

TEMAS EM REVISÃO

BASES PARA A ESCOLHA ADEQUADA DOS DISPOSITIVOS INALATÓRIOS

Há mais de quatro mil anos já se inalava a fumaça da combustão de raízes e folhas de anticolinérgicos naturais com fins medicinais. Esta modalidade de tratamento foi introduzida na Europa no início do século XIX, após o retorno de navegadores de viagens da Índia, e rapidamente tornou-se popular entre leigos e médicos. A via inalatória consolidou-se como a principal via de administração de medicamentos em doenças obstrutivas há menos de 50 anos, coincidindo com o surgimento dos aerossóis dosimetrados (AD) em 1956.

Nas últimas duas décadas houve grandes avanços na eficiência de administração de medicamentos por via inalatória, principalmente com o surgimento dos espaçadores, inaladores de pó (IPO) e mais recentemente dos AD com propelente que não lesam a camada de ozônio (tabela 1).

Tabela 1 - Evolução histórica dos dispositivos inalatórios

Há 4000 anos - Inalação de anticolinérgico natural (*Datura sp*)

Há 200 anos - Introdução de *Datura* na Europa

Há 140 anos - Vaporizador portátil

Década de 30 - Modernos estudos sobre aerossóis, adrenalina

Década de 50 - Squeeze-bulb, nebulizadores de jato

Aerossol dosimetrado com CFC (1956)

Década de 60 - Spinaler (1º inalador de pó)

Década de 70 - Rotahaler.

Autohaler (1º aerossol dosimetrado auto-disparado pela inspiração)

Década de 80 – Espaçadores

Década de 90 - Espaçadores de metal

Turbuhaler (1º inalador de pó com múltiplas doses)

Aerolizer e acuhaler/diskus (1º inalador de pó com marcador de dose)

Aerossol dosimetrado com HFA

A partir de 2000 - Pulvinal, novolizer, handihaler, HFA modulite

CFC – clorofluorcarbonados, HFA - hidrofluoralcano

A via inalatória tem melhor relação de risco-benefício do que as demais, devido à ação direta dos medicamentos sobre a mucosa respiratória possibilitar efeito máximo com pequenas dosagens, 40 vezes menores do que por via oral, e com baixas concentrações séricas. Desta forma, é possível obter-se rápido início de ação dos broncodilatadores e menor incidência de efeitos adversos, especialmente quando são usados corticosteróides inalatórios.

O aerossol é uma suspensão de partículas sólidas e gotículas de líquido no ar. Os aerossóis terapêuticos são heterodispersos, por sua grande variação de tamanho, e são considerados respiráveis, com capacidade de alcançar e se depositar nas vias aéreas inferiores, quando mais da metade tem diâmetro mediano aerodinâmico de massa variando entre 1 a 5 micra. Os aerossóis depositam-se nas vias aéreas através de três mecanismos básicos:

- difusão Browniana – aerossóis menores de 1 microm são inalados e exalados;
- sedimentação gravitacional – aerossóis com 1 a 5 micra depositam-se nas vias aéreas inferiores durante a sustentação da respiração, e
- impactação por inércia - aerossóis maiores do que 5 micra depositam-se na orofaringe e nas bifurcações das vias aéreas superiores.

A deposição pulmonar média de um aerossol é de aproximadamente 10% da dose inalada, variando de 6 a 30%, dependendo do dispositivo, droga, técnica de uso e grau de obstrução das vias aéreas.

Existem quatro tipos básicos de dispositivos para administração de medicamentos inalatórios: AD, com ou sem espaçadores, IPO, nebulizadores de jato (NJ) e nebulizadores ultra-sônicos (NU).

Os principais fatores que afetam o tamanho e a deposição dos aerossóis nas vias aéreas são relacionados com:

- dispositivo – seu desenho é um dos maiores determinantes do tamanho do aerossol,
- formulação dos medicamentos – densidade, carga eletrostática, higroscopicidade, mistura com propelentes, surfactantes e carreadores,

- técnica de inalação – pico e manutenção do fluxo inspiratório, volume inspiratório, grau de insuflação pulmonar no início da inspiração, duração da pausa pós-inspiratória e coordenação entre o disparo e a inspiração,
- paciente – grau de obstrução das vias aéreas, co-morbidades e técnica de uso do dispositivo.

Há muitas controvérsias sobre a eficácia dos dispositivos inalatórios devido aos resultados díspares entre os estudos laboratoriais e clínicos. Os principais métodos de comparação da eficiência dos dispositivos são:

- deposição de aerossol marcado:
 - indireto – cálculo do diâmetro dos aerossóis através de impactadores e moldes de vias aéreas, que simulam a redução progressiva do calibre dos brônquios. Os modelos existentes não são acurados e nenhum se aproxima do ideal desejável.
 - direto – avaliação da porcentagem de deposição pulmonar, em vias aéreas centrais ou periféricas, e da deposição no estômago, avaliada através da cintilografia (gama câmara, bidimensional) ou tomografia com emissão de pósitrons (pet, tridimensional).
- farmacocinéticos - comparação da biodisponibilidade pulmonar e sistêmica de cada medicamento-dispositivo, através da medida da concentração:
 - urinária - inferior a 30 minutos após a inalação,
 - sérica - inferior a 20 minutos após a inalação,
 - sérica - após a ingestão de carvão ativado, que bloqueia a absorção gástrica do medicamento,
- clínico-funcionais – fundamentais para confirmação dos resultados dos estudos de deposição do aerossol ou de biodisponibilidade. Para reduzir controvérsias é recomendável o uso de doses equipotentes de medicamentos, técnica padronizada de uso dos dispositivos, considerar a carga eletrostática de espaçadores, tamanho adequado da amostra, grau de obstrução das vias aéreas, critérios bem definidos de resposta clínico-funcional e comparação criteriosa da magnitude da resposta estatística com a de valor clínico.

Um determinado dispositivo que deposita mais drogas nas vias aéreas não é necessariamente melhor do que outro que deposita menos. A porcentagem de deposição de aerossóis respiráveis é mais importante do que a deposição total dos mesmos. No caso dos corticosteróides, outros fatores, além da deposição pulmonar, interferem com o efeito clínico como a potência tópica, afinidade e depuração dos receptores.

