato de ar, diâmetro do orifício de passagem do ar e tamanho do anteparo interno⁽⁷¹⁾. A medida do débito de solução liberada para o paciente, baseada na diferença de peso antes e após a nebulização, não é acurada e superestima a eficácia do nebulizador, devido à perda por evaporação^(72,73). O método mais acurado é a medida da quantidade de aerossol que impacta em filtro⁽⁷³⁾.

Os nebulizadores convencionais têm grande perda de droga devido a seu débito constante durante a inspiração e expiração. Quando acrescidos de câmaras espaçadoras, o aerossol passa a ser inalado apenas na inspiração. Nebulizadores com interruptor manual do fluxo permitem que a nebulização coincida com a inspiração. Embora reduzam a perda expiratória das drogas, têm o inconveniente de necessitar de coordenação do paciente e de aumentar o tempo de inalação. Uma nova geração de nebulizadores, com abertura extra na câmara de reservatório, suga ar do ambiente, que auxilia no aumento do débito e redução do diâmetro das partículas geradas. Alguns têm válvulas que se abrem apenas na inspiração e teriam a vantagem de aumentar o débito inspiratório da droga nebulizada e o inconveniente de a otimização de seu funcionamento depender do fluxo inspiratório do paciente⁽⁷⁴⁾.

Para um determinado modelo de nebulizador de jato, os fatores que afetam o débito de droga são (quadro 11):

- Fluxo de gás – um dos maiores determinantes do débito do nebulizador. Quanto maior o fluxo, maior o débito e menor o tempo de nebulização. A elevação do fluxo do gás de 4 para 8L/min reduz o diâmetro médio do aerossol e aumenta a percentagem de partículas menores que 5 mi-

QUADRO 11
Fatores que afetam o débito da droga liberada por um nebulizador de jato

Maiores determinantes

1. tipo e marca do nebulizador
2. fluxo de gás
3. volume residual
4. volume total de líquido
5. padrão da respiração do paciente

Necessitam de mais estudos

1. concentração da solução
2. viscosidade/tensão superficial da solução
3. temperatura da solução
4. carga eletrostática
5. condições ambientais

gra^(75,76). Quando o fluxo é inferior a 4L/min, não são gerados aerossóis com diâmetro adequado para deposição nas vias aéreas periféricas⁽⁷⁶⁾. Segundo a padronização da Sociedade Britânica, um nebulizador de jato deve produzir no mínimo 50% de aerossóis menores que 5 micra com o fluxo de gás recomendado pelo fabricante, usualmente 6 e 10L/min (quadro 12)^(71,77).

- Volume residual – pequeno volume de líquido (0, 6 a 1ml) que permanece no reservatório do nebulizador após o término da nebulização. O volume residual pode ser reduzido com o uso de drogas com baixa tensão superficial, menor diâmetro aerodinâmico e com a realização de pequenas batidas no reservatório de líquido durante a inalação⁽⁷⁸⁾.

- Volume total de líquido – quanto maior o volume total de líquido, maior percentagem de droga poderá ser nebulizada (aumento da relação volume total/residual); entretanto, a nebulização será mais demorada e poderá reduzir a adesão ao tratamento. O volume de líquido total varia de acordo com o volume residual de cada nebulizador de jato e não deve ser inferior a 2ml ou superior a 4ml⁽⁷¹⁾.

- Concentração da solução a ser nebulizada – volume total muito pequeno e evaporação do solvente durante a nebulização aumentam a concentração e desperdício da droga. Drogas muito concentradas podem irritar as vias aéreas⁽⁷¹⁾.

- Viscosidade e tensão superficial da solução – teoricamente, o tamanho do aerossol deveria ser proporcional à tensão superficial da solução da droga, mas os estudos experimentais são conflitantes. Quanto maior a viscosidade (ex.: antibióticos), maior o tempo de nebulização e a necessidade de maior fluxo para nebulização⁽⁷⁹⁾.

- Temperatura da solução – durante a nebulização ocorre evaporação do diluente, que diminui a temperatura do nebulizador em aproximadamente 10 a 15 C⁽⁷⁶⁾. Essa queda da temperatura causa aumento da viscosidade da solução, redução do débito do nebulizador e do diâmetro aerodinâmico das partículas⁽⁷³⁾.

