



---

**ARTIGO DE REVISÃO**

---

***Aerossolterapia na asma da criança****Aerosol therapy in childhood asthma*

Leda Solano de Freitas Souza\*

**Resumo**

**Objetivos:** Os objetivos dessa revisão são apresentar resultados de pesquisas em aerossolterapia e discutir a otimização dessa forma de administração de medicamentos.

**Método:** Foram revistos alguns dos principais trabalhos publicados sobre aerossolterapia, sobre aparelhos geradores de aerossol, e sobre farmacocinética e farmacodinâmica das drogas inaladas.

**Resultados:** São apresentados os fatores que interferem sobre o padrão de deposição das drogas inaladas, sua farmacocinética e a influência da deposição e da farmacocinética sobre os efeitos do tratamento. Os aparelhos geradores de aerossol são comparados, em seus aspectos positivos e negativos, e procura-se estabelecer equivalência entre doses com diferentes dispositivos inalatórios.

**Conclusões:** Os aparelhos geradores de aerossol e as técnicas inalatórias determinam o padrão de deposição e os efeitos clínicos das drogas. Esses fatores devem ser bem conhecidos, a fim de se alcançarem os melhores resultados possíveis no tratamento por via inalatória.

*J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74(3):189-204: aerossol, técnicas inalatórias, deposição de partículas, farmacocinética, aparelhos geradores de aerossol.*

**1. Introdução**

A ligação direta do aparelho respiratório com o meio ambiente facilita a administração de medicamentos às vias aéreas inferiores, através do ar inspirado. Indiscutivelmente, a asma é a doença em que mais se utiliza a via inalatória, tanto no tratamento da crise, como no tratamento profilático. Os bons resultados no tratamento da asma têm justificado a extensa pesquisa que vem sendo realizada no sentido de desenvolver novas e melhores drogas para uso inalatório e de aprimorar o modo de administração e os dispositivos inalatórios.

**Abstract**

**Objectives:** The aims of this review are to present research data about aerosoltherapy and to discuss the optimization of this form of drug administration.

**Method:** Review of the literature, covering some of the most important studies about aerosoltherapy, inhaler devices, pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled drugs.

**Results:** Factors that influence deposition pattern and pharmacokinetics of inhaled drugs are discussed, as well as how they can affect clinical efficacy. Positive and negative features of inhaler devices are compared; an attempt to establish dose equivalency of drug delivered by different devices is made.

**Conclusions:** Different inhaler devices and different inhaling techniques produce different drug deposition patterns and clinical effects. So, those who deal with aerosoltherapy, including patients, must be well aware of all those issues, in order to achieve the best results.

*J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74(3):189-204: aerosol, inhaling techniques, particle deposition, pharmacokinetics, inhaler devices.*

Os atrativos da via inalatória no tratamento da asma são os seguintes:

- *efeitos quase imediatos*, devidos à rapidez com que os medicamentos chegam ao local de ação (interessante no tratamento da crise);
- *efeitos terapêuticos plenos*, conseguidos com pequenas doses (interessante no tratamento da crise e no tratamento profilático);
- *raridade de efeitos colaterais* (o que proporciona segurança ao tratamento profilático e também ao tratamento da crise).

Quase todos os broncodilatadores, diversos corticosteróides e outras drogas profiláticas, como o Cromoglicato Dissódico e o Nedocromil, são disponíveis em apresentações para uso inalatório.

---

\* Professora Adjunta de Pediatria - Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.

Chefe do Setor de Pneumologia do Centro Pediátrico Prof. Hosannah de Oliveira - Universidade Federal da Bahia .

Para que possam ser administrados às vias aéreas inferiores, os medicamentos precisam estar sob a forma de aerossol. Estudos de comportamento dos aerossóis e da farmacocinética das drogas usadas por via inalatória estão contribuindo para que a terapia inalatória deixe o empirismo e se fundamente em bases racionais e científicas.

## 2. Propriedades dos aerossóis

Aerossóis são suspensões de diminutas partículas (líquidas ou sólidas) em um gás ou em uma mistura de gases, como o ar atmosférico<sup>1</sup>. Na natureza, temos vários exemplos de aerossóis, como as nuvens de chuva, que são aerossóis de partículas líquidas; as nuvens de poeira em uma estrada de barro; ou as nuvens de ácaros ao se sacudirem lençóis, travesseiros, ou colchões, que são aerossóis de partículas sólidas. Em medicina, os aerossóis são gerados por dispositivos, como os inaladores pressurizados, os inaladores de pó e os nebulizadores.

A estabilidade dos aerossóis é transitória: *as partículas tendem a se depositar por gravidade (sedimentação) ou por impação a outras estruturas próximas*<sup>1</sup>; as partículas também aderem umas às outras, formando partículas maiores<sup>1</sup>; algumas partículas têm características higroscópicas e aumentam progressivamente de tamanho pela incorporação de moléculas de água. O tamanho das partículas determina a velocidade de sedimentação; a movimentação das partículas no aerossol (a sua energia cinética) influencia a impação.

O tratamento por via inalatória utiliza a tendência que têm as partículas aerossolizadas para a deposição. *A preocupação de quem usa a via inalatória é garantir a deposição das partículas da droga nos locais onde sua ação é desejada*: no caso da asma, nos brônquios. Grande parte das falhas do tratamento inalatório na asma deve-se à deposição inadequada da droga, muitas vezes não suspeitada pelo médico que acompanha o paciente.

## 3. Partículas respiráveis

Para que um aerossol possa ser inalado para as vias aéreas inferiores é preciso que suas partículas tenham diâmetros inferiores a 5 micra<sup>1-4</sup>. Partículas desse tamanho são chamadas de *partículas respiráveis*. As partículas com diâmetro superior a 5 micra depositam-se nas vias aéreas superiores. Partículas com diâmetros inferiores a 1 micron chegam até os alvéolos e voltam com o ar expirado, sem que se depositem. Portanto, para que haja deposição nas vias aéreas inferiores, as partículas devem ter diâmetro entre 1 e 5 micra<sup>1-3</sup>. *A eficiência da via inalatória está condicionada ao uso de aerossóis contendo uma grande proporção de partículas respiráveis*.

O tamanho das partículas é determinado pelos aparelhos geradores de aerossol<sup>1</sup>. Estes deverão conter especificações, a fim de orientar o usuário, sobre a proporção de partículas respiráveis que são capazes de gerar. Os indica-

dores podem ser a proporção de partículas respiráveis no aerossol gerado ou o diâmetro aerodinâmico de massa média<sup>1</sup>; este último indica o modo de distribuição da massa do aerossol em partículas de diversos tamanhos: metade da massa de aerossol terá partículas com diâmetro inferior ao diâmetro aerodinâmico de massa média especificado; a outra metade da massa de aerossol será formada por partículas com diâmetros acima dele; um aerossol com diâmetro aerodinâmico de massa média de 2,5m é portanto de melhor qualidade para a inalação que outro com diâmetro aerodinâmico de massa média de 5m. Infelizmente, porém, os inaladores não são, em geral, acompanhados por especificações dessa natureza. No caso dos aerossóis produzidos por nebulizadores de jato, o fluxo de oxigênio influi sobre o diâmetro das partículas: quanto maior o fluxo, menores as partículas; fluxos entre 2 e 5 l/min, comumente usados nos serviços médicos, produzem partículas maiores que fluxos da ordem de 8l/min; o fluxo de 8 l/min deve ser preferido para uso na asma<sup>1</sup>. Com relação aos inaladores de pó, o fluxo inspiratório do paciente influi sobre o diâmetro das partículas geradas: fluxos superiores a 60 l/min geram partículas menores<sup>5,6</sup>.

Mais adiante, veremos que o padrão inalatório do paciente também influirá sobre o tamanho das partículas geradas por nebulizadores.

## 4. Outros fatores de deposição

a) Técnica Inalatória: *o volume inspiratório, a velocidade inspiratória e a via pela qual se processa a inalação interferem sobre o padrão de deposição das partículas*<sup>6,7</sup>.

- A inspiração profunda se acompanha de uma deposição mais periférica das partículas que a inspiração normal de repouso<sup>1,8-10</sup> e deve ser preferida, se o paciente for capaz de realizá-la. O volume pulmonar no início da inalação, portanto, interfere na deposição da droga<sup>9</sup>: o paciente deve expirar profundamente antes de iniciar a inalação do aerossol.

- A velocidade inspiratória rápida acarreta um fluxo turbulento que provoca mais impacto das partículas nas estruturas das vias aéreas superiores<sup>1</sup>; a inspiração lenta e uniforme tende a linearizar o fluxo das partículas e aumentar a proporção depositada nas vias aéreas inferiores<sup>1,9,10</sup>. No caso dos inaladores pressurizados, os fluxos inspiratórios ideais são menores que 30 l/min, enquanto que, para os inaladores de pó, os fluxos inspiratórios devem ser superiores a 60 l/min<sup>7,9-13</sup>; a necessidade de fluxos mais elevados, com o inalador de pó decorre do fato de que o fluxo inspiratório é o gerador do aerossol e influencia inversamente o tamanho das partículas (fluxos maiores, aerossol de partículas menores).

- O nariz possui passagens estreitas e tortuosas e estruturas, como os cornetos, nas quais as partículas se impactam; a inalação através da boca deve ser recomendada<sup>1,8</sup>.

- A realização de uma pausa no final da inspiração favorece a deposição das partículas por gravidade<sup>1</sup>; a pausa terá, aproximadamente, a duração de 10 segundos<sup>9,10</sup>.

A técnica inalatória ideal para uma deposição de partículas nas vias aéreas inferiores é, portanto, a inspiração profunda pela boca, seguida de pausa de cerca de 10 segundos.

b) Geometria das Vias Aéreas e Mecânica Pulmonar: a geometria das vias aéreas e alterações no parênquima influem também no padrão de deposição das partículas<sup>1,2,14-19</sup>; enquanto que, em um pulmão normal, a distribuição do aerossol nas vias aéreas inferiores depende basicamente da gravidade, em um pulmão com asma, a diferença de fluxo inspiratório entre vias aéreas com graus diferentes de obstrução determina uma deposição heterogênea, privilegiando as áreas menos comprometidas pela doença. De um modo geral, em pacientes com obstrução brônquica intensa, a deposição predomina nas vias aéreas centrais<sup>17-19</sup>. A droga depositada nas vias aéreas centrais tende a ser eliminada pelo aparelho mucociliar, em vez de ser absorvida pela mucosa<sup>10</sup>. Nas crises asmáticas muito intensas, o aerossol pode não atingir adequadamente os locais obstruídos, tornando necessário, em alguns desses casos, recorrer ao uso da via subcutânea, para *iniciar* o tratamento broncodilatador, ou, mesmo, da via venosa<sup>20,21</sup>.