O número de combinações de medicamentos e dispositivos é crescente e, por este motivo, médicos e outros profissionais de saúde, devem familiarizar-se com a técnica de uso dos mesmos e saber ensiná-la aos seus pacientes.

Aerossóis dosimetrados

Os AD continuam sendo os dispositivos mais usados para terapia inalatória, apesar das dos temores infundados, por parte de muitos pacientes, como medo de viciar e de causar problemas cardíacos. Em seu reservatório o medicamento encontra-se misturado a propelente, surfactante e lubrificantes, que eventualmente provocam tosse. A pressão no interior do dispositivo é quatro vezes maior do que a da atmosfera. Após o disparo do AD as partículas são liberadas com 40 micra de diâmetro e com velocidade de 100 km/hora. Por este motivo, é aconselhável distanciá-los 3 a 5 cm da boca, para haver tempo de evaporação do propelente e conseqüente redução do diâmetro e da velocidade do aerossol. Entretanto, há risco de redução da eficiência de uso devido ao direcionamento inadequado do jato do aerossol para a face ou olhos.

Entre os aspectos fundamentais da técnica de uso adequado dos AD destaca-se a necessidade de coordenação do disparo do aerossol com o início de inspiração lenta e profunda, e a pausa pós-inspiratória mínima de 10 segundos. Estes fundamentos são cruciais para redução da deposição na orofaringe e aumento da deposição pulmonar periférica por sedimentação.

Uma das maiores vantagens dos AD é a disponibilidade para uso de quase todos broncodilatadores e corticosteróides, e a maior desvantagem é sua técnica refinada de uso (Tabela 2). Com técnica de uso otimizada, aproximadamente 80%

do aerossol se deposita na orofaringe, 10% atinge as vias aéreas inferiores, 9% permanece próximo à válvula do AD e 1% é exalado.

Vários estudos demonstram que mais da metade dos adultos não utilizam os AD com técnica correta. A maior dificuldade é a sincronização entre o disparo do aerossol e o início de inspiração lenta e profunda (tabela 3), especialmente em crianças, idosos e durante os episódios de dispnéia. Muitos pacientes cometem erros graves que comprometem acentuadamente a deposição pulmonar como não agitar o dispositivo (perda de 36% da dose de aerossol), inspirar pelo nariz, inspirar após acionamento, não inspirar profundamente e não fazer pausa pós-inspiratória. A técnica de uso inadequada implica em piora do controle da asma e necessidade de aumento da dose dos medicamentos.

Tabela 2 – Vantagens e desvantagens dos aerossóis dosimetrados

Vantagens

- portáteis de bolso
- custo inferior à maioria dos inaladores de pó – diferença cada dia menor
- múltiplas doses – 120 a 300
- disponíveis para a maioria das drogas
- propelente hidrofluoralcano não lesa a camada ozônio
- maior deposição periférica de aerossol de alguns corticosteróides
 - beclometasona, flunisolida e ciclesonida hidrofluoralcano

Desvantagens

- necessidade de coordenação entre o disparo e o início da inspiração
 - temores infundados - lesar coração e viciar
 - uso de propelente clorofluorcarbonado que lesa camada ozônio
 - efeitos colaterais por deposição orofaríngea – rouquidão e candidíase
 - variação da porcentagem de aerossol liberado
 - após dias sem uso ou no final das doses do dispositivo
-

A maioria dos AD utilizados no Brasil ainda tem como propelente os gases clorofluorcarbonados (CFC) ou freons. Esses gases são liberados para a estratosfera e sob ação dos raios ultravioletas, liberam íons cloro. Cada átomo de cloro degrada um milhão de moléculas de ozônio e tem meia vida superior a 100 anos. A redução da camada de ozônio, detectada na antártica na década de 80, aumenta a incidência de câncer de pele, catarata e interfere no ecossistema aquático. O protocolo de Montreal, com participação de mais de 180 países, decidiu eliminar a produção de CFC, inclusive para fins medicinais, em 2005, como única alternativa de conter a progressão do buraco da camada de ozônio.

Tabela 3 - Técnica de uso dos aerossóis dosimetrados

Retirar a tampa e agitar o dispositivo

- não sacudir o dispositivo reduz a deposição pulmonar em 36%

Posicionar o bocal verticalmente 3 a 5 cm da boca

- pode aumentar a deposição pulmonar; entretanto, o valor clínico é duvidoso
- mas aumenta o risco de direcionar o jato de aerossol para a face ou olhos
- acionar o dispositivo dentro da boca não é considerado erro

Manter a boca aberta – caso o disparo seja distante da boca

Expirar normalmente

- expiração forçada pode causar broncoespasmo e maior deposição em vias aéreas altas

Acionar no início de inspiração lenta e profunda – inferior a 30 l/m

- o fluxo de ar laminar aumenta a deposição periférica do aerossol

Fazer pausa pós-inspiratória de no mínimo 10 segundos

Expirar normalmente

Repetir a dose quando indicado

- não é necessário aguardar 30 segundos para novo acionamento
-

As melhores alternativas aos gases CFC são os propelentes que não lesam a camada de ozônio como hidrofluoralcano 134 a (HFA) ou o uso de IPO. O gás HFA é inerte, não tóxico, não acumula na estratosfera, tem rápida absorção e eliminação pulmonar, é eficaz e seguro para uso de aerossóis medicinais. O

processo de fabricação do AD- HFA, bem como o material utilizado na câmara doseadora e na válvula, os aditivos e as propriedades aerodinâmicas dos aerossóis gerados são diferentes daqueles que usam CFC. Os AD-HFA tem liberação de dose mais consistente e com menor chance de variação no final do uso do dispositivo (*tailing-off*). Além disso, a força necessária para o disparo do aerossol é menor, a duração do spray é mais longa e sua temperatura é maior (5° C) do que o CFC (- 20° C).