QUADRO 12
Recomendações para uso de nebulizadores de jato

1. Diluente – soro fisiológico
2. Volume total de líquido – 2 a 4ml
3. Fluxo de ar ou oxigênio – 6 a 8L/min
4. Respirar lentamente com a boca aberta
5. Manutenção e limpeza periódica da máscara e reservatório

- Carga estática dos nebulizadores – faltam estudos sobre o papel da interação entre cargas eletrostáticas dos aerossóis com as câmaras dos nebulizadores, máscaras e bocais.

- Tempo de nebulização – quase 80% da solução são nebulizados em 5 minutos⁽⁸⁰⁾. Nebulizações por mais de 10 minutos podem irritar o paciente e aumentam muito pouco a percentagem de droga nebulizada⁽⁷¹⁾. Não há necessidade de nebulizar até o reservatório ficar seco, pois há redução acentuada da dose de droga que é liberada, 30 segundos após a nebulização tornar-se intermitente⁽⁸¹⁾.

- Condições ambientais – os aerossóis de soluções isotônicas têm umidade relativa superior a 95% e seu diâmetro é pouco afetado durante a inalação, seja por variação da umidade do ar ou dentro das vias aéreas.

- Relacionados ao paciente – se o fluxo inspiratório do paciente é maior que o fluxo do nebulizador, há diluição do aerossol; por esse motivo, as crianças inalam proporcionalmente maior dose de droga do que os adultos quando elas são computadas por quilo⁽⁷¹⁾. Respirações muito rápidas aumentam a deposição na orofaringe e grandes vias aéreas; e lentas, com boca aberta, aumentam liberação das drogas para os pulmões. Respiração pelo nariz reduz a deposição pulmonar da droga em até 50%, sendo grande parte do aerossol depositada no terço anterior das fossas nasais⁽⁸²⁾. O uso de máscara facial é efetivo e mais indicado para crianças; entretanto, uma percentagem da droga liberada impacta na face, outra se deposita no nariz e pode haver perda por má colocação da máscara. Em estudo *in vitro* a má colocação da máscara (2cm distante da face) reduziu a liberação da droga em 85%⁽⁷⁵⁾. É provável que em adultos o uso de bocais seja confiável e aumente a deposição pulmonar de droga quando comparado com máscara.

Os nebulizadores de jato continuam sendo o dispositivo mais usado para administração de broncodilatadores em pronto-socorros e para pacientes internados. Entretanto, o custo e o tempo gasto para inalação são maiores com nebulizador de jato e o efeito broncodilatador não é superior ao da administração via nebulímetro acoplado a espaçador valvulado de grande volume^(45,46).

As maiores indicações de uso dos nebulizadores de jato são:

- 1) Crise grave de asma

- tratamento no pronto-socorro
 - pacientes internados
- 2) Pacientes com dificuldade de uso dos nebulímetros ou nebulizadores de pó
 - crianças menores de 3 anos
 - idosos
 - 3) Pacientes com obstrução grave e persistente do fluxo aéreo.

Os nebulizadores de jato necessitam de manutenção e limpeza periódicas⁽⁸³⁾ para não haver contaminação bacteriana⁽⁸⁴⁾ ou redução de sua eficácia de nebulização das drogas (quadro 13).

A eficácia dos nebulizadores de jato varia acentuadamente; algumas marcas têm grande variação no débito e no diâmetro dos aerossóis que são gerados^(85,86). Existem marcas que têm problemas graves à inspeção ou não nebulizam adequadamente as drogas, e continuam sendo comercializadas por falta de legislação de padronização dos nebulizadores de jato.

Os compressores elétricos para uso domiciliar são mais indicados para pacientes com asma persistente grave, em crise e que não disponham de espaçadores e, principalmente, para pacientes sem condições mínimas de uso com técnica adequada de nebulímetros e nebulizadores de pó (quadro 14). Existe grande variação no fluxo gerado, débito e percentagem de produção de aerossóis com menos de 5 micra entre as diversas marcas de compressores elétricos. Em um estudo que analisou 23 conjuntos de compressores/nebulizadores, apenas 9 foram considerados eficientes (fluxo gerado maior que 5L/min e mais de 50% dos aerossóis menores de 5 micra)⁽⁸⁷⁾.

Todos os fabricantes de nebulizadores e compressores deveriam especificar as características básicas para funcionamento adequado dos dispositivos em relação aos vários tipos de drogas que podem ser nebulizadas.