## 5. Estudos de deposição

Os estudos de deposição de partículas aerossolizadas são muito importantes, por permitirem a comparação objetiva do funcionamento de diferentes tipos de aparelhos geradores e de auxiliares inalatórios (espaçadores), assim como da eficácia de diversas técnicas inalatórias. Vários métodos foram desenvolvidos e utilizados em pesquisa<sup>1,4,7,10,22-39</sup>. Entre os vários métodos, dois foram adequadamente validados<sup>10</sup>: o método cintigráfico e o método farmacocinético, este último utilizando carvão vegetal para adsorver a fração ingerida da droga administrada por via inalatória. Apesar de adequadamente validados, os dois métodos proporcionam resultados não comparáveis entre si<sup>30,31</sup>, provavelmente porque o método farmacocinético com carvão ativado não mede a droga depositada nas vias aéreas centrais, que não é absorvida e sim removida pelo aparelho mucociliar<sup>10</sup> e deglutida.

## 6. Farmacocinética das drogas inaladas

Ao serem inaladas, as partículas depositam-se na região orofaríngea e nas vias aéreas superiores e inferiores<sup>40</sup>. Parte do aerossol gerado perde-se na atmosfera ou fica retido nas paredes do aparelho, ou retorna na expiração, sem se ter depositado<sup>40</sup>. A proporção de droga depositada no aparelho, nas vias aéreas, ou perdida na atmosfera varia de acordo com o aparelho gerador do aerossol e com a técnica inalatória empregada.

Em geral, 2 a 15% do aerossol gerado depositam-se nas vias aéreas inferiores<sup>2,3,41,42</sup> e exerce aí a ação terapêutica

tópica, que é o objetivo da terapia inalatória. O efeito tópico terá intensidade proporcional à concentração da droga nos tecidos da parede brônquica<sup>1</sup>. Algumas drogas podem sofrer transformações químicas no parênquima pulmonar (beclometasona)<sup>1,42</sup>. A droga pode ser absorvida pela mucosa dos brônquios intermediários e periféricos<sup>10</sup> para a circulação sistêmica, ou ser removida pelo aparelho mucociliar, principalmente a fração depositada nos brônquios maiores<sup>10</sup>; a absorção é facilitada se houver inflamação da mucosa, o que é habitual na asma; na circulação, a droga sofrerá metabolismo idêntico ao que ocorre quando é usada por via venosa<sup>1</sup>.

A porção depositada nas vias aéreas superiores pode ser tão grande quanto 80% do aerossol gerado<sup>40</sup>. Ela será deglutida e por fim absorvida pela mucosa intestinal; seu metabolismo será igual ao que sofre quando administrada por via oral<sup>1</sup>; algumas drogas são intensamente metabolizadas e inativadas na primeira passagem pelo fígado, ou ainda, pela mucosa do trato digestivo ( $\beta_2$  agonistas)<sup>1</sup>.

Como as drogas inaladas podem ser absorvidas, seja pela mucosa brônquica, seja pela mucosa digestiva, podem ser esperados efeitos sistêmicos durante a terapia inalatória. A biodisponibilidade sistêmica das drogas inaladas refere-se à fração que atinge a circulação sanguínea, após a inalação. Distinguem-se dois componentes da biodisponibilidade sistêmica: a biodisponibilidade sistêmica pulmonar e a biodisponibilidade sistêmica oral; o primeiro corresponde à droga que cai na circulação sistêmica, absorvida pela mucosa respiratória; o segundo corresponde à droga absorvida pela mucosa digestiva que, após passar pelo fígado, entra também na circulação sistêmica (Figura 1). Segundo estudos de Hindle e Chrystyn<sup>27,28</sup>, é possível avaliar a importância de cada um desses componentes, dosando-se a droga na urina em diferentes momentos após a inalação: a dosagem na urina colhida até 30 minutos após a inalação reflete a absorção pulmonar; a dosagem em toda a urina colhida entre 30 minutos e 24 horas após a inalação reflete a absorção digestiva. Atualmente estuda-se a proporção de droga depositada nos pulmões, bloqueando-se, com carvão vegetal, a droga que chega ao aparelho digestivo e, em seguida, dosando-se o seu nível plasmático, que corresponderá à droga absorvida do aparelho respiratório<sup>10,30</sup>. Ainda são insuficientes os estudos farmacocinéticos das drogas inaláveis (Tabelas 1 e 2). O nível plasmático da droga proveniente do aparelho respiratório e do aparelho digestivo e os seus efeitos sistêmicos representam o balanço entre as quantidades absorvidas e a velocidade de metabolização e de excreção. Os efeitos sistêmicos reforçam o efeito tópico, mas incluem também efeitos colaterais, em geral indesejáveis. Na terapia inalatória, os efeitos sistêmicos são pequenos e muitas vezes desprezíveis, porque se usam doses muito pequenas; além disso, as características farmacocinéticas próprias das drogas usadas por via inalatória (baixo nível de absorção pelas mucosas e rápida inativação) garantem segurança com relação à ocorrência de efeitos colaterais<sup>43</sup>. A elevada relação *efeitos*

terapêuticos / efeitos colaterais constitui o principal atrativo da via inalatória<sup>44</sup>. O ideal da terapia inalatória é usar drogas com biodisponibilidade sistêmica muito baixa, para reduzir a ocorrência de efeitos colaterais<sup>44,45</sup>. Alterações moleculares, induzidas pela indústria farmacêutica, produzem novas drogas, com características farmacocinéticas cada vez mais apropriadas para o uso inalatório. Independentemente da farmacocinética de cada droga, podemos controlar o padrão de deposição da droga, *diminuindo a quantidade de partículas que, inutilmente, se depositam nas vias aéreas superiores*. Quatro recursos podem ser aplicados com esse intento:

- escolher aparelhos que produzam uma grande proporção de partículas respiráveis (ver item 3);
- otimizar a técnica inalatória (ver item 4);
- lavar a boca e a faringe após a inalação, para remover a droga depositada nessa região;
- usar espaçadores<sup>23,28,41,46</sup>.

### 7. Espaçadores

Os espaçadores surgiram no fim da década de 70. São tubos de formas e tamanhos variáveis, interpostos entre a boca do paciente e o dispositivo pressurizado gerador do aerossol. Só podem ser usados com os inaladores pressurizados. Enquanto o aerossol percorre o espaçador (Figura 2), várias alterações vão sendo produzidas: as partículas maiores e mais pesadas depositam-se por gravidade, o

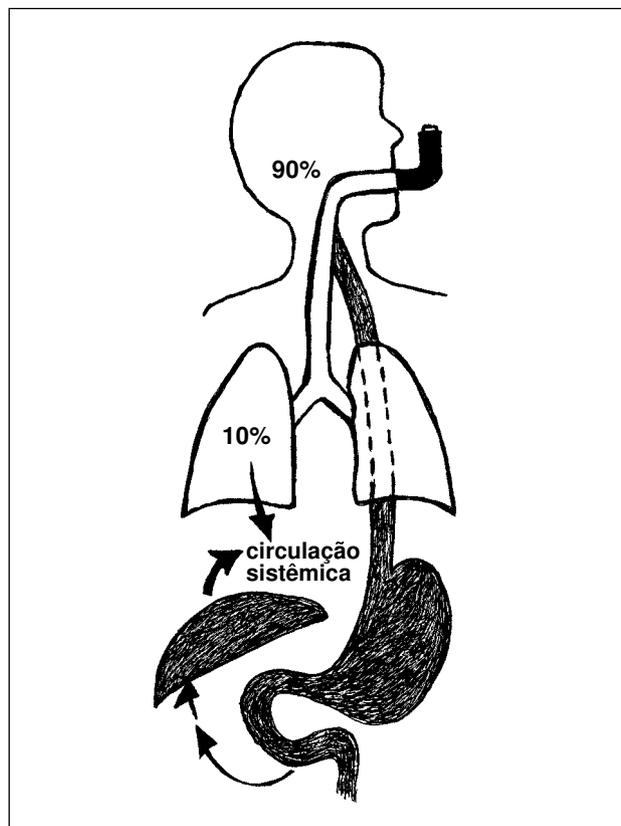


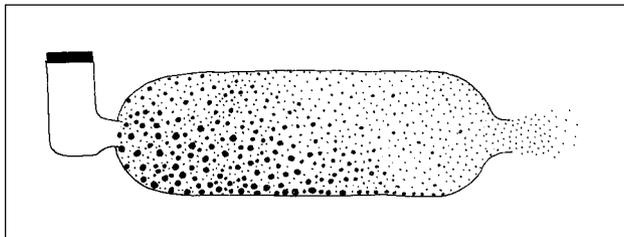
Figura 1 - Farmacocinética das drogas inaladas

Tabela 1 - Farmacocinética das drogas inaladas<sup>1,40,42,47-49</sup>.  $\beta_2$ = $\beta_2$  agonistas; BI=Brometo de Ipratrópio; CGS=cromoglicato dissódico; NS=nedocromil sódico; Cort.=Corticóides; T=terbutalina; S= salbutamol

Droga	Biodisponibilidade sistêmica	Absorção pulmões (%)	Absorção digestiva (%)	Metabolismo m. digestiva	Metabolismo hepático	Meia-vida plasmática
$\beta_2$	Baixa: 16,5% da dose inalada (T)	9,1% da dose inalada (T)	6,7% da dose inalada (T) 52% da dose ingerida (T) e 100% da dose ingerida (S)	Acentuado	Rápido, na primeira passagem	
BI	Muito baixa	Mal absorvida	30% da dose ingerida			3 ½ horas
CGS		Absorção lenta - quase 100% da dose depositada nos pulmões	Quase nula: <1% da dose ingerida		excretado inalterado na urina e na bile	126 a 94 minutos
NS	6 a 9% da dose inalada	Quase 100% da dose depositada nos pulmões	Quase nula: <1% da dose ingerida		excretado inalterado na urina e na bile	
Cort.		±80% da dose depositada	5 a 60% da dose ingerida		Rápido, na primeira passagem	