Existem diferenças entre o peso do dispositivo, nuvem de aerossol gerado e o gosto das partículas de AD-CFC quando comparado com HFA. Entretanto, os mesmos se equivalem quanto à eficácia e segurança para administração de salbutamol, fenoterol, ipratrópio, fluticasona e cromoglicato de sódio. Os aerossóis de beclometasona, flunisolida e ciclesonida que utilizam HFA são menores (extrafinos) do que os de CFC, e por isso, depositam-se mais homogênea e periféricamente nos pulmões, possibilitando efeito semelhante com metade da dose, ainda que a técnica inalatória não seja ideal. São necessários mais estudos comparando a uniformidade de liberação da dose, eficácia e segurança entre outras formulações de aerossóis CFC e HFA, em especial nas crianças.

Recentemente foi disponibilizado no Brasil uma nova tecnologia de AD- HFA, denominada Modulite[®], na qual foi adicionado glicerol, um solvente não volátil, que gera partículas maiores, ou seja, com tamanho mais próximo ao das partículas de CFC. Além disso, alterou-se o diâmetro do orifício de saída do jato, o que tornou a nuvem de medicação mais semelhante à do CFC. Isso permite que a transição CFC/HFA seja mais fácil de planejar, já que não há necessidade de alterar as doses de medicação usada, pois a deposição pulmonar e absorção são semelhantes às dos AD- CFC, uma vez que, o tamanho das partículas é semelhante.

Há muita falta de informação de pacientes e profissionais de saúde sobre a cessação da fabricação de CFC. Esta fase de transição de CFC para HFA deve ser aproveitada para revisar conceitos, tratamentos e a técnica inalatória dos pacientes.

Espaçadores

Os espaçadores foram criados para facilitar o uso dos AD. A deposição pulmonar do aerossol via espaçador é no mínimo igual a do AD utilizado com boa técnica e tanto maior do que este, quanto pior for esta técnica de uso.

Nos últimos 20 anos surgiram inúmeros tipos de espaçadores que variam quanto ao:

- formato - pêra, cilindro, cone, arredondado,
- material para fabricação – plástico, policarbonado, metal e papel,
- volume – desde 90 a 800 ml,
- adaptador do AD – universal ou específico para determinado AD,
- durabilidade – descartáveis de papel ou para uso prolongado,
- presença ou não de válvula,
- sinalizador de fluxo - apitam se o paciente gera fluxo inspiratório superior a 30 l/min,
- tipo de fabricação – caseira, de garrafa plástica por exemplo, ou industrializados.

Os espaçadores de grande volume (500 a 800 ml), valvulados, facilitam a técnica de uso dos AD por eliminar a necessidade de coordenação entre o disparo e a inspiração e, por retardar o início da inspiração após o disparo do AD, em até dois segundos. Espaçadores e tubo extensores de pequeno volume são úteis, entretanto, são menos eficientes do que os espaçadores de valvulados de maior volume, não tem técnica padronizada de uso e não dispensam a coordenação entre o disparo e inspiração. Poderiam ser mais eficientes para pacientes com baixo volume inspiratório como idosos e crianças muito pequenas, que eventualmente podem ter dificuldade de gerar fluxo para abrir a válvula de espaçadores de grande volume.

Não existe espaçador universal e a eficiência da combinação droga-espaçador deve ser avaliada em conjunto, especialmente em relação ao uso dos corticosteróides inalatórios. Antes de optar pelo uso de espaçadores pesar suas vantagens e desvantagens frente aos demais dispositivos (tabela 4).

As principais indicações do uso de espaçadores são:

- pacientes com dificuldade de uso dos AD ou IPO, especialmente crianças pequenas e idosos,
- redução dos efeitos adversos na orofaringe, especialmente infecção por cândida devido ao uso dos corticosteróides,
- reduzir a tosse de pacientes com vias aéreas hipersensíveis, após contato com jato do aerossol,
- uso de broncodilatadores durante o tratamento da crise de asma ou exacerbação da DPOC, inclusive nos pronto-socorros e enfermarias.

Tabela 4 – Vantagens e desvantagens dos espaçadores

Vantagens

- facilitam o uso dos AD – grande volume dispensa coordenação disparo-inspiração
- reduzem deposição na orofaringe em mais de 10 vezes
- aumentam a deposição pulmonar - tanto maior, quanto pior a técnica de uso dos AD
- uso de AD nas crises – tão eficaz, com menor dose e custo e mais rápido que NJ
- uso do AD independente da idade, incluindo recém-nascidos e idosos debilitados

Desvantagens

- dificuldade de transporte
- necessidade de limpeza periódica – usualmente mensal
- atração eletrostática do aerossol para paredes do espaçador
 - eliminada com duas gotas de detergente neutro em 1 litro de água uma vez/mês
 - retorna após lavar com água e principalmente se enxugar com papel ou tecido
- deposição pulmonar varia com o conjunto dispositivo/droga/técnica
- custo de aquisição

AD – aerossol dosimetrado, NJ – nebulizador de jato

Vários estudos bem conduzidos não demonstram diferença entre a resposta ao tratamento inalatório da crise de asma realizada com AD acoplados a espaçadores de grande volume e o tratamento com NJ, desde que sejam

utilizadas doses equipotentes de broncodilatadores (AD:NJ 1:5 ou 1:6), por exemplo:

- salbutamol ou fenoterol 2,5 mg (10 gotas) via NJ \cong 0,4 a 0,5 mg (4 a 5 jatos de 100 μ g) via AD acoplado ao espaçador.

O uso de AD acoplado a espaçadores para tratamento da crise de asma deve ser incentivado por ser mais prático, com menor custo, com menor dose e de aplica mais rápida do que NJ. A técnica de uso dos espaçadores de grande volume dispensa a coordenação entre o disparo do AD e a inspiração (Tabela 5) facilitando o seu uso durante as crises de asma.

Os espaçadores caseiros não valvulados, feitos de garrafa plástica de 500 a 600 ml, mas não de copo plástico, são tão eficientes quanto os industrializados para tratamento da crise de asma moderada em pronto-socorros. Em crianças pequenas e os idosos debilitados é de fundamental importância acoplá-los a máscara facial de plástico.