QUADRO 13
Manutenção e limpeza dos nebulizadores de jato

Conjunto máscara e reservatório

1. Após cada nebulização – lavar com água morna
 2. Uma vez/dia – lavar com água morna e sabão ou detergente neutro
 3. Uma vez/semana – após lavar, mergulhar o conjunto em solução esterilizante (ex.: 1/1 de vinagre branco/água destilada) por 30min, em seguida lavar com água morna
 4. Após lavar – enxugar, montar o conjunto e fazer nebulização sem solução para secar as paredes internas
 5. Não lavar a mangueira
 6. Guardar o conjunto em saco plástico
 7. No caso de compressor – limpá-lo periodicamente com pano embebido em álcool e guardá-lo coberto com capa
-

NEBULIZADORES ULTRA-SÔNICOS

Em um nebulizador ultra-sônico a energia gerada pela vibração de um cristal piezoeletrico é transmitida à superfície da solução da droga e gera gotículas, que são liberadas da crista da onda líquida como aerossóis⁽⁸⁸⁾. Os nebulizadores ultra-sônicos geram aerossóis com maior diâmetro, causam maior deposição de droga na orofaringe e tosse, têm maior débito de nebulização e maior custo do que os nebulizadores de jato. São silenciosos, pequenos e não nebulizam eficientemente suspensões (corticosteróides, antibióticos, etc.)⁽⁸⁹⁾. Os nebulizadores ultra-sônicos mais modernos geram aerossóis com menor diâmetro, indiretamente, por meio da passagem do líquido através de malha cerâmica com poros menores de 5 micra⁽⁷¹⁾. A maior indicação dos nebulizadores ultra-sônicos é na fisioterapia respiratória, com intuito de aumentar a expectoração. Em estudo de crianças com crise de asma, o efeito de salbutamol foi maior quando administrado via nebulizador de jato do que via nebulizador ultra-sônico⁽⁹⁰⁾.

QUADRO 14
Compressores elétricos

1. Indicações de uso

- asma persistente grave
- crise de asma
- dificuldade de uso de nebulímetros e nebulizadores de pó

2. Desvantagens

- necessitam de fonte de energia
 - custo inicial alto
 - dificuldades de transporte
 - fazem muito ruído
 - maior tempo de nebulização
 - manutenção e limpeza periódica
 - pode haver nebulização de alta percentagem de aerossóis > 5 micra
-

QUADRO 15
Nebulizadores ultra-sônicos

Vantagens

- inalação em volume corrente
- alto débito de nebulização
- podem nebulizar mistura de drogas
- não reduzem a temperatura da solução durante a nebulização
- silenciosos

Desvantagens

- requerem fonte de energia
 - alto custo
 - maior deposição de aerossol na orofaringe
 - causam tosse durante a nebulização
 - não devem ser usados para nebulizar suspensões (ex.: budesonida)
-

EM QUE SE BASEIA A ESCOLHA DO DISPOSITIVO PARA ADMINISTRAÇÃO DE DROGAS POR VIA INALATÓRIA

Atualmente, dispomos de quase todos os tipos de dispositivos para administração de drogas por via inalatória, como descrito no quadro 16 e mostrado nas figuras 2, 3, 4, 5, 6. A escolha de determinado dispositivo para o paciente deve ser norteada pela análise dos seguintes aspectos:

- 1) A primeira escolha do ponto de vista médico/científico pode ser a última do ponto de vista do paciente⁽⁴²⁾. A satisfação e adesão do paciente ao tratamento podem ser melhoradas se respeitarmos, dentro do possível, sua escolha pessoal por determinado dispositivo.
- 2) A escolha deve ser baseada na otimização do custo/benefício, considerando fatores ligados ao paciente, à droga e aos dispositivos disponíveis.
- 3) A maioria dos pacientes, quando bem orientados, consegue usar de forma eficiente os nebulímetros.
- 4) Em pacientes com melhor condição econômica e/ou dificuldade persistente de uso dos nebulímetros, inclusive quando acoplados a espaçadores, a melhor alternativa são os nebulizadores de pó seco.