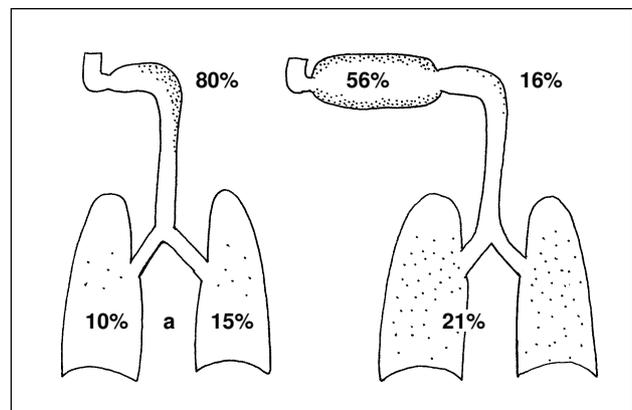
**Tabela 2** - Farmacocinética dos corticóides inalados<sup>1,42,47-49</sup>. BSP = Biodisponibilidade sistêmica pulmonar; BSO= Biodisponibilidade sistêmica oral

Droga	B.S.P.	B.S.O.	Metabolismo (em tecidos)	Metabolismo hepático	Meia-vida plasmática
Budesonida	70% da dose depositada nos pulmões	4,3 a 10,7% da dose ingerida	mínimo	rápido e intenso na 1ª passagem (metabólitos com 1/100 da atividade da budesonida)	2 horas
Beclometasona		maior que a da budesonida	significativo (metabólitos mais ativos que a beclometasona)	rápido na 1ª passagem (menos que a budesonida)	?
Flunisolida		20% da dose ingerida	não há	metabólito é 3 vezes mais ativo que a hidrocortisona	1,6 horas (4 h, para o metabólito)
Triamcinolona	55%	?		?	1,5 a 2,3h (via venosa)
Fluticasona	?	quase nula		muito rápido e intenso na 1ª passagem (metabólito inativo)	3h (via venosa)

**Figura 2** - Espaçador - seleção de partículas respiráveis; deposição de partículas grandes, por gravidade

tamanho das partículas reduz-se por evaporação do propelente, a velocidade e a agitação das partículas diminuem e o fluxo turbulento transforma-se em fluxo linear ou quase linear<sup>42</sup>; essas alterações fazem com que o aerossol, ao chegar ao paciente, tenha uma maior proporção de partículas respiráveis e fluxo linearizado. O espaçador funciona como um filtro que retém partículas grandes e libera partículas respiráveis, seletivamente, para o paciente<sup>50</sup>. Com o espaçador, cerca de 21% das partículas geradas pelo aparelho são inaladas para as vias aéreas inferiores, enquanto que aproximadamente 16% são depositadas nas vias aéreas superiores e cerca de 56% ficam retidas no espaçador<sup>41,51</sup>; estas últimas seriam depositadas na boca e na faringe, se a inalação fosse feita sem espaçador (Figura 3). O espaçador diminui, em termos absolutos e relativos, a quantidade da droga que ficaria nas vias aéreas superiores e seria deglutida<sup>52</sup>. O espaçador diminui, portanto, a dose total tomada pelo paciente e a biodisponibilidade sistêmica oral<sup>42,52</sup> e,

dessa forma, otimiza a terapia inalatória<sup>51,52</sup>, reduzindo os efeitos sistêmicos; é recomendado o seu uso sempre, especialmente ao se usar corticosteróide inalatório, particularmente se em altas doses<sup>41,52</sup>; além de reduzir os efeitos sistêmicos da corticoterapia, o espaçador reduz o risco de candidíase orofaríngea. As proporções de droga depositadas nas vias aéreas superiores e inferiores variam de um tipo de espaçador para outro<sup>1,28,53</sup>. A distância entre o inalador pressurizado e a boca do paciente (ou seja, o comprimento do espaçador) tem grande influência na seleção de partículas respiráveis, pois o comprimento correlaciona-se com o tempo que o aerossol leva para transitar da fonte geradora ao paciente e, por conseguinte, com a quantidade de partículas que se sedimentarão. A eletricidade

**Figura 3** - Alteração do padrão de deposição de partículas, pelo espaçador

de estática das paredes do espaçador pode atrair partículas do aerossol, diminuindo a dose oferecida ao paciente<sup>54</sup>. A eficiência desses dispositivos deve ser, pois, testada através de estudos de deposição de drogas e através de estudos farmacodinâmicos. Ao se fazer a comparação de resultados de estudos sobre efeitos terapêuticos de drogas, devem ser levados em consideração os tipos de espaçadores usados, a fim de evitar erros de interpretação. Existem vários tipos de espaçadores comercializados - de vários tamanhos e formas, com ou sem válvulas: Aerocamara, Fisonhair, Jet, Optihaler etc. Além dos espaçadores produzidos pela indústria farmacêutica, há os espaçadores de fabricação "caseira", artesanais, produzidos com garrafas plásticas, frascos de soro, etc.

No Centro Pediátrico Prof. Hosannah de Oliveira, temos preferido usar espaçadores feitos com frascos de soro, de 250 e de 500 ml, cortados transversalmente numa das extremidades (a que será colocada ao redor da boca da criança) e perfurados na outra extremidade (onde se encaixará o inalador pressurizado); ocluímos as narinas da criança, para que a inalação se processe pela boca (Figura 4); o lactente chora durante esse processo e com isso aumenta o volume inspiratório, favorecendo a inalação; esses espaçadores são lavados com água e sabão e esterilizados em solução de hipoclorito de sódio, para reutilização. São deixados secar espontaneamente, pois a secagem com tecidos aumenta a carga eletrostática das paredes do espaçador.

Nenhum estudo de deposição foi realizado com os espaçadores artesanais, no entanto o ótimo resultado clínico que se observa com o seu uso é um indicador indireto do seu bom funcionamento.



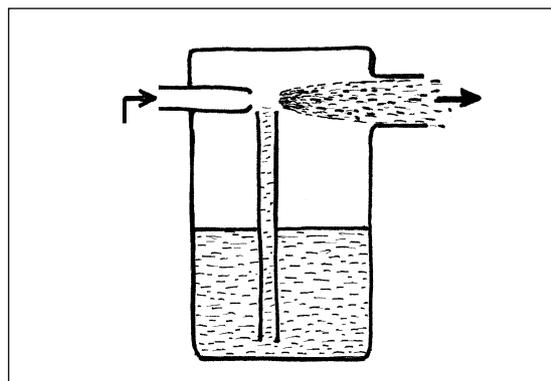
**Figura 4** - Uso do inalador pressurizado, por lactente pequeno, com a ajuda de um espaçador fabricado com frasco de soro. A abertura do espaçador abrange a boca e o queixo da criança; o nariz fica fora do espaçador e é pinçado para que a criança respire pela boca. Se chorar, aumenta a eficiência da inalação

## 8. Aparelhos geradores de aerossol

Existem diversos aparelhos geradores de aerossol e a indústria farmacêutica está empenhada em produzir novos tipos, aperfeiçoados no sentido de permitir a liberação para os pulmões, de uma proporção cada vez maior de partículas.

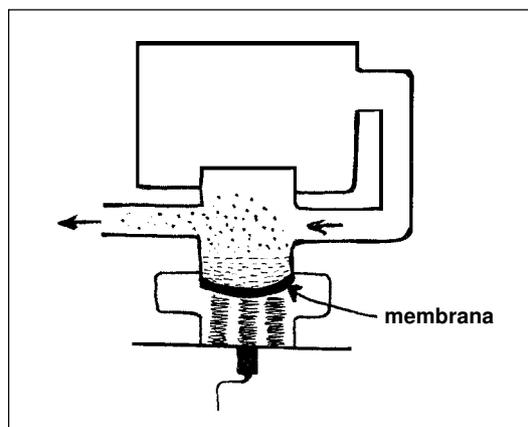
Alguns aparelhos liberam a droga aerossolizada, em partículas líquidas, gradualmente, durante vários minutos - *nebulizadores*. Outros liberam a dose completa instantaneamente; estes, por sua vez, compreendem dois tipos, de acordo com o aerossol gerado: os que geram aerossol de partículas líquidas - *inaladores pressurizados* e os que geram aerossol de partículas sólidas - *inaladores de pó*.

a) *Nebulizadores*: são utilizados 2 tipos de nebulizadores - nebulizadores de jato e nebulizadores ultra-sônicos. Os primeiros utilizam um jato de oxigênio ou de ar comprimido para produzir a dispersão do líquido em pequenas partículas (Figura 5). O fluxo do jato influi no tamanho das partículas<sup>1</sup>. Alguns compressores de ar portáteis, muito usados nos domicílios e em postos de saúde, não produzem fluxo de ar suficiente para gerar aerossol com proporção adequada de partículas respiráveis e podem ser de baixa eficácia<sup>21</sup>. Os nebulizadores ultra-sônicos fragmentam o líquido por vibração de uma membrana (Figura 6). Têm a vantagem, sobre os primeiros, de produzirem aerossol aquecido, com partículas de igual tamanho ou menores e com débito maior.



**Figura 5** - Nebulizador de Jato - a coluna de líquido (que se formou por capilaridade e pela queda de pressão produzida quando o jato de gás sai do tubo estreito) é fragmentada pelo jato de oxigênio

A droga a ser administrada é diluída em soro fisiológico ou em água destilada e colocada no copo do nebulizador. Prefere-se o soro fisiológico por ser menos irritante para a mucosa respiratória à água destilada. Soluções hipo ou hiperosmóticas podem causar broncoespasmo e tosse<sup>21,55</sup>. O pH da solução também pode ser um fator de broncoconstrição<sup>55</sup>. O volume da solução deve ser de 4 a 5 ml, para



**Figura 6** - Nebulizador ultra-sônico - o líquido é fragmentado pela vibração de uma membrana sob a ação do ultra-som

evitar hiperosmolaridade<sup>21</sup> e para reduzir a perda de droga, no volume residual do nebulizador. Volume residual<sup>40</sup> é o volume de solução que fica no copo, mesmo que se prolongue indefinidamente a nebulização; se a droga tiver sido diluída em 2 ml de soro, a quantidade de droga perdida no volume residual será maior que se a diluição for feita em 5 ml, pois a concentração da primeira solução é maior.