Tabela 5 - Técnica de uso dos espaçadores

-
- Retirar a tampa do AD e agitá-lo
 - Acoplar o AD ao espaçador, posicionar a saída do bocal na vertical
 - Expirar normalmente
 - Introduzir o bocal do espaçador na boca ou adaptar a máscara sobre a boca e o nariz, se criança muito pequena ou idoso com grande dificuldade de uso do AD
 - Disparar o AD e logo em seguida iniciar inspiração lenta e profunda, pela boca (fluxo inspiratório < 30 l/m) seguida de pausa pós-inspiratória mínima de 10 segundos
 - ou fazer 4 a 5 respirações em volume corrente durante crises de dispnéia,
 - ou respirar por 20 a 30 por segundos no caso de idosos debilitados e crianças pequenas
 - Repetir todas as etapas anteriores para cada acionamento do AD
 - acionamentos múltiplos na mesma inspiração reduz a dose depositada nos pulmões em até 50%, devido atração das cargas eletrostáticas dos aerossóis.
-

Os espaçadores têm carga eletrostática interna que atrai os aerossóis para suas paredes e reduz a deposição pulmonar das drogas; entretanto, o valor clínico desta redução é duvidoso. Em um estudo, foi demonstrado que a carga

eletrostática dos espaçadores tratados com detergente caseiro era quatro vezes menor e, a deposição pulmonar quatro vezes maior do que a obtida com espaçadores sem tratamento anti-estático.

A carga eletrostática dos espaçadores diminui após uso de 20 jatos do AD, retorna após lavagem com água, especialmente quando os mesmos são enxugados com tecido ou papel, e reduz acentuadamente após o uso de detergente caseiro. Para criar a lâmina anti-estática no espaçador deixá-lo de molho em solução de água com detergente neutro, 2 gotas em um litro de água, por 30 minutos, e em seguida deixar secar ao ar livre. O efeito anti-estático dessa solução dura um mês. A carga eletrostática pode também ser eliminada utilizando espaçadores de metal, ainda pouco disponíveis no Brasil, e tem maior impacto quando são utilizados espaçadores de pequeno volume.

Inaladores de pó

Os IPO são mais fáceis de usar que os AD por não precisarem de coordenação entre o acionamento e a inspiração. Seu uso é crescente devido à técnica de uso simplificada, extinção dos AD que utilizam propelente CFC e a sua boa relação de custo e benefício.

Em um IPO o aerossol é gerado e disparado pela inspiração do paciente. A performance do IPO depende fundamentalmente do seu desenho, resistência ao fluxo e da capacidade do paciente gerar e manter alto fluxo inspiratório. O medicamento puro ou misturado a carreadores, como lactose, não depende de propelentes para ser inalado. Para inalar a dose do aerossol é necessário que o paciente gere fluxo inspiratório mínimo de 20 a 30 l/min, dependendo do dispositivo.

A cada ano surgem novos IPO, alguns sofisticados, com refil ou sistema que aumenta a deposição pulmonar com baixo fluxo inspiratório, e outros mais simples e acessíveis à maioria da população. Atualmente existem mais 30 tipos de IPO e seis estão disponíveis no Brasil, na ordem decrescente de lançamento no mercado farmacêutico: turbuhaler, aerolizer, diskus, pulvinal, novolizer (retirado do mercado) e handihaler. Os IPO não são iguais e variam em relação à

resistência ao fluxo inspiratório, ao número de doses e marcador de dose (Tabela 6).

Os estudos in-vitro demonstram grandes diferenças na deposição pulmonar dos diversos IPO, que varia em média de 10 a 30%. Entretanto, esta variação nem sempre se expressa por diferenças de valor clínico-funcional. Isto se deve em parte a variações na dose de medicamento liberada por disparo, na porcentagem de aerossóis respiráveis e na falta de bons métodos de avaliação da deposição pulmonar. Por este motivo, o FDA-USA, deliberou que 90% dos dispositivos de cada marca de IPO, devem liberar de 80 a 120% da dose marcada por disparo, e que todos, devem liberar de 75 a 125% desta dose.

Existem muitas vantagens e desvantagens dos IPO em relação aos AD ou entre os diversos IPO, e estas devem ser avaliadas individualmente para cada paciente (Tabela 7). Não existe IPO ideal; entretanto, os principais fundamentos para o dispositivo próximo do ideal seriam:

- liberar dose efetiva - uniforme, acurada e reprodutível, completa com baixo fluxo,
- ter um dispositivo - desenho otimizado, multidose, compacto, portátil, custo-efetivo, proteção contra umidade,
- facilidade de uso - operação simples, fácil para médico ensinar e paciente aprender, contador de dose, mecanismo de proteção contra liberação de múltiplas doses e possibilidade de sentir dose na garganta.

Tabela 6 – Diferenças básicas entre os inaladores de pó

	Turbuhaler	Pulvinal	Aerolizer	Diskus	Handihaler	Novolizer+
Dose	múltipla	múltipla	única	múltipla*	única	múltipla
Resistência	alta	alta	baixa	baixa	alta	baixa
Certeza que liberou dose	não	não	sim	sim	sim	sim
Efeito máximo depende fluxo	sim	não	sim	não	não	sim
Deposição	15- 35%	12- 14%	13- 28 %	10- 18%	11- 19%	19- 32%
Disponível para β_2 curta ação	sim	sim	não	não	não	não
Marcador de dose	sim cada 10	não	não	sim unitário	não	sim cada 20
Disponível para	terbutalina formoterol budesonida formoterol + budesonida	salbutamol beclometasona	formoterol budesonida fluticasona beclometasona budesonida+ formoterol	salmeterol fluticasona salmeterol+flu ticasona	tiotrópio	budesonida

* único com multidoses acondicionadas isoladamente

+ recentemente retirado do mercado, aerossol liberado somente quando paciente gera fluxo > 30 l/min

Os principais IPO disponíveis no Brasil são:

Turbuhaler – IPO mais antigo em nosso meio e o primeiro com múltiplas doses. Considerado por muitos como IPO padrão por sua eficácia, além de preparo de dose e técnica de uso simplificada. Pode depositar o dobro de medicamento nos pulmões em relação aos AD, desde que, o paciente consiga gerar fluxo inspiratório superior a 60 l/min. A maioria das crianças menores de cinco 5 anos,

não consegue utilizar o turbuhaler adequadamente por dificuldade para gerar fluxo inspiratório mínimo, de 30 l/m, e aproximadamente 30% dos adultos com obstrução grave das vias aéreas não consegue gerar fluxos altos, de 60 l/m, para deposição pulmonar em dobro.