QUADRO 16
Dispositivos e drogas disponíveis para uso inalatório

Nebulímetros

- salbutamol, fenoterol, salmeterol, brometo de ipratrópio
- triancinolona, budesonida, fluticasona, flunisolida, beclometasona
- cromonas (cromoglicato e nedocromil sódico)

Nebulizadores de pó seco

- *spinhaler* (cromoglicato de sódio)
- *diskhaler* (salmeterol)
- *turbuhaler* (terbutalina, budesonida)
- *aerolizer* (formoterol)

Nebulizador de jato

- salbutamol, terbutalina, fenoterol, brometo de ipratrópio
- budesonida
- cromoglicato de sódio

Nebulizador ultra-sônico

- salbutamol, fenoterol, terbutalina
- cromoglicato de sódio

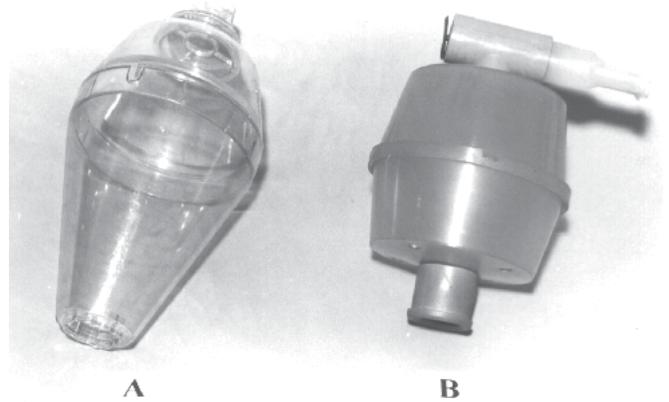


Figura 3 - Exemplos de espaçadores valvulados de grande volume (A - Fisonair; B - Wentil)

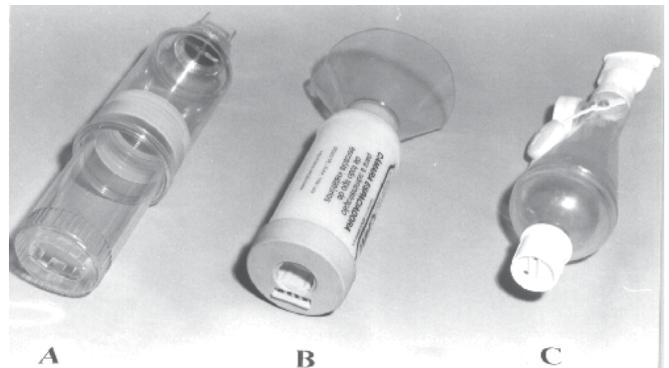


Figura 4 - Exemplos de espaçadores valvulados de pequeno volume (A - Optihaler; B - Aerocam; C - Ace)

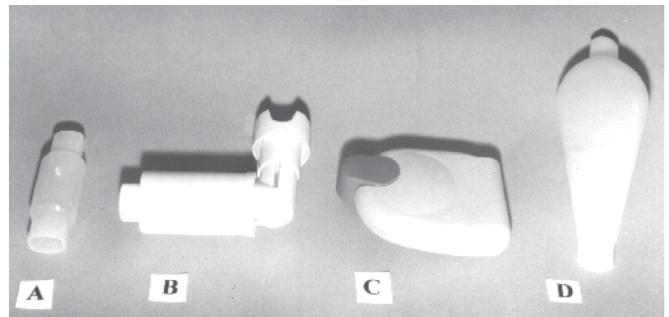


Figura 5 - Exemplos de espaçadores de pequeno volume sem válvula (A - Tubo extensor; B - Unispacer; C - Jet; D - Aerocámara)

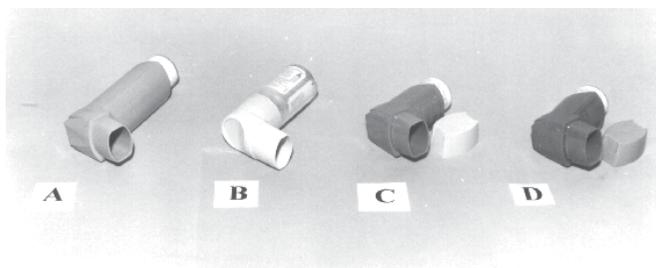


Figura 2 - Exemplos de nebulímetros (A - 200 doses; B - 300 doses; C e D - 60 doses)