A eficiência dos nebulizadores é muito variável, influenciada por diversos fatores (tipo de aparelho, fluxo do gás, volume, osmolaridade e pH da solução a ser nebulizada, padrão respiratório do paciente, idade do paciente); esses fatores, que interferem sobre quantidade e tamanho de partículas, sobre o débito do nebulizador<sup>8,56</sup> e conseqüentemente sobre a dose tomada pelo paciente, não costumam ser considerados por quem aplica a nebulização, e o uso dos nebulizadores é feito de forma empírica, em geral.

**Técnica inalatória:** O paciente pode inalar o aerossol sem nenhuma manobra especial, simplesmente usando o seu volume corrente, ou pode realizar algumas manobras inspiratórias lentas e profundas, a intervalos mais ou menos regulares, seguidas de pausa. O volume inspiratório do paciente influencia o débito do nebulizador e a proporção de partículas respiráveis. Em um estudo utilizando nebulizador ultra-sônico, com salina hipertônica<sup>56</sup>, o aumento do volume inspiratório de 250 para 500 ml acarretou um aumento no débito do nebulizador de 1,6 para 2,5 ml/min; com volumes correntes entre 300 e 500 ml, 100% das partículas geradas tinham menos de 5m de diâmetro, enquanto que, com volumes correntes na faixa de 150 a 250 ml, a proporção de partículas respiráveis foi de apenas 10%; o mesmo estudo mostrou que a frequência respiratória elevada determinava diminuição do débito do nebulizador. Dessa maneira, conclui-se que a criança pequena, que respira com pequenos volumes e grandes frequências, tem um aproveitamento da nebulização desvantajoso em relação à criança maior e ao adulto; além disso, estes últimos podem otimizar a nebulização, realizando algumas inspirações lentas e profundas, seguidas de pausa, que terão como

efeito aumentar a penetração e sedimentação das partículas nas vias aéreas inferiores.

Ao inalar o aerossol produzido pelo nebulizador, o paciente geralmente inala também um certo volume de ar atmosférico, variável, conforme o débito do nebulizador e o volume inspiratório do paciente: quanto maior for o volume inspiratório do paciente, em relação ao débito do nebulizador, maior volume de ar atmosférico será inalado junto com a nebulização; se o volume inspiratório for menor que o volume de aerossol produzido pelo nebulizador no mesmo tempo, o paciente inalará aerossol puro, sem diluição com o ar atmosférico. Crianças acima de 12 meses e adultos têm volume corrente maior que o volume de aerossol que o nebulizador gera, no período de tempo correspondente à inspiração (débito do nebulizador); dessa forma, inalam o aerossol produzido e mais um certo volume de ar ambiente<sup>57,58</sup>; crianças de menos de 12 meses (principalmente menores de 6 meses) inalam apenas o aerossol, pois seus volumes correntes são menores que o volume de aerossol gerado pelo aparelho no mesmo período de tempo<sup>57,58</sup>; essas crianças, à medida que crescem, vão inalando quantidades progressivamente maiores do aerossol, ou seja, doses gradualmente maiores da droga nebulizada, proporcionais aos seus volumes correntes<sup>57,58</sup>; quando o volume corrente torna-se maior que o volume gerado pelo aparelho, a quantidade de aerossol que é inalada passa a ser sempre a mesma, não importando o tamanho do paciente<sup>57,58</sup>; o aerossol inalado vai sendo, então, progressivamente mais diluído em ar ambiente, de forma proporcional ao volume corrente do paciente. Portanto, é necessário aumentar a concentração da droga na solução de nebulização, proporcionalmente ao tamanho do paciente, a partir de cerca de 12 meses de idade; em pacientes com menos de 12 meses, a concentração da droga pode ser constante, pois a dose que será tomada será regulada pelo volume corrente da criança. Esses fatos têm importância significativa, quando se utilizam nebulizadores para realizar testes de provocação brônquica com metacolina, ou histamina, a fim de avaliar a reatividade brônquica: a comparação entre testes de crianças de tamanhos diferentes deve levar em consideração que, se a concentração da solução nebulizada for a mesma para todas as crianças, as crianças pequenas tomarão doses maiores que as crianças de mais idade em relação ao seu peso, à sua superfície corpórea e ao seu volume de gás torácico<sup>58</sup>. Testes de reatividade brônquica realizados em lactentes, sem essa preocupação, geraram a interpretação de que os lactentes pequenos teriam hiperreatividade brônquica que tenderia a regredir com a idade; provavelmente essa "hiperreatividade" é apenas um artefato, decorrente do uso inadvertido de doses maiores em crianças pequenas<sup>57,58</sup>.

As vantagens e desvantagens do uso dos nebulizadores encontram-se na Tabela 3.

**b) Inaladores pressurizados:** a droga está contida em um cilindro metálico, dividida em partículas menores que

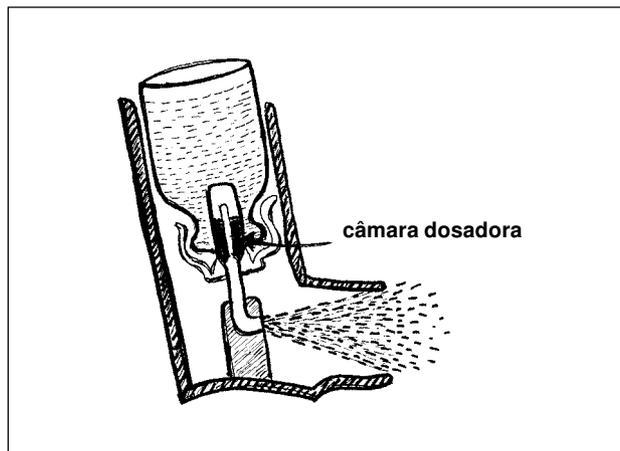
**Tabela 3** - Pontos positivos e pontos negativos do uso dos aparelhos geradores de aerossol

Inaladores	Pontos positivos	Pontos negativos
<b>Nebulizadores</b>	Técnica inalatória simples Administra oxigênio e água, junto com a droga	Procedimento desconfortável, demorado <sup>8,86</sup> Gasto de tempo no preparo da solução e na administração e ocupação de pessoal Demora do paciente no s. de emergência Necessidade de se dispor de fonte de O <sup>2</sup> ou de ar comprimido Grande perda de droga <sup>2,40,56</sup> Rendimento (eficácia) variável <sup>8,29,56</sup> Paciente fica dependente do aparelho <sup>2</sup> Risco de contaminação por bactérias <sup>2</sup> Broncoconstrição paradoxal <sup>55</sup>
<b>Inaladores pressurizados</b>	Uso prático e cômodo Rendimento (eficácia) uniforme Economia: perda pequena de droga, não usa oxigênio <sup>2,87</sup> Envolvimento do paciente com o tratamento <sup>2</sup>	Propelente afeta a camada de ozônio Técnica inalatória complexa: problema contornado pelo espaçador <sup>62</sup> Broncoconstrição paradoxal <sup>88</sup>
<b>Inaladores de pó</b>	Não contêm propelente São ativados pela inspiração Técnica inalatória simples <sup>2,89</sup> Uso prático e cômodo	Necessidade de esforço inspiratório <sup>2</sup> Perda de droga no aparelho Deposição de droga na boca e na garganta <sup>18,22</sup> Custo elevado Técnica é rapidamente esquecida <sup>89</sup> Não podem ser usados com espaçadores

1 micron, em suspensão no propelente<sup>1</sup>. Esse é geralmente uma mistura de 3 compostos de clorofluorocarbono (freons), que são mantidos no estado líquido por compressão dentro do cilindro<sup>1</sup>. A pressão no interior do cilindro é de 400 kPa. A indústria farmacêutica está pesquisando novos propelentes, não clorados e que não afetem a camada de ozônio<sup>1,59,60</sup>. Na mistura há também um agente tensoativo (lecitina ou ácido oléico), para evitar a coalescência das partículas da droga<sup>1</sup>.

Dentro do cilindro (Figura 7), há uma câmara dosadora, que armazena um volume constante da mistura, ao qual corresponde a dose da droga que será liberada, conforme especificado pelo fabricante<sup>1</sup>. O conteúdo da câmara é esvaziado a cada administração. O propelente evapora imediatamente quando liberado, devido à depressurização, e produz a desintegração do líquido em pequenas partículas. A câmara dosadora é o dispositivo que garante a liberação de uma dose sempre igual. No entanto, a evaporação do propelente causa um esfriamento e redução do volume da câmara; se o aparelho for acionado outra vez nesse momento, a dose liberada será menor. É preciso esperar alguns segundos (pelo menos 20 segundos) para que a câmara recupere seu volume normal.

Por fora do cilindro, há um dispositivo plástico que além de alojar o cilindro e participar do mecanismo de liberação da droga, tem também a função de direcioná-la para o paciente<sup>1</sup>. As partículas do aerossol gerado são liberadas a uma velocidade muito alta, 100 km/hora<sup>1</sup>.



**Figura 7** - Inalador pressurizado - a câmara dosadora no interior do cilindro armazena o volume de droga que será liberado

A deposição pulmonar de partículas após inalação através de um inalador pressurizado varia de acordo com o fluxo inspiratório, com a duração da pausa inspiratória, com a presença ou não de obstrução brônquica (Tabela 4) e com o uso ou não de espaçador.

O inalador pressurizado e dosimetrado foi o primeiro inalador portátil; foi desenvolvido na década de 50<sup>61</sup>.