Um dos maiores inconvenientes do turbuhaler para uso de budesonida é a dúvida se a dose foi inalada. Isto se deve a ausência de efeito imediato, como acontece com qualquer corticosteróide, aliada a falta de gosto, odor e de um marcador unitário de dose. Esse problema, que pode reduzir a adesão do paciente ao tratamento, foi parcialmente reduzido com o novo turbuhaler, para uso de formoterol em combinação com budesonida, que além de ter efeito imediato, pelo efeito do formoterol, tem marcador de dose (cada 10 doses). O turbuhaler encontra-se disponível para o uso de terbutalina, formoterol, budesonida e a associação desta com formoterol.

Diskus ou acuhaler- primeiro e único IPO com marcador unitário de dose e que funciona tão bem com fluxo inspiratório baixo (30 l/m) e alto (90 l/m). Por esse motivo, pode ser usado em crianças com idade superior a três anos. Alguns estudos demonstram que a deposição pulmonar total de aerossol é maior com o turbuhaler e a deposição de aerossóis respiráveis é maior com diskus. As implicações clínico-funcionais destas diferenças são controversas, e provavelmente não devem ser importantes quando o paciente utiliza corretamente cada dispositivo. Um dos maiores atrativos do diskus, segundo os pacientes, é a presença do marcador de dose que permite certificar que o medicamento foi liberado e saber quantas doses ainda restam. O marcador de dose facilita o controle da adesão pelo paciente, familiares e médicos. Disponível para o uso de salmeterol, fluticasona e a associação de ambos.

Aerolizer – primeiro IPO de dose única e eficiente lançado no Brasil. Embora de baixa resistência é mais eficiente com altos fluxos, acima de 120 l/min. O inconveniente de ter de transportar e preparar as cápsulas do dispositivo é equilibrado pela certeza de inalação da dose e a chance de nova inalação caso todo o pó não tenha sido inalado. O aerolizer é um IPO de menor custo e encontra-se disponível para o maior número de medicamentos como formoterol,

budesonida, beclometasona, fluticasona e a associação de budesonida com formoterol.

Tabela 7 – Vantagens e desvantagens dos inaladores de pó

Vantagens

- sem propelente, droga pura ou misturada a lactose (carreador) - todos
- técnica uso mais simples que AD - todos
- múltiplas doses – pulvinal, turbuhaler, diskus, novolizer
- liberação da dose somente com fluxo mínimo de 30 l/min – novolizer
- certeza que a dose foi inalada – aerolizer, handihaler e novolizer
- maior deposição pulmonar de aerossol - novolizer e turbuhaler com fluxo alto
- certeza que liberou a dose – aerolizer, handihaler, diskus, novolizer
- marcador dose - unitário (diskus), cada 10 (turbuhaler) ou cada 20 (novolizer)
- refil – novolizer
- uso em DPOC grave – handihaler (fluxo mínimo > 20 l/min)
- preparo simplificado da dose – variável de acordo com a preferência do paciente

Desvantagens

- disponíveis para poucos β_2 curta ação – terbutalina (diskus) e salbutamol (pulvinal)
 - maior custo do conjunto droga-dispositivo que AD – todos IPO, maior com handihaler
 - dificuldade de preparo da dose - variável de acordo com a preferência do paciente
 - dúvidas se a dose foi liberada – turbuhaler e pulvinal
 - problemas com alta umidade/temperatura – multidose em reservatório único?
 - maior dependência do fluxo inspiratório - turbuhaler, novolizer, aerolizer
 - cápsula não gira ou não é perfurada após uso prolongado- aerolizer
 - sensação de pó na garganta ou gosto desagradável – variável, maior com pulvinal
-

Pulvinal ou easivent – é um IPO de alta resistência, multidose, parecido com o turbuhaler, no qual o medicamento encontra-se misturado com lactose e magnésio. Seu reservatório é transparente permitindo ao paciente a visualização da redução progressiva do nível de pó. Um dos seus maiores inconvenientes é a sensação desagradável do pó na garganta durante a sua inalação. Os estudos

sugerem que o pulvinal tem menor dependência do fluxo inspiratório do que o turbuhaler e deposita de 11 a 14% de aerossol nos pulmões com pico de fluxo inspiratório de 30 a 60 l/min. Disponível para o uso de salbutamol e beclometasona.

Novolizer – IPO inovador por liberar a dose de medicamento somente quando o paciente gera fluxo inspiratório mínimo adequado e por conter refil. Em altos fluxos (> 90 l/min) depositaria maior porcentagem de aerossol do que o turbuhaler. Infelizmente disponível apenas para o uso de budesonida e custo relativamente alto.

Handihaler - IPO criado para inalação de cápsulas de tiotrópio em DPOC grave. Diferente dos dispositivos anteriores funciona adequadamente com fluxo inspiratório de apenas 20 l/min. O conjunto dispositivo/droga é o mais caro entre os IPO.

A técnica de uso é mesma para cada IPO, mas o preparo da dose varia para cada dispositivo (Tabela 8). O mais importante, é a orientação e incentivo do paciente para realizar a inspiração mais vigorosa possível.

Tabela 8 – Preparo da dose e técnica de uso dos inaladores de pó

Preparo da dose

Aerolizer : retirar a tampa do dispositivo, girar seu bocal no sentido da seta, ou elevá-lo, dependendo do marca, e introduzir uma cápsula no reservatório. Em seguida, retornar o bocal à posição inicial e comprimir várias vezes os botões laterais, ou central, dependo da marca, para perfurar a cápsula.

Turbuhaler: retirar a tampa e manter o IPO com o bocal para cima, girar a base colorida no sentido anti-horário e depois no sentido horário até escutar um pequeno ruído (click). Na 1ª dose no 1º dia de uso repetir esta manobra por mais duas vezes.

Diskus: abrir o dispositivo girando o disco no sentido anti-horário, em seguida puxar sua alavanca para trás até escutar um ruído (click)

Pulvinal: retirar a tampa e manter o dispositivo com o bocal para cima. Apertar o botão marron com uma mão e com outra girar a base do dispositivo no sentido anti-horário (aparecerá uma marca vermelha), em seguida, soltar o botão e girar a base no sentido contrário até escutar ruído (click) e reaparecer a marca verde.