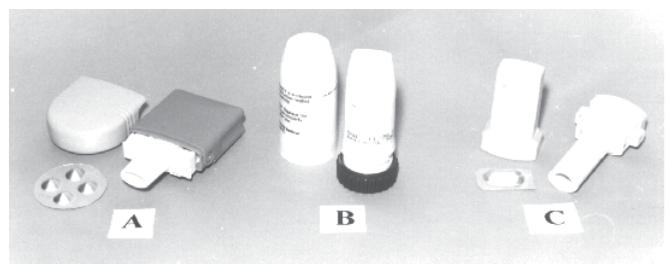


Figura 6 - Exemplos de nebulizadores de pó seco (A - Diskhaler; B - Turbuhaler; C - Aerolizer)

5) Nebulizadores de jato são reservados para crises graves de asma, crianças menores de 3 anos e para pacientes que não conseguem usar corretamente nebulímetro ou nebulizadores de pó.

6) Suspensões (ex.: budesonida) não devem ser administradas via nebulizadores ultra-sônicos.

7) Sempre que possível, usar apenas um tipo de dispositivo, pois o uso de mais de um tipo de nebulizador pode dificultar o aprendizado da técnica e reduzir a adesão ao tratamento.

8) A escolha deve levar em conta a apresentação das drogas/dispositivos disponíveis para comercialização, facilidade de transporte (os pacientes podem ter dificuldade de transportar espaçadores de pequeno volume). Pacientes que necessitam de altas doses de corticosteróides inalados devem acoplar espaçador ao nebulímetro e lavar a boca após o uso de nebulizadores de pó, para reduzir os efeitos adversos.

9) Independente do grau de dificuldade de aprendizado da técnica de uso, é essencial checar e orientar periodicamente o uso adequado de cada dispositivo.