**Tabela 4** - Proporção de partículas depositadas nos pulmões de pessoas normais ou de asmáticos após inalação de Brometo de Ipratrópio (BI), de salbutamol (S), de Terbutalina (T) e de Cromoglicato dissódico (CGS), com fluxos inspiratórios variáveis ou desconhecidos, utilizando-se inaladores pressurizados. Adaptado de Pauwels et al.<sup>10</sup>

DROGA	FLUXO (l/min) INSPIRATÓRIO	DEPOSIÇÃO PULMONAR (%)	PESSOAS NORMAIS	ASMÁTICOS
BI	?	16	X	
S	?	21,6	X	X
	?	18,2		
	?	24,1	X	X (boa coordenação) X (má coordenação)
	?	18,6		
	?	7,2		
	30	14,1	X	
	90	18,6	X	
	270	7,6	X	
?	18,8		X	
T	?	2,9 (0,8 a 10,1)		X
	86	8,2	X	
	34	16,7	X	
	37	11,2	X	
	151	7,2	X	
CGS	?	9,2	X	
	30	8,8	X	

*Técnica inalatória:* Deve-se ter sempre o cuidado de agitar bem o cilindro antes do uso, para homogeneizar a mistura. Como a dose é liberada de uma vez só, o paciente tem que inalá-la também em uma só inspiração; esta deve ser lenta e profunda. É necessário um sincronismo entre o disparo da dose e a inspiração: *o paciente deve iniciar uma inspiração; logo depois de iniciá-la, deve acionar o aparelho e continuar inalando, lentamente*<sup>9,12,13</sup>, até atingir a capacidade vital. Deve então manter por 10 segundos uma pausa respiratória e só depois expirar. O bocal plástico do inalador deve estar dentro da boca do paciente, ou a uma distância de cerca de 5 cm da boca aberta; essa distância funciona como um espaçador. A maioria dos pacientes tem dificuldade em coordenar esse conjunto de ações; a principal dificuldade é a sincronização - é comum o acionamento do aparelho no final da inspiração, quando já não há o que inspirar; outro problema é a interrupção da inspiração quando a dose é liberada, por causa do contato do aerossol frio com a faringe. Essa técnica exige treinamento e cooperação do paciente e assim é inviável em crianças, principalmente abaixo dos 5 anos. É também difícil de se executar a manobra inalatória durante uma crise moderada ou grave de asma. Entre pacientes que usam inaladores pressurizados, a proporção de casos com técnica inadequada é eleva-

da, o que traz, como consequência, o insucesso terapêutico e um gasto inútil com medicação<sup>62</sup>; segundo diversos estudos, a frequência de utilização inadequada pode chegar a taxas altas, variando de 62 a 69% (63), de 24 a 89% (64), de 76 a 86%<sup>65</sup>. Mesmo profissionais de saúde mostram alta taxa de desconhecimento teórico e prático das manobras inalatórias<sup>64</sup>. Os pacientes que executam bem a inalação, devem ser submetidos a repetições freqüentes do treinamento, pois progressivamente ocorre uma perda da habilidade adquirida<sup>63</sup>; por isso, é imprescindível que o paciente faça uma demonstração de sua técnica inalatória, para o médico, em cada consulta, para correção dos erros que ocorram. Toda essa dificuldade manteve os inaladores pressurizados relativamente afastados da Pediatria, por muito tempo, e contribuiu para a popularidade do nebulizador. Um aparelho pressurizado, ativado pela inspiração, foi desenvolvido para melhorar o desempenho inalatório de pacientes com dificuldades na técnica tradicional, porém ainda não está disponível no Brasil. A dose é deflagrada pela inspiração<sup>66,67</sup>.

Os espaçadores, acoplados aos inaladores pressurizados, resolvem os problemas de complexidade da técnica inalatória: eles armazenam as partículas de aerossol em seu interior e, dessa forma permitem que o paciente possa inalar

a droga, sem preocupação com sincronia, em relação ao acionamento do inalador; são, por isso, também denominados de auxiliares inalatórios<sup>52,68-70</sup>. No entanto, se o tempo entre o acionamento do aparelho e a inalação pelo paciente for excessivo, haverá uma perda significativa de droga disponível para inalação, diretamente proporcional ao tempo entre o disparo e a inalação, uma vez que as partículas vão, progressivamente, se depositando nas paredes do espaçador<sup>50,54,71</sup>: uma demora de 20 segundos causa redução de 81% no número de partículas respiráveis disponíveis para inalação<sup>54</sup>; o uso de espaçadores com revestimento anti-estático elimina o efeito do tempo entre liberação da dose e inalação sobre o número de partículas disponíveis para inalação<sup>54</sup>, o que indica que a atração elétrica das partículas pelas paredes do espaçador é o principal fator de perda de droga. Esses estudos<sup>54,71</sup> mostram também que, se for liberada mais de 1 dose dentro do espaçador, ocorrerá também perda de droga, com redução da dose disponível para inalação; a perda é proporcional ao número de doses liberadas: a liberação de 2 doses dentro do espaçador reduz em 47% o número de partículas respiráveis disponíveis para inalação<sup>54,71</sup>; a causa disso é a maior impactação de partículas contra as paredes do espaçador e a maior coalescência entre partículas, em razão do número maior de partículas dentro do espaçador; a coalescência entre partículas gera partículas maiores e mais pesadas, que se depositam por gravidade; além disso, há o efeito da contração volumétrica da câmara dosadora, devida ao esfriamento, liberando doses progressivamente menores. Conclui-se que uma maior eficiência é alcançada com a inalação de cada dose individualmente, dando-se um intervalo de pelo menos 20 segundos entre as doses; durante esse intervalo, o cilindro deve ser agitado vigorosamente.

Os espaçadores, com sua função de armazenar o aerossol, dispensam a necessidade de técnicas inalatórias especiais; graças a eles, o uso dos inaladores pressurizados pode estender-se a todas as faixas etárias<sup>23,72,74</sup>. Existem duas maneiras de inalar o aerossol através do espaçador:

1. a primeira, mais eficiente porque assegura uma penetração mais profunda do aerossol, consiste em acionar o aparelho no espaçador e, em seguida, inspirar lenta e profundamente, fazendo a pausa de 10 segundos no final; a diferença desta manobra, em relação à técnica sem espaçador, é que não há necessidade de sincronia ou de ações precisamente coordenadas: o espaçador armazena a droga e o paciente a inala, *logo após*;

2. a segunda maneira de usar o espaçador é passiva, não exigindo nenhuma cooperação do paciente: este apenas respira o conteúdo do espaçador, usando o seu volume corrente, geralmente em 2 ou 3 inalações ou, dependendo do tamanho do espaçador, em até 10 inalações; esse procedimento possibilita o uso do inalador pressurizado por qualquer tipo de paciente, de qualquer idade<sup>68,70</sup>; em lactentes, pode-se aproveitar o choro e acionar o inalador pressurizado, no espaçador, imediatamente antes de uma

inspiração profunda; para os lactentes e pré-escolares, pode ser acoplada ao espaçador uma máscara facial<sup>70</sup>. Para o uso do espaçador com respirações normais (volume corrente), recomenda-se que o espaçador tenha válvulas que impeçam a inspiração do ar expirado<sup>69-74</sup>; essas válvulas devem ter resistências muito baixas, para que possam ser usadas por lactentes. No entanto, realizando-se o processo em apenas 2 ou 3 inalações, com um espaçador de volume igual a 2 ou 3 vezes o volume corrente do paciente, as válvulas podem ser dispensadas. É sempre conveniente ocluir as narinas do lactente, para que a inalação se processe pela boca (Figura 4).

O volume do espaçador deve ser apropriado para o tamanho do paciente; recomenda-se que o espaçador tenha volume bem maior que o volume corrente do paciente: pelo menos 2 ou 3 vezes maior, no caso de lactentes. O volume corrente do lactente pode ser calculado como 5 a 8 ml/kg, em condições normais<sup>72</sup>; em situações de estresse, como numa crise de asma, o volume corrente pode variar de 7 a 14 ml/kg<sup>72</sup>. Com base no volume corrente, podem ser adotados espaçadores com volume de 250 a 500 ml para crianças até 3 anos, e de 500 a 1000 ml para crianças acima dessa idade, adolescentes e adultos.

Encontram-se na Tabela 3 os aspectos positivos e negativos do uso dos inaladores pressurizados.

*c) Inaladores de pó:* esses aparelhos são constituídos por um bocal e um receptáculo para a droga (contida em cápsulas), ou um depósito da droga livre. A droga é apresentada em pó, dentro de cápsulas ou diretamente dentro do aparelho. Existem vários tipos de dispositivos, desenvolvidos a partir da década de 70: o Spinhaler®<sup>75</sup> e o Rotahaler®<sup>76,77</sup>, nos quais é colocada uma cápsula contendo a droga, que o aparelho fura ou corta, respectivamente, no momento do uso, expondo o pó para inalação; o Rotahaler só é utilizável, via de regra, por crianças maiores de 12 anos<sup>2</sup>; o Diskhaler®<sup>78</sup>, em que se coloca um disco com 4 bolhas contendo a droga, que é perfurada pelo aparelho no momento do uso, pode, geralmente, ser usado por crianças a partir dos 5 anos<sup>2</sup>; o Turbuhaler®<sup>79</sup>, que tem um depósito de droga em pó que disponibiliza para inalação sempre a mesma dose especificada, cada vez que o paciente aciona o aparelho; o pó é muito fino e não contém aditivos<sup>2</sup>; o Turbuhaler pode ser usado por crianças a partir dos 3 a 5 anos de idade<sup>2,10</sup>; o Diskus® e o Accuhaler®<sup>80</sup>, nos quais a droga vem em ampolas, em uma fita contínua.