Novolizer: retirar a tampa do bocal e apertar a botão vermelho. Ao surgir marca verde no visor o dispositivo estará pronto para uso.

Handihaler: abrir o dispositivo e suspender o bocal. Em seguida, introduzir uma cápsula no reservatório, retornar o bocal para a posição inicial e apertar o botão verde várias vezes para perfurar a cápsula.

Técnica de uso

- * Expirar normalmente e introduzir o bocal do dispositivo na boca
 - * Inspirar pela boca o mais rápido e profundo possível - fluxo mínimo de 30 l/min
 - * Fazer pausa pós- inspiratória de 10 segundos e expirar normalmente
 - * Lavar a boca com água em caso de uso de corticosteróides
-

Nebulizadores de jato

Os NJ estão caindo em desuso, e para muitos são obsoletos, devido à facilidade de uso dos AD, acoplados ou não aos espaçadores, e principalmente IPO, cada dia mais eficientes, mais fáceis de usar e com custo atraente. Entre as suas vantagens destaca-se a possibilidade de nebulizar mistura de medicamentos, o uso com respiração em volume corrente durante exacerbações das doenças obstrutivas e a facilidade de uso em qualquer idade.

Os NJ convencionais têm grande perda de medicamento devido ao seu débito constante durante a inspiração e expiração. O mecanismo de formação do

aerossol não é simples - o fluxo de ar ou oxigênio ao passar através de um pequeno orifício (Venturi), se expande, havendo queda brusca de sua pressão e grande aumento de sua velocidade. Por um efeito Bernoulli, o líquido do reservatório de inalação é sugado e são gerados aerossóis. Os maiores são retidos em anteparos, e se juntam ao restante do líquido do reservatório, para serem re-nebulizados, e os menores são inalados.

Os principais determinantes da eficácia dos NJ são:

- Tipo e marca do NJ - o débito varia acentuadamente entre as diversas marcas.
- Fluxo de oxigênio – se inferior a 4 l/min não são produzidos aerossóis respiráveis.
- Volume residual - líquido perdido para as paredes do copinho de nebulização, em geral 0,6 a 1 ml.
- Padrão da respiração
 - nasal reduz em 50% da deposição pulmonar,
 - muito rápida, com fluxo turbilhonado, aumenta a deposição em vias aéreas superiores.
- Concentração, viscosidade, tensão superficial e temperatura da solução.
- Carga eletrostática do copinho de nebulização e condições ambientais.

Para se obter eficiência máxima dos NJ é aconselhável:

- 6 a 8 l/min de fluxo de ar ou oxigênio;
- 3 a 4 ml de soro fisiológico. Volumes maiores reduzem a perda para o espaço morto mas aumentam o tempo de nebulização;
- respirar pela boca em volume corrente;
- adaptar a máscara firmemente à face - retirá-la a cada momento, distanciá-la da face tão pouco, quanto 2 cm, reduz acentuadamente a quantidade de droga liberada para os pulmões.

Quando o NJ funciona adequadamente 80% da solução é nebulizada em cinco minutos. Por este motivo, não é aconselhável realizar nebulizações por mais 10 minutos, não somente pelo pequeno acréscimo na porcentagem de medicamento inalada mas também pela maior chance de irritar o paciente.

Um dos maiores problemas da NJ é falta de calibração dos fluxômetros, compressores e copinhos de nebulização, inclusive dentro dos Hospitais, ocasionando a produção de aerossóis maiores do que o desejado e menor deposição pulmonar. Além disso, muitas marcas de compressores elétricos domiciliares e de copinhos de nebulização são ineficientes. Outras dificuldades são o custo de aquisição do aparelho, a necessidade de energia elétrica e alto consumo desta para pacientes que realizam mais do que três nebulizações por dia.

Os NJ necessitam de manutenção e limpeza periódicas para evitar contaminação e obstrução dos orifícios de produção do aerossol. Lavar com água morna após cada nebulização, e uma vez por semana, esterelizar o copinho de nebulização com solução de vinagre branco e água na proporção 1:1, por 30 minutos. Não lavar a mangueira de nebulização.

Nebulizadores ultra-sônicos

Em um NU a energia gerada pela vibração de um cristal piezoelétrico, é transmitida à superfície da solução de líquido com medicamento, gerando gotículas, que são liberadas da crista da onda líquida na forma de aerossóis. Os NU, usualmente, produzem aerossóis maiores, fazem menos ruído, nebulizam mais rápido e são mais caros que os NJ. Não devem ser utilizados para nebulizar suspensões como budesonida. Sua maior indicação é nas sessões de fisioterapia respiratória visando o aumento da eliminação de secreções.

Recomendações baseadas nas evidências

O número de publicações sobre dispositivos inalatórios é elevado e crescente. Entretanto, há escassez de evidências fortes comparando a efetividade dos mesmos; em parte, devido:

- 1) estudos com pequeno número de pacientes - risco de erro tipo II;
- 2) amostra heterogênea de pacientes – diferenças de idade, grau de obstrução das vias aéreas e intensidade do treinamento da técnica de uso do dispositivo. Os resultados de estudos controlados nos quais os pacientes são treinados para uso

correto dos dispositivos, podem ser diferentes daqueles que avaliam seu uso na prática clínica, nos quais os erros da técnica são rotina;

- 3) duração dos estudos extremamente variável;
- 4) dose variável de medicamentos - muitas vezes no topo da curva de dose resposta subestimando a detecção de diferenças de eficácia entre os dispositivos;
- 5) estudos com desenhos muito diferentes – paralelos realizados em laboratório ou domicílio, ou cruzados, com pequeno período de washout, dificultam a combinação de resultados para metanálise. Falta de força para detectar diferença ao considerar o novo dispositivo bio-equivalente ao antigo “padrão” (hipótese de nulidade);
- 6) falta de padrão áureo de avaliação da deposição pulmonar e da resposta clínica.

Nas últimas décadas é crescente a conscientização sobre a importância do uso correto da via inalatória. Entretanto, é surpreendente como muitos estudos, inclusive de fase III, que avaliam novas drogas e/ou dispositivos, negligenciam a técnica de uso adequada. A seguir descrevermos as principais evidências descritas nos consensos de asma e DPOC ou nas revisões sistematizadas publicados desde a década de noventa.