REFERÊNCIAS

1. Yernault JC. Inhalation therapy: a historical perspective. *Eur Respir Rev* 1994;4:65-67.
2. Newhouse MT, Dolovich MB. Current concepts control of asthma by aerosols. *N Engl J Med* 1986;315:870-874.
3. Vermiere P. Summary and conclusions: inhalation therapy; quo vadis? *Eur Respir Rev* 1994;4:108-109.
4. Clarke SW. Aerosols as a way of treating patients. *Eur J Respir Dis* 1986;69(Suppl 146):525-533.
5. Newman S. Aerosol deposition considerations in inhalation therapy. *Chest* 1985;88(Suppl):152s-160s.
6. Auty RM, Brown K, Neale MG, Snashall PD. Respiratory tract deposition of sodium cromoglycate is highly dependent upon technique of inhalation using the spinhaler. *Br J Dis Chest* 1987;81:371-379.
7. Newhouse MT. Inhalation drug delivery from seven different spacer devices. *Thorax* 1997;52:585-588.
8. Zainudin BMZ, Biddiscombe M, Tolfree SEJ, Short M, Spiro SG. Comparison of bronchodilator responses and deposition patterns of salbutamol inhaled from a pressurized metered dose inhaler, as a dry powder, and as a nebulized solution. *Thorax* 1990;45:469-473.
9. Borgstrom L, Derom E, Sihal E, Wahlm-Boll E. The inhalation device influences lung deposition and bronchodilating effect of terbutaline. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1636-1640.
10. Thorsson L, Edsbacker S, Conradson T-B. Lung deposition of budesonid/ from turbuhaler is twice that from pressurized metered-dose inhaler P-MDI. *Eur Respir J* 1994;1839-1844.
11. Newman SP, Millar AB, Lennard-Jones TR, Moren F, Clarke SW. Improvement of pressurized aerosol deposition with nebuhaler spacer device. *Thorax* 1984;39:935-941.
12. Newman S, Weisz AWB, Talaei N, Clarke SW. Improvement of drug delivery with a breath actuated pressurized aerosol for patients with poor inhaler technique. *Thorax* 1991;46:712-716.
13. Ariyananda PL, Agnew JE, Clarke SW. Aerosol delivery systems for bronchial asthma. *Posgrad Med J* 1996;72:151-156.
14. Pavia D, Mcleod L. The environmental impact of inhaled aerosols. *Eur Respir Rev* 1994;4:75-77.
15. Jackson WF. Types of portable inhaler and performance in the laboratory. In: _____. *Inhalers in asthma*. Clinical Vision Ltd., 1995;6-13.
16. Schultz R. Drug delivery characteristics of metered-dose inhalers. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:284-287.
17. Cyr TD, Graham SJ, Li RKY, Lovering EG. Low first-spray drug content in albuterol metered-dose inhalers. *Pharm Res* 1991;8:658-660.
18. Chapman KR, Love L, Brubaker H. A comparison of breath-actuated and conventional metered-dose inhaler inhalation technique in elderly subjects. *Chest* 1993;104:1332-1337.
19. Ruggins NR, Milner AD, Swarbrick A. An assessment of a new breath actuated inhaler device in acutely wheezy children. *Arch Dis Child* 1993; 68:477-488.
20. Crompton G, Duncan J. Clinical assessment of a new breath-actuated inhaler. *Practitioner* 1989;233:268-269.
21. Clarke SW, Newman SP. Differences between pressurized aerosol and stable dust particles. *Chest* 1981;80:907-909.
22. Crompton GK. Problems patients have using pressurized aerosol inhalers. *Eur J Respir Dis* 1982;63(Suppl 119):101-104.
23. Pedersen S, Frost L, Arnfred T. Errors in inhalation technique and efficiency in inhaler use in asthmatic children. *Allergy* 1986;41:118-124.
24. Toogood JH. Helping your patients make better use of MDIs and spacers. *J Respir Dis* 1994;15:151-166.
25. Lindgren S, Bake B, Larsson S. Clinical consequences of inadequate inhalation technique in asthma therapy. *Eur Respir J* 1987;1:93-98.
26. Everard ML, Devadason SG, Summers Q, Le Souef PN. Factors affecting and respirable dose delivery by salbutamol metered dose inhaler. *Thorax* 1995;50:746-749.
27. Dolovich M, Ruffin RE, Roberts R, Newhouse MT. Optimal delivery of aerosols from metered dose inhalers. *Chest* 1981;80:911-915.
28. National Institute of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. Highlights of the expert panel report II: Guidelines for diagnosis and management of asthma, 1997;25p.
29. Newman SP, Pavia D, Moren F, Sheahan N, Clarke SW. Deposition of pressurized aerosols in the human respiratory tract. *Thorax* 1981;36: 52-55.
30. Shim C, Williams MH. The adequacy of inhalation of aerosol from canister nebulizers. *Am J Med* 1980;69:891-894.
31. Blaquiére P, Christensen DB, Carter WB, Martini TR. Use and misuse of metered-dose inhalers by patients with chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:910-916.
32. Hindle M, Newton DAG, Chrystyn H. Investigations of optimal inhaler technique with the use of urinary salbutamol excretion measure of relative bioavailability to the lung. *Thorax* 1993;48:607-610.
33. Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia, Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. I Consenso Brasileiro no Manejo da Asma, 1994;20p.
34. National Institute of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. Highlights of the expert panel report II: Guidelines for diagnosis and management of asthma, 1997;26p.
35. Newman SP, Woodman G, Clarke SW, Sackner MA. Effect of Inspirease on the deposition of metered-dose aerosols in the human respiratory tract. *Chest* 1986;89:551-556.
36. Newman SP, Moren F, Pavia D, Little F, Clarke SW. Deposition of pressurized suspension aerosols inhaled through extension devices. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:317-320.
37. Kim CS, Eldredge MA, Sackner MA. Oropharyngeal deposition and delivery aspects of metered-dose inhaler aerosols. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:157-164.
38. Ahrens R, Lux C, Bahl T, Han SH. Choosing the metered-dose inhaler spacer holding chamber that matches the patient's need: evidence that the specific drug being delivered is an important consideration. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:288-294.
39. Barry PW, O'Callaghan C. Inhalation drug delivery from seven different spacer devices. *Thorax* 1996;51:835-840.
40. Pedersen S. Inhalers and nebulizers: which to choose and why. *Respir Med* 1996;90:69-77.
41. Miller MR, Bright P. Differences in output from corticosteroid inhalers used with Volumatic spacer. *Eur Respir J* 1995;8:1637-1638.
42. O'Callaghan C, Barry PW. Spacer devices in the treatment of asthma. *BMJ* 1997;314:1061-1062.