A geração do aerossol, através da dispersão das partículas de pó, é feita pelo esforço inspiratório do paciente<sup>10</sup>; em alguns casos há uma hélice no interior do aparelho que, movimentada pela inspiração do paciente, ajuda a formar o aerossol. A inspiração deve ser rápida e intensa - alto fluxo<sup>81</sup>: em geral são necessários 1 a 2 l/seg (60 a 120 l/min) de fluxo inspiratório para produzir efeito adequado (82); com o Turbuhaler, 0,5 l/seg é suficiente<sup>2,83</sup>, mas se o fluxo inspiratório for maior, de 1 l/seg, os efeitos broncodilatadores serão maiores<sup>84</sup>, refletindo uma melhor deposição pul-

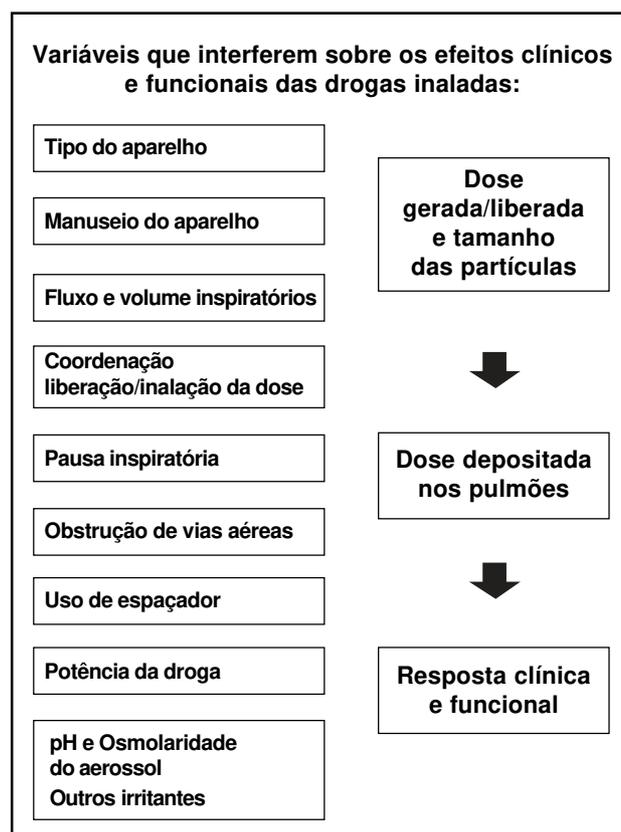
monar. Até um certo limite, o aumento do fluxo inspiratório aumenta o número de partículas respiráveis, ao contrário do que ocorre com os inaladores pressurizados e dosimetrados<sup>10</sup>. Um fluxo muito pequeno levará a maior parte da droga para a boca e a faringe do paciente<sup>42</sup>. O paciente não deve expirar no aparelho, antes de inalar, pois isso poderá reduzir a dose que será inalada em seguida, por causa de hidratação do pó<sup>2</sup>.

A deposição pulmonar de partículas varia com o tipo de inalador de pó<sup>10,85</sup>, com o fluxo inspiratório<sup>10</sup> utilizado e com a presença ou não de obstrução brônquica (Tabela 5). A inalação de aerossol gerado por inalador de pó se acompanha de uma significativa deposição de partículas na orofaringe: com o Turbuhaler, cerca de 57% depositam-se na orofaringe<sup>18</sup> e perdem-se na peça bucal em torno de 24% do aerossol gerado<sup>18</sup>, enquanto que, em média, 17% são depositados nos pulmões e 2% retornam com o ar expirado<sup>18</sup>. Por não ser possível usar-se espaçador acoplado aos inaladores de pó, nada se pode fazer para reduzir a taxa de deposição de droga na orofaringe, que representa um componente importante na biodisponibilidade sistêmica das drogas inaladas através desses aparelhos<sup>82</sup>.

Na Tabela 3 encontram-se os pontos positivos e negativos do uso dos inaladores de pó.

## 9. Equivalência entre doses

Um grande número de fatores interfere sobre a eficácia das drogas inaladas<sup>1,7,9,10,12,13</sup>. O quadro abaixo mostra a influência e a interrelação dos principais fatores.



**Tabela 5** - Proporção de partículas depositadas nos pulmões de pessoas normais e de asmáticos, após inalação de cromoglicato dissódico (CGS), terbutalina (T), salbutamol (S) e budesonida (B), com fluxos inspiratórios variáveis ou desconhecidos, utilizando vários tipos de inalador de pó. Adaptado de Pauwels et al.<sup>10</sup>

INALADOR	DROGA	FLUXO (l/min) INSPIRATÓRIO	DEPOSIÇÃO PULMONAR (%)	PESSOAS NORMAIS	ASMÁTICOS
Spinhaler	CGS	60	11,5	X	
		60	5,5	X	
Rotahaler	CGS	?	6,2	X	
Turbuhaler	T	28	9,1		X
		57	16,8		X
		55	21,1	X	
	B	58	21	X	
		58	28	X	
		36	15	X	
		52	32	X	
Diskhaler	S	?	12,4		X
			11,4	X	
		?	11,3	X	

Concluir sobre qual a melhor droga, qual o dispositivo inalatório mais adequado e qual a técnica inalatória mais eficiente para cada um deles é uma tarefa complexa, que exige estudos comparativos, bem controlados com relação às variáveis confundidoras. Estudos assim são escassos; existem vários trabalhos<sup>10</sup> sobre deposição de drogas nos pulmões (Tabelas 4 e 5), mas poucos atendem a esses requisitos.

Uma das questões que vem movimentando a indústria farmacêutica é a de qual é o melhor dispositivo inalatório. Várias pesquisas foram realizadas, particularmente envolvendo o Turbuhaler em relação aos inaladores pressurizados, geralmente usados sem o espaçador, nesses trabalhos<sup>10</sup>. Alguns desses estudos mostram uma maior deposição pulmonar de partículas quando é usado o Turbuhaler<sup>90-92</sup>; outros mostram melhor efeito sobre volumes e fluxos expiratórios após dose única de broncodilatador inalado através do Turbuhaler em relação a dose semelhante inalada através de inalador pressurizado<sup>9,93,94</sup>; os estudos indicam uma potência 1,5 a 2 vezes maior do Turbuhaler em relação ao inalador pressurizado e que a doses de Terbutalina ou de Budesonida, quando usadas por Turbuhaler, podem ser iguais à metade das doses preconizadas para uso através do inalador pressurizado<sup>95,96</sup>. Contudo, há que se considerar que, se for acrescentado o espaçador ao inalador pressurizado, como é sempre recomendável fazer, a diferença de deposição pulmonar diminui e, por outro lado, a quantidade de droga depositada na orofaringe torna-se muito menor - cerca de 16%<sup>41</sup> - que a depositada quando se usa o Turbuhaler - em torno de 50%<sup>18</sup>, o que representa uma maior segurança com relação a efeitos colaterais.

À luz dos conhecimentos atuais, algumas noções genéricas já podem ser expressas:

1ª) o nebulizador parece ser o menos eficiente dos inaladores<sup>21</sup> e o mais antieconômico (causa maior perda de droga e implica em gastos adicionais, com oxigênio ou ar comprimido). Um trabalho realizado por LeSouef et al.<sup>97</sup> compara as doses de aerossol geradas pelo nebulizador Peri-Baby e por inaladores pressurizados conectados a dois tipos de espaçadores (Babyhaler e Nebuchamber) com as frações dessas doses que seriam inaladas por lactentes de 4 a 12 meses; para isso, colocaram, entre a boca das crianças e os dispositivos inalatórios, um filtro em que as partículas eram retidas; os autores observaram que 25,3% das partículas geradas pelo nebulizador depositavam-se no filtro e seriam inaladas pelos lactentes, enquanto que 40,2% e 40,7% das partículas produzidas pelos inaladores pressurizados, respectivamente com o Babyhaler e com o Nebuchamber, eram retidas pelos filtros. A observação desses autores indica, objetivamente, que ao se usar o inalador pressurizado, as doses podem ser menores do que quando se usa nebulizador.

*Em nosso serviço (Centro Pediátrico Prof. Hosannah de Oliveira - UFBA), utilizamos, através do inalador*

*pressurizado, com espaçador, entre 1/3 e 1/2 da dose de broncodilatador estabelecida para nebulização:*

<i>Salbutamol ou Fenoterol</i>	
<b>Nebulizador</b> 250 µg (=1 gota) / 3kg	<b>Inalador pressurizado</b> 100 µg (=1 disparo) / 3kg
<i>Brometo de Ipratrópio (só usado em crises graves)</i>	
<b>Nebulizador</b> 6 a 12 µg (= 1/2 a 1 gota) /kg	<b>Inalador pressurizado</b> 20 µg (= 1 disparo)/ 3 a 6 kg

*Temos utilizado, como dose máxima, 15 disparos (Salbutamol ou Fenoterol) de 100 µg e 13 disparos de Brometo de Ipratrópio.*

2ª) há controvérsias em relação à comparação da eficiência dos inaladores pressurizados e dos inaladores de pó. Entre estes últimos, há uma grande variação de resultados<sup>10</sup>. O Turbuhaler é o que apresenta maior eficiência entre os inaladores de pó<sup>10</sup>. Dependendo, pois, do inalador de pó utilizado, conclusões diferentes serão extraídas sobre a comparação com os inaladores pressurizados. Por exemplo, admite-se que 20mg de Cromoglicato Dissódico, usados através do Spinhaler, sejam equivalentes a 5 mg usados por inalador pressurizado<sup>1</sup>; a deposição pulmonar de partículas geradas pelo Turbuhaler é maior que a deposição de partículas geradas pelo inalador pressurizado, conforme já foi referido; alguns trabalhos referem que, com o Turbuhaler, podem ser usadas doses menores, até mesmo a metade da dose que seria usada com o inalador pressurizado<sup>9,95,96,98,99</sup>; contudo, o uso do espaçador com o inalador pressurizado reverte, pelo menos parcialmente, essa diferença e traz a vantagem da menor deposição orofaríngea, o que pode ter grande importância se a droga inalada for um corticosteróide.

3ª) em relação à administração de corticosteróides, a forma ideal parece ser a do inalador pressurizado, acoplado a um espaçador de volume adequado, por diminuir a biodisponibilidade sistêmica e os efeitos colaterais sistêmicos. Não só o sistema de administração do aerossol é importante, mas também a escolha do corticóide, pois os diferentes corticóides disponíveis para uso inalatório têm potências (Tabela 6) e biodisponibilidades sistêmicas diferentes. A fluticasona tem a maior potência, a maior afinidade pelos receptores pulmonares de corticóide<sup>42,48</sup> e a menor biodisponibilidade sistêmica.

## 10. Indicações

Mais importante do que selecionar um inalador é assegurar o uso correto do mesmo pelo paciente.

As indicações dos dispositivos inalatórios devem se basear em diversos aspectos:

- preferência do paciente e da família;

**Tabela 6** - Potência dos corticóides inalatórios, em relação à dexametasona (considerada como potência= 1). Adaptado de Barnes et al.<sup>42</sup>

Potência dos Corticóides Inalatórios (em relação à Dexametasona = 1)	
Flunisolida	330
Triamcinolona	330
Beclometasona	600
Budesonida	980
Fluticasona	1.200

b) facilidade de aprendizado e de execução da técnica correta pelo paciente;

c) experiência do médico e da equipe em relação aos inaladores;

d) eficiência do aparelho;

e) ocorrência de efeitos colaterais;

f) boa relação custo/benefício.

As indicações são portanto relativas e variarão de serviço para serviço.