Consenso de asma do Canadá de 1999

- A via inalatória é recomendada para administração de broncodilatadores e corticosteróides em relação à via oral ou parenteral. **(A)**
- Os profissionais que prescrevem dispositivos devem saber orientar a técnica de uso aos seus pacientes, além de checar e reforçar seu uso periodicamente. **(A)**
- Os pacientes que aprendem a técnica de uso adequada podem usar qualquer dispositivo inalatório. **(A)**
- AD- espaçador valvulados são especialmente recomendados para crianças pequenas e idosos. **(A)**
- IPO podem ser usados corretamente por muitas crianças acima de 5 anos. **(A)**
- NJ domiciliares são raramente indicados para tratamento da asma em qualquer idade. **(B)**

- Quando se utiliza espaçador encorajar a conversão de bocal para máscara tão logo a cooperação da criança permita. **(A)**

Iniciativa Global para manejo da asma de (GINA) 2002 e atualização 2006

- O uso de espaçador melhora a liberação dos medicamentos via AD. **(A)**
- Os espaçadores reduzem a deposição de medicamento na orofaringe. **(A)**
- Os espaçadores reduzem a biodisponibilidade sistêmica e os efeitos adversos dos corticosteróides inalatórios. **(B)**
- Em adultos, o efeito de broncodilatador via AD acoplado a espaçador é equivalente ao uso via NJ e nas crianças o espaçador é melhor **(B)**
- Na atualização de 2006 não são citados estudos no breve texto sobre dispositivos inalatórios

Consenso de asma da Sociedade Britânica de 2003

- Os dispositivos inalatórios deveriam ser prescritos somente depois de treinamento e certificação que o paciente sabe utilizá-los satisfatoriamente. **(B)**
- A escolha do dispositivo deveria ser baseada na preferência e na avaliação da técnica. Muitos pacientes não gostam de transportar o espaçador. **(C)**
- Em adultos, os AD- espaçador são tão efetivos quanto outros inaladores portáteis, mas os pacientes poderiam preferir IPO. **(A)**
- Crianças com idade igual ou superior a dois anos e adultos com crise leve a moderada de asma deveriam ser tratados com AD acoplado a espaçador. **(A)**
- Em adultos e crianças com idade igual ou superior a 5 anos AD-espaçador são tão efetivos quanto IPO para administração de corticosteróides. **(A)**
- A relação de dose de beclometasona HFA:CFC é de 1:2, mas é necessário confirmar esta adequação com monitorização cuidadosa da resposta terapêutica. **(C)**
- A relação da dose salbutamol e fluticasona CFC:HFA é de 1:1. **(A)**
- Não há evidências que definam o dispositivo a ser utilizado em pacientes que não conseguem utilizar o AD. Os pontos mais importantes para a escolha do dispositivo seriam a preferência do paciente, o custo e a disponibilidade de acordo com o medicamento a ser administrado. **(C)**

- A eficiência do conjunto dispositivo-medicamento deve ser checada periodicamente por profissional treinado. **(C)**
- Os espaçadores devem ser compatíveis com o AD. Ao utilizá-los, disparar um jato de cada vez e respirar em volume corrente ou uma inspiração profunda. **(C)**
- Em muitas ocasiões, a escolha do medicamento é o principal determinante da escolha do dispositivo. **(C)**
- Lavar os espaçadores mensalmente com água e detergente caseiro, e não semanalmente como sugerem os fabricantes. **(C)**
- Substituir o espaçador velho por um novo cada seis a 12 meses. **(C)**
- Em crianças menores de cinco anos optar por AD- espaçador. Usar a máscara até que a criança possa utilizar o bocal. **(C)**

Consenso de DPOC 2004 (NICE)

Quase todas evidências foram publicadas no Consenso Britânico de asma de 2003

- NJ não deveriam ser prescritos sem avaliar e confirmar a melhora de pelo menos um destes: sintomas, capacidade de exercício, atividades diárias e função pulmonar. **(C)**
- A escolha entre máscara facial e bocal para o uso de NJ é definida pelo paciente. **(C)**
- Os idosos freqüentemente esquecem a técnica de uso adequada. A função cognitiva é mais importante do que a própria idade, como determinante da habilidade de uso dos dispositivos. **(C)**

Consenso do American College of Chest Physicians (ACCP) 2005

Foram avaliados 59 estudos randomizados e controlados de um grupo inicial de 2100 publicações entre 1972 e 2000.

- Pacientes tratados nas emergência e internados – NJ e AD acoplados a espaçadores são apropriados para administrar β 2 agonistas de curta ação – qualidade da evidência: boa; benefício: substancial; **recomendação A**

- Pacientes sob ventilação mecânica – Ambos NJ e AD podem ser usados. Qualidade da evidência: regular; benefício: substancial; **recomendação: A**. Atenção para os detalhes técnicos de uso dos adaptadores.
- Tratamento ambulatorial – AD com ou sem espaçadores e IPO são apropriados para liberar β 2 agonistas de curta ação e corticosteróides na asma e anti-colinérgicos na DPOC. Qualidade da evidência: boa, benefício: substancial: **recomendação: A**
- Muitos fatores interferem na escolha dos dispositivos. Estes fatores incluem a habilidade do paciente para usar corretamente o dispositivo, as preferências dos pacientes, a indisponibilidade de uma apropriada combinação de droga/dispositivo, a compatibilidade entre droga e dispositivo, a falta de tempo e/ou conhecimento do médico para instruir o paciente sobre o uso e para monitorar o uso do dispositivo e o custo do tratamento. Qualidade da evidência: baixa; benefício: substancial; **recomendação: B**

Revisões da Cochrane Library 2007

- Para administração de beta 2 agonista de curta duração no tratamento de manutenção da asma, AD com propelente CFC são tão efetivos quanto outros AD com propelente HFA ou IPO. **(A)**
- Para administração de beta 2 agonista de curta duração na crise de asma crise, AD acoplado a espaçador é no mínimo tão eficaz quanto NJ em adultos, e têm algumas vantagens em crianças como reduzir o tempo de permanência no pronto-socorro e os efeitos colaterais. **(A)**

Em que se baseia a escolha do dispositivo inalatório

A via inalatória é preferida para tratamento das doenças pulmonares obstrutivas e todos os dispositivos são eficazes quando usados corretamente. Mesmo crianças pequenas, ou idosos, em crise de asma ou exacerbação da DPOC, são tratados adequadamente por via inalatória através de um AD acoplado a espaçador de grande volume. Independentemente do dispositivo que for escolhido, em comum acordo com o paciente, é fundamental orientar e checar a técnica de uso periodicamente.