43. Wildhaber JH, Devadason SG, Eber E, Hayden MJ, Everard ML, Summers QA, LeSouef PN. Effect of electrostatic charge, flow, delay and multiple actuations on the in vitro delivery of salbutamol from small volume spacers for infants. *Thorax* 1996;51:985-988.
44. Bisgaard H. A metal aerosol holding chamber devised for young children with asthma. *Eur Respir J* 1995;8:856-860.
45. Colacone A, Afilado M, Wolkove N, Kreisman H. A comparison of albuterol administered by metered dose inhaler (and holding chamber) or wet nebulizer in acute asthma. *Chest* 1993;104:835-841.
46. Idris AH, Mcdermott MF, Raucci JC, Morrabel A, McGorray S, Hendel L. Emergency department treatment of severe asthma. *Chest* 1993;103:665-673.
47. Bronw PH, Blundell G, Greening A, Graham KC. Do large volume spacer devices reduce systemic effects of high dose inhaled corticosteroids? *Thorax* 1990;45:736-739.
48. Selroos O, Halme M. Effect of Volumatic spacer and mouth rinsing on systemic absorption of inhaled corticosteroids from a metered dose inhaler and dry powder inhaler. *Thorax* 1991;46:891-894.
49. 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.
50. O'Callaghan C, Cant M, Robertson C. Delivery of beclomethasone dipropionate from a spacer device: what dose is available for inhalation? *Thorax* 1994;49:961-964.
51. Barry PW, O'Callaghan C. Multiple actuations of salbutamol into a spacer device reduce the amount of drug recovered in the respirable range. *Eur Respir J* 1994;7:1707-1709.
52. Everard ML, Clark AR, Milner AD. Drug delivery from holding chambers with attached facemask. *Arch Dis Child* 1992;67:580-585.
53. Fuglsang G, Pedersen S. Comparison of nebulizer and nebulizer treatment of acute severe asthma in children. *Eur J Respir* 1986;69:109-113.
54. Jackson WF. Types of portable inhaler and performance in the laboratory. In:_____. *Inhalers in asthma*. Clinical Vision Ltd., 1995;14-17.
55. Nelson HS, Loffert DT. Comparison of the bronchodilator response to albuterol administered by the othihaler, the arochamber, or metered dose inhaler alone. *Ann Allergy* 1994;72:337-340.
56. Sackner MA, Kim CS. Auxiliary MDI aerosol delivery systems. *Chest* 1985;88(Suppl):161s-170s.
57. Silva Santos MAC, Pereira CAC. Efeito de broncodilatador através das câmaras de suspensão "Jet" e "Fisonair". *J Pneumol* 1997;23:137-140.
58. Jackson WF. Types of portable inhaler and performance in the laboratory. In:_____. *Inhalers in asthma*. Clinical Vision Ltd., 1995;18-22.
59. Persson G, Olsson B, Soliman S. The impact of inspiratory effort on inspiratory flow through turbuhaler in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1997;10:681-684.
60. Brown PH, Ning ACWS, Greening AP, McLean A, Crompton GK. Peak inspiratory flow through turbuhaler in acute asthma. *Eur Respir J* 1995;8:1940-1941.
61. Pedersen S, Hansen OR, Fuglsang G. Influence of inspiratory flow rate upon effect of a turbuhaler. *Arch Dis Child* 1990;65:308-319.
62. Nielsen KG, Klug SB, Ifversen M, Bisgaard H. Flow-dependent effect of formoterol dry-powder inhaled from the aerolizer. *Eur Respir J* 1997;10:2105-2109.
63. Lindsay DA, Russel NL, Thompson JE, Warnock TH, Shellshear ID, Buchanan PR. A multicentric comparison of the efficacy of terbutaline turbuhaler and salbutamol pressurized metered dose inhaler in hot, humid regions. *Eur Respir J* 1994;7:342-345.
64. Meijer RJ, van der Mark TW, Aalders BJ, Postman DS, Koeter GH. Home assessment of peak inspiratory flow through the turbuhaler in asthmatic patients. *Thorax* 1996;51:433-434.
65. Borgstrom L, Bondenson E, Moren F, Trofast, Newman SP. Lung deposition of budesonide inhaled via turbuhaler: a comparison with terbutaline sulphate in normal subjects. *Eur Respir J* 1994;7:69-73.