*No nosso serviço, damos preferência aos inaladores pressurizados, tanto no tratamento da crise como na profilaxia da asma. Os nebulizadores são utilizados nas crises muito graves, apenas no início do tratamento: como a nebulização mantém uma oferta continuada de broncodilatador, o resultado em pacientes com grave obstrução brônquica parece ser melhor; provavelmente a penetração da droga nas vias aéreas, (difícil, num primeiro momento, devido à obstrução) vai progressivamente aumentando e resulta em um efeito broncodilatador crescente; algumas vezes pode ser necessário associar à nebulização uma dose de broncodilatador por via subcutânea (casos com acentuada gravidade). Uma outra opção, em substituição à nebulização, é usar doses repetidas através do inalador pressurizado, até observar alguma melhora do paciente. Reforçando essa impressão sobre a broncodilatação progressiva durante a nebulização ou durante doses repetidas com inalador pressurizado, Britton et al.<sup>34</sup> mostraram que, usando-se a mesma dose de broncodilatador, o efeito é maior quando se fraciona essa dose em administrações repetidas que quando se dá a dose total em uma única aplicação. A indicação de nebulização na crise grave não é absoluta; há trabalhos mostrando equivalência de efeitos entre nebulizador e inalador pressurizado com espaçador no tratamento da crise grave<sup>100</sup>.*

Um outro ponto importante ao se usar a via inalatória com fins profiláticos é a preocupação com os efeitos colaterais ao longo do tratamento; no uso dos corticosteroídes inalatórios, monitorizações freqüentes, clínicas e laboratoriais devem ser feitas regularmente. O uso dos espaçadores representa um recurso para diminuir a ocorrência de efeitos indesejáveis, mas não constitui a garantia de que eles não ocorrerão.

Durante o tratamento profilático da asma, há que ter em mente que as falhas terapêuticas, muito freqüentemente, decorrem de técnicas inalatórias inadequadas. Não considerar essa possibilidade pode levar à troca desnecessária de drogas e à perda do controle na condução do tratamento.

### Referências bibliográficas

1. Taburet AM, Schmit B. Pharmacokinetic optimisation of asthma treatment. *Clin Pharmacokinet* 1994;26(5):396-418.
2. Boulet L-p, d'Amours P, Berubé D, Rouleau M, Parent JG, Pelletier C, Touchette C. Mise à jour sur l'inhalothérapie dans l'asthme et les bronchopneumopathies obstructives. *L'Union Médicale du Canada* 1994;23-31.
3. Newman S. Aerosol deposition considerations in inhalation therapy. *Chest* 1985;88:152-60.
4. Stahlhofen W, Gebbart J, Heyder J. Experimental determination of the regional deposition of aerosol particles in the human respiratory tract. *Am Ind Hyg Assoc J* 1980; 41:385-98.
5. Newman SP, Morén F, Trofast E, Talace M, Clarke SW. Terbutalin sulphate Turbuhaler: effect of inhaled flow rate on drug deposition and efficacy. *Intern J Pharmacokinetics* 1991; 74:209-13.
6. Newman SP, Hollingworth A, Clark AR. Effect of different modes of inhalation on drug delivery from a dry powder inhaler. *Int J Pharm* 1994; 102:127-32.
7. Newman S, Pavia D, Garland N, Clarke S. Effects of various inhalation modes on the deposition of radioactive pressurized aerosols. *Eur J Respir Dis* 1982; 63:57-65.
8. O'Callaghan C. How to get drugs into the respiratory tract. *Arch Dis Childhood* 1993; 68:441-3.
9. Borgström L, Derom E, Stahl E, Wahlin-Boll E, Pauwels R. The inhalation device influences lung deposition and bronchodilating effect of terbutaline. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1636-40.
10. Pauwels R, Newman S, Borgström L. Airway deposition and airway effects of antiasthma drugs delivered from metered-dose inhalers. *Eur Respir J* 1997;10:2127-38.
11. Dolovich M, Ruffin RE, Roberts R, Newhouse MT. Optimal delivery of aerosols from metered-dose inhalers. *Chest* 1981; 80:911-5.
12. Newman S, Pavia D, Clarke S. Simple instructions for using pressurized aerosol bronchodilators. *J Roy Soc Med* 1980; 73:776-9.
13. Newman S. Deposition and effects of inhalation aerosols. Dept. of Thoracic Medicine. Royal Free Hospital. University of London. London 1983; 113.
14. Newhouse MT, Dolovich MB. Current concepts: control of asthma by aerosol. *N Engl J Med* 1986;315:879-4.
15. Newnham DM, Lipworth BJ. Nebulizer performance, pharmacokinetics, airways and systemic effects of salbutamol given via a novel nebuliser delivery system. *Thorax* 1994; 49:762-70.
16. Sackner M A, Kim C S. Auxiliary MDI aerosol delivery systems. *Chest* 1985;88:1615-705.
17. Melchor R, Biddiscombe M, Mak V, Short M, Spiro S. Lung deposition patterns of directly labelled salbutamol in normal subjects and in patients with reverse airflow obstruction. *Thorax* 1993; 48:506-11.

18. Santolicandro A, DiMauro M, Storti S et al. Lung deposition of Budesonide inhaled through Turbuhaler in asthmatic patients before and after bronchodilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:A220.
19. Harrison KS, Laube BL. Bronchodilator pretreatment improves aerosol deposition uniformity in HIV-positive patients who cough while inhaling aerosolized pentamidine. *Chest* 1994; 106:421-6.
20. Souza LSF et al. Asma Brônquica. In: Souza LSF et al. *Doenças Respiratórias na Criança. Manual de Abordagem Diagnóstica e Terapêutica*. 1ª ed. São Paulo, 1991:9-21.
21. Warner JO, Naspitz CK. Third International Pediatric Consensus Statement on the Management of Childhood Asthma. *Ped Pulmonol* 1998; 25:1-17.
22. Chrystyn H. Standards for bioequivalence of inhaled products. *Clin Pharmacokinetics* 1994;26:1-6.
23. Tal A, Golan H, Grauer N, Aviram M, Albin D, Quastel MR. Deposition pattern of radiolabeled salbutamol inhaled from a metered-dose inhaler by means of a spacer with mask in young children with airway obstruction. *J Pediatr* 1996; 128:474-84.
24. Mercer TT. Production and characterization of aerosols. *Arch Intern Med* 1973;131:39-50.
25. Mercer TT. Interpretation of cascade impactor data. *Am Ind Hyg Assoc J* 1986; 26:236-49.
26. Clark AR. The use of laser diffraction for the evaluation of the aerosol cloud generated by medical nebulizers. *Int J Pharm* 1995;115:69-78.
27. Hindle M, Chrystyn H. Determination of the relative bioavailability of salbutamol to the lung following inhalation. *British J Clin Pharmacol* 1992;34:311-5.
28. Hindle M, Chrystyn H. Relative bioavailability of salbutamol to the lung following inhalation using metered dose inhalation methods and spacer devices. *Thorax* 1994;49:549-53.
29. Borgström L, Nilsson M. A method for determination of the absolute pulmonary bioavailability of inhaled drugs: terbutaline. *Pharm Res* 1990; 7:1068-70.
30. Newman S, Steed K, Hooper G, Källén A, Borgström L. Comparison of gamma scintigraphy and pharmacokinetic technique for assessing pulmonary deposition of terbutaline sulphate delivered by pressurized metered-dose inhaler. *Pharm Res* 1995;12:231-6.
31. Borgström L, Newman S, Weisz A, Morén F. Pulmonary deposition of inhaled terbutaline: comparison of scanning gamma camera and urinary excretion methods. *J Pharm Sci* 1992; 81:753-5.
32. Biddiscombe M, Melchor R, Mak V et al. The lung deposition of salbutamol, directly labelled with Technetium-99m, delivered by pressurized metered-dose and dry powder inhalers. *Int J Pharm* 1993; 91:111-21.
33. Short M, Singh C, Few J, Studdy P, Heaf P, Spiro S. The labelling and monitoring of lung deposition of an inhaled synthetic anticholinergic bronchodilating agent. *Chest* 1981; 80:918-21.
34. Britton J, Tattersfield A. Comparison of cumulative and noncumulative techniques to measure dose-response curves for beta-agonists in patients with asthma. *Thorax* 1984; 39:597-9.
35. Blake KV, Hoppe M, Harman E, Hendeles L. Relative amount of albuterol delivered to lung receptors from a metered-dose inhaler and nebulizer solution. Bioassay by histamine bronchoprovocation. *Chest* 1992;101:309-15.
36. Kerem E, Levison H, Schuh S, O'Brodivich H, Reisman J, Bentur L, Canny GJ. Efficacy of albuterol administered by nebulizer versus spacer device in children with acute asthma. *J Pediatr* 1993;123:313-7.
37. Selroos O, Backman R, Forsen KO, Lofroos AB, Miemisto M, Pietinalho A, Riska H. Clinical efficacy of Budesonide Turbuhaler compared with that of Beclomethasone Dipropionate MDI with volumatic spacer. A 2 year randomized study in 102 asthma patients. *Allergy* 1994; 49:833-6.
38. van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ, Duiverman EJ, Pocock SJ, Kerrebijn KF. Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or beta2-agonists on lung function, airway responsiveness and symptoms in children with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:547-54.
39. Verbene AAPH, de Jongste JC. The role of inhaled long-acting bronchodilator therapy. *Eur Respir Rev* 1996;6:199-203.
40. Tattersfield AE. Broncodilatadores na prevenção da asma. In: Clark TJH, ed. *Terapêutica Broncodilatadora*. São Paulo: Ed. Livr. Roca Ltda., 1990:80-95.
41. Keeley D. Large volume plastic spacers in asthma (Editorial) *BMJ* 1992;305:598-9.
42. Barnes PJ, Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:S1-S26.
43. Pawels R, Van Der Straeten M. Human pharmacokinetics of glucocorticosteroids. *Eur J Respir Dis* 1982; 63:83-5.
44. Borgström L. A possible new approach of comparing different inhalers and inhaled substances. *J Aerosol Med* 1992; 5:298.
45. Pavord I, Knox A. Pharmacokinetic optimisation of inhaled steroid therapy in asthma. *Clinical Pharmacokinetics* 1993; 25:126-35.
46. Terzano C, Mannino F. Probability of particle and salbutamol deposition in the respiratory tract: comparison between MDI and Autohaler. *Monaldi Arch Chest Dis* 1996; 51:236-42.
47. Borgström L, Nilsson M. A method for determination of the absolute pulmonary bioavailability of inhaled drugs: Terbutaline. *Pharmaceutical Research* 1990; 7:1068-70.
48. Price JF. The role of inhaled fluticasone propionate, efficacy and safety. *Eur Respir Rev* 1996; 6:204-7.
49. Heald D, Argenti D, Jensen B, Vaccaro S. Pharmacokinetic evaluation of single doses of oral and inhaled triamcinolone acetonide with or without administration of oral charcoal. Abstract Book of Asthma 95: Theory to Treatment, a joint conference sponsored by the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the American Thoracic Society, in cooperation with the American College of Chest Physicians. 1995 July 15-17; Chicago, IL.
50. Barry PW, Robertson CF, O'Callaghan C. Optimum use of a spacer device. *Arch Dis Child* 1993; 69:693-4.
51. Newman S, Millar A, Lennard Jones T, Moren F, Clarke S. Improvement of pressurized aerosol deposition with Nebuhaler spacer device. *Thorax* 1984;39:935-41.
52. Newman S, Newhouse M. Effect of add-on devices for aerosol drug delivery: deposition studies and clinical aspects. *J Aerosol Med* 1996; 9:55-70.
53. Dhand R, Sethi DS. Bronchodilator effect of terbutaline aerosol in asthmatics: comparison of two spacer devices. *Indian J Chest Dis & All Sci* 1990; 32:101-6.
54. O'Callaghan C, Lynch J, Cant M, Robertson CF. Improvement in sodium cromoglycate delivery from a spacer device by use of a antistatic lining, immediate inhalation and avoiding multiple actuations of drug. *Thorax* 1993;48:603-6.