Em um estudo recente, que avaliou a opinião de 169 asmáticos sobre o dispositivo ideal, os principais aspectos, em ordem decrescente de importância, foram:

- fácil de usar durante uma crise (83%),
- fácil para saber o número de doses restantes (62%),
- fácil de usar (61%),
- fácil de aprender a usar (60%) e
- higiênico (58%).

Orientações sobre o funcionamento do dispositivo, seus benefícios e redução dos temores infundados atribuídos ao uso de aerossóis ajudam a aumentar a adesão ao tratamento. É aconselhável evitar a combinação de mais de um tipo de dispositivo no intuito de melhorar a técnica de uso e a adesão ao tratamento.

A escolha do dispositivo inalatório é dinâmica e baseada nas suas vantagens e desvantagens, custos, facilidade de assimilação e manutenção da técnica de uso, e na avaliação criteriosa de fatores relacionados ao paciente, medicamento e ao próprio dispositivo. Os principais fatores relacionados aos pacientes são:

- **Idade** – os idosos com redução de capacidade cognitiva e as crianças menores de cinco anos têm maior dificuldade de usar AD sem espaçador e IPO de alta resistência.
- **Grau de obstrução** - pacientes com obstrução grave tem maior dificuldade de usar AD sem espaçador e podem não obter efeito máximo com alguns IPO de alta resistência.
- **Doenças associadas** - baixa acuidade visual ou déficits cognitivos-motores podem dificultar o uso de dispositivos que necessitam de disparo manual, como AD, ou que necessitam de preparo de dose como certos IPO ou NJ.
- **Preferência pessoal** – é de fundamental importância respeitar, dentro do possível, a preferência do paciente por determinado dispositivo, inclusive devido ao custo.

Os fatores relacionados ao medicamento-dispositivo são:

- **Apresentação/dose** – formato do dispositivo, facilidade para saber que a dose foi liberada, contador de dose e a identificação do término das doses. Muitas vezes a escolha do medicamento define a escolha do dispositivo.
- **Custo/benefício** – os dispositivos de mais caros, como IPO, podem ter melhor relação de custo, adesão e benefício do que os mais baratos, como AD.
- **Transporte** - espaçadores, mesmo de pequeno volume, são mais difíceis de transportar do que AD ou IPO, por não serem de bolso, e isto prejudica a adesão e monitorização da técnica.
- **Limpeza** – essencial nos NJ e espaçadores.
- **Deposição pulmonar** – nem sempre o dispositivo que deposita maior porcentagem de medicamento nos pulmões poderá ser usado com eficiência máxima pelo paciente.

Na tabela 9 estão descritas as principais vantagens e desvantagens de cada tipo de dispositivo que devem ser consideradas por ocasião da escolha dinâmica e individualizada.

Para melhorar a eficiência de uso dos dispositivos inalatórios é fundamental instruir adequadamente a técnica de uso, sem limitar o tempo, demonstrando cada etapa da técnica e mantendo o paciente atento. A técnica deve ser checada e reorientada periodicamente e os principais problemas e mitos infundados esclarecidos durante as consultas. A orientação de acompanhantes, o uso de folhetos e vídeos sobre a técnica, também são úteis. O objetivo final ao escolher um dispositivo inalatório é conseguir o maior benefício, com menor custo e melhor adesão.

Tabela 9
Resumo das principais vantagens e desvantagens dispositivos inalatórios

VANTAGENS	DESVANTAGENS
<p>Aerossol dosimetrado – AD</p> <ul style="list-style-type: none">• compactos e portáteis• múltiplas doses• menor custo do que IPS• disponíveis para a maioria das drogas• beclometasona e ciclesonida HFA maior deposição pulmonar	<ul style="list-style-type: none">• técnica de uso difícil• requer coordenação disparo/inspiração• requer propelentes - CFC lesa camada ozônio• efeito freon - cessação inspiração pelo gás frio (-20° C)• alta deposição em orofaringe• dificuldade para saber se está vazio• temores - viciar e lesar coração
<p>Aerossol dosimetrado + espaçador</p> <ul style="list-style-type: none">• facilita o uso do AD• reduz a deposição na orofaringe (10x)• pode aumentar a deposição pulmonar• possibilita o uso de AD nas crises * crianças pequenas e idosos debilitados	<ul style="list-style-type: none">• grande volume dificulta transporte• suscetível aos efeitos de carga estática• manutenção e limpeza periódicos• custo de aquisição• deposição pulmonar variável * depende do conjunto dispositivo/droga/técnica
<p>Inalador de pó – IPO</p> <ul style="list-style-type: none">• técnica de uso mais simples• aerossol gerado e disparado pela inspiração• compacto e portátil• sem propelentes• múltiplas doses com alguns IPO• marcador de dose em alguns IPO	<ul style="list-style-type: none">• dificuldade de preparo da dose• custo mais elevado• alguns podem ser afetados pela umidade• requer fluxo inspiratório mínimo - 30 l/m• má percepção de que a dose foi inalada em alguns IPO
<p>Nebulizador de jato - NJ</p> <ul style="list-style-type: none">• uso em volume corrente• uso em obstrução grave• uso de mistura de medicamentos• pode ser usado em qualquer idade• baixa deposição na orofaringe• alta porcentagem aerossóis de 1- 5 µ	<ul style="list-style-type: none">• custo compressor ou gasto com O2 6 l/m• requer fonte de energia, muito ruído• débito variável, marcas ineficientes• baixa adesão por dificuldade de transporte ou ou demora na inalação• risco de uso de doses excessivas• disponíveis apenas para 2 corticóides• requer manutenção e limpeza

CFC