66. Mahadewsingh JV, Hamersma WBGJ, Scheurs AJM. Relative efficacy of three inhalers containing salbutamol in patients with asthma. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;50:467-469.
67. Agertoft L, Pedersen S. Importance of the inhalation device on the effect of budesonide. *Arch Dis Child* 1993;69:130-133.
68. Toogood JH, White FA, Baskerville JC, Fraher LJ, Jennings B. Comparison of the antiasthmatic, oropharyngeal, and systemic glucocorticoid effects of budesonide administered through pressurized aerosol plus spacer or the turbuhaler dry powder inhaler. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:186-193.
69. Melchor R, Biddiscombe MF, Mark VHF, Short MD, Spiro SG. Lung deposition of directly labelled salbutamol in normal subjects and in patients with reversible airflow obstruction. *Thorax* 1993;48:506-511.
70. Hindle M, Newton DAG, Chrystyn H. Dry powder inhalers are bioequivalent to metered-dose inhalers. *Chest* 1995;107:629-633.
71. O'Callaghan C, Barry PW. The science of nebulized drug delivery. *Thorax* 1997;52(Suppl 2):S31-S44.
72. Cockroft DW, Hurst TS, Brenda PG. Importance of evaporative water losses during standardized nebulized inhalation provocations tests. *Chest* 1989;96:505-508.
73. Dennis JH, Stenton SC, Beach JR, Walters EH, Hendrick DJ. Jet and ultrasonic nebulizer output: use of a new method for direct measurement of aerosol output. *Thorax* 1990;45:728-732.
74. Newman DM, Lipworth BJ. Nebulizer performance, pharmacokinetics, airways and systemic effects of salbutamol given via a novel nebulizer delivery system ("ventstream"). *Thorax* 1994;49:762-770.
75. Everard ML, Clark AR, Milner AD. Drug delivery from jet nebulizers. *Arch Dis Child* 1992;67:586-591.
76. Clay MM, Pavia D, Newman SP, Clarke SW. Factors influencing the size distribution of aerosols from jet nebulizers. *Thorax* 1983;38:755-759.
77. Muers MF, Corris PA. The nebulizer project group of the British Thoracic Society Standards of care committee. Appendix 2: summary of nebulizer guidelines for ward and community staff. *Thorax* 1997;52(Suppl 2):S18-S19.
78. Muers MF, Corris PA. The nebulizer project group of the British Thoracic Society Standards of care committee. Guidelines. *Thorax* 1997;52(Suppl 2):S4-S16.
79. Newman SP, Pellow PGD, Clay MM, Clarke SW. Evaluation of jet nebulizer for use with gentamicin solution. *Thorax* 1985;40:671-676.
80. O'Callaghan C, Clark AR, Milner D. Why nebulizer more than five minutes. *Arch Dis Child* 1989;64:1270-1273.
81. Malone AR, Michael CH, Glynn-Barnhart A, Nelson H. Optimal duration of nebulized albuterol therapy. *Chest* 1993;104:1114-1118.
82. Everard ML, Hardy JG, Milner AD. Comparison of nebulized aerosol deposition in the lungs of healthy adults following oral and nasal inhalation. *Thorax* 1993;48:1045-1046.
83. Pereira LFF, Rossi JA. Manual de orientação do tratamento da asma. *J Pneumol* 1993;19:185-201.
84. Barnes KL, Rollo C, Holgate ST, Murphy D, Comber P, Bell E. Bacterial contamination of home nebulizers. *BMJ* 1987;295:812.
85. Alvine GF, Rodgers P, Fitzsimmons KM. Disposable jet nebulizers. How reliable are they. *Chest* 1992;101:316-319.
86. Loffert DT, Ikle D, Nelson HS. A comparison of commercial jet nebulizers. *Chest* 1994;106:1788-1793.
87. Smith EC, Denyer J, Kendrick AH. Comparison of twenty three nebulizer/compressor combination for domiciliary use. *Eur Respir J* 1995;8:1214-1221.
88. Mercer TT. Production of therapeutic aerosols. Principles and techniques. *Chest* 1981;80:813-818.
89. Thomas SHL, O'Doherty MJ, Page CJ, Blower P, Geddes DM, Nunam TO. Pulmonary deposition of nebulized amiloride in cystic fibrosis: comparison of two nebulizers. *Thorax* 1991;46:717-721.
90. Nakanishi AK, Lamb BM, Foster C, Rubin BK. Ultrasonic nebulization of formoterol is no more effective than jet nebulization for the treatment of acute asthma in children. *Chest* 1997;111:1505-1508.