55. O'Callaghan C, Milner D, Swarbrick A. Paradoxical deterioration in lung function after nebulized salbutamol in wheezy infants. *Lancet* 1986;ii:1424-5.
56. Riedler J, Robertson CF. Effect of tidal volume on the output and particle size distribution of hypertonic saline from an ultrasonic nebulizer. *Eur Respir J* 1994;7:998-1002.
57. Collis GG, Cole CH, Le-Souef PN. Dilution of nebulized aerosols by air entrainment in children. *The Lancet* 1990; 336:341-3.
58. Le-Souef PN. Validity of methods used to test airway responsiveness in children. *The Lancet* May 23, 1992;339:1282-4.
59. Donnell D, Harrison LIJ, Ward S, Klinger NM, Ekholm BP, Cooper KM, Porietis I, McEwen J. Acute safety of the CFC-free propellant HFA-134<sup>a</sup> from a pressurized metered-dose inhaler. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 48:473-7.
60. Newman S. Metered dose pressurized aerosol and the ozone layer. *Eur Respir J* 1990;3:495-7.
61. Freedman T. Medihaler therapy for bronchial asthma: a new type of aerosol therapy. *Postgrad Med J* 1956; 20:667-73.
62. King D, Earnshaw SM, Delaney JC. Pressurized aerosol inhalers: the cost of misuse. *Br J Clin Pract* 1991;45:48-9.
63. Gray SL, Nance AC, Williams DM, Pulliam CC. Assessment of interrater and intrarater reliability in the evaluation of metered dose inhaler technique. *Chest* 1994;105:710-714.
64. Hanania NA, Wittman R, Kesten S, Chapman KR. Medical personnel's knowledge of and ability to use inhaling devices. *Chest* 1994;105:111-6.
65. Thompson J, Irvine T, Grathwohl K, Roth B. Misuse of metered-dose inhalers in hospitalized patients. *Chest* 1994;105:715-7.
66. Hampson NB, Mueller MP. Reduction in patient timing errors using a breath-activated metered dose inhaler. *Chest* 1994;106:462-5.
67. Newman S, Weisz A, Talace N, Clarke S. Improvement of drug delivery with a breath-actuated pressurized aerosol for patients with poor inhalation technique. *Thorax* 1991; 46:712-6.
68. Bisgaard H, Munck SL, Nielsen JP, Petersen W. Inhaled budesonide for treatment of recurrent wheezing in early childhood. *Lancet* 1990; 336:649-51.
69. Cunningham SJ, Grain EF. Reduction of morbidity in asthmatic children given a spacer device. *Chest* 1994;106:753-7.
70. O'Callaghan C, Milner D, Swarbrick A. Spacer device with face mask attachment for giving bronchodilators to infants with asthma. *BMJ* 1989;298:160-1.
71. O'Callaghan C, Cant M, Robertson CF. Delivery of beclomethasone dipropionate from a spacer device: what dose is available for inhalation? *Thorax* 1994;49:961-6.
72. Kraemer R, Frey U, Sommer CW, Russi E. Short term effect of albuterol, delivered via a new auxiliary device in wheezy infants. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:347-51.
73. Lenney W. The development of future management plans in children with asthma. *Eur Respir Rev* 1996;6:208-11.
74. Pedersen S. Important issues in childhood asthma. *Eur. Respir. Rev.* 1996;6:192-8.
75. Bell J, Hartley P, Cox J. Dry powder aerosols. I. A new powder inhalation device. *J Pharm Sci* 1971; 60:1559-64.
76. Hetzel M, Clark T. Comparison of salbutamol Rotahaler with conventional pressurized aerosol. *Clin Allergy* 1977; 7:563-8.
77. Pedersen S. How to use Rotahaler. *Arch Dis Child* 1986; 61:11-4.
78. Poyer G, Langdon C, Jones S, Fidler C. Evaluation of a breath-operated powder inhaler. *J Int Med Res* 1988; 16:201-3.
79. Wetterlin K. Turbuhaler: a new powder inhaler for administration of drugs to the airways. *Pharm Res* 1988; 5:506-8.
80. Brindley A, Sumby B, Smith I, Prime D, Haywood P, Grant A. Design, manufacture and dose consistency of the Serevent Diskus. *Pharm Technol Eur* 1995; 7:16-7 and 21-2.
81. Newman S, Moren F, Trofast E, Talace M, Clarke S. Terbutaline sulphate turbuhaler: effect of inhaled flow rate on drug deposition and efficacy. *Intern J of Pharmacokinetics* 1991; 74:209-13.
82. Pedersen S, Steffensen C, Ohlsson SV. The influence of orally deposited budesonide on the systemic availability of budesonide after inhalation from a Turbuhaler. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 36:211-4.
83. Pedersen S, Hansen O, Fuglsang G. Influence of inspiratory flow rate upon the effect of a Turbuhaler. *Arch Dis Child* 1990; 65:308-10.
84. Dolovich M, Vanziegelheim M, Hidingier K. Influence of inspiratory flow rate on the response to terbutaline sulphate inhaled via the Turbuhaler. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:433.
85. Vidgren M, Kärkkäinen A, Karjalainen P, Paronen P, Nuutinen J. Effect of powder inhaler design on drug deposition in the respiratory tract. *Int J Pharmaceutics* 1988; 42:211-6.
86. Everard ML, Clark AR, Milner AD. Drug delivery from jet nebulizers. *Arch Dis Childhood* 1992; 67:586-91.
87. Bowton DL, Goldsmith WN, Haponik EF. Substitution of metered-dose inhalers for hand-held nebulizers. Success and cost savings in a large, acute-care hospital. *Chest* 1992; 101:305-8.
88. Cochetto DM, Sykes RS, Spector S. Paradoxical bronchospasm after use of inhalation aerosols: a review of the literature. *J Asthma* 1991; 28:49-53.
89. Kesten S, Elias M, Cartier A, Chapman KR. Patient handling of a multidose dry powder inhalation device for albuterol. *Chest* 1994;105:1077-81.
90. Pauwels R, Deron E. Deposition and pharmacodynamics of terbutaline inhaled via Turbuhaler. *J Aerosol Med* 1991; 4:A187.
91. Borgström L, Newman S. Total and regional lung depositions of terbutaline sulphate inhaled via a pressurized MDI or Turbuhaler. *Int J Pharm* 1993;97:47-53.
92. Thorsson L, Edsbäcker S, Conradson TB. Lung deposition of budesonide from Turbuhaler is twice that from a pressurized metered-dose inhaler (p-MDI). *Eur Respir J* 1994; 7:1839-44.
93. Viliger B, Schwarz F. Comparison of inhaled terbutaline either via MDI or via a new DPI Turbuhaler. *Eur Respir J* 1990; 3:94 s.
94. Tönnesen F, Laursen L, Evald T, Stahl E, Ibsen T. Bronchodilating effect of terbutalin powder in acute severe bronchial obstruction. *Chest* 1994; 105:697-700.
95. Elkström T, Andersson AC, Skedinger M, Lindblad C, Stahl E. Dose potency relationship of terbutaline inhaled via Turbuhaler or via a pressurized metered-dose inhaler. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74:328-32.
96. Agertoft L, Pedersen S. Importance of the inhalation device on the effect of budesonide. *Arch Dis Child* 1993; 69:130-3.
97. Wildhaber JH, Devadason SG, Hayden MJ, Eber E, Summers QA, Le-Souef PN. Aerosol delivery to wheezy infants: a comparison between a nebulizer and two small volume spacers. *Ped. Pulmonology* 1997; 23:212-6.

98. Löfdahl CG, Andersson L, Carlsson LG, Friberg K, Hörnblad Y, Jemsby P, Werner S, Svedmyr M. Lower nominal dose required of inhaled salbutamol via Turbuhaler compared with pressurized metered dose inhaler for the same bronchodilating effect. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:A219.
99. Praparn Y, Marannetra N, Naua A, Charoenratanakul S, Boe J, Löfdahl C-G, Selroos O, Stahl E. Influence of inhalation device in the treatment of acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:A61.
100. Idris AH, McDermott MF, Raucci JC, Morrabel A, McGorray S, Hendels L. Emergency department treatment of severe asthma. Metered-dose inhaler plus holding chamber is equivalent in effectiveness to nebulizer. *Chest* 1993;103: 665-72.

Endereço para correspondência:

Dra. Leda Solano de Freitas Souza  
Rua Ernesto de Melo Jr., 79. Pituba  
CEP 41820-060 - Salvador - Bahia  
Tel: (071) 240.5602 - Fax: (071) 248.7703  
e-mail: ledsolfs@svn.com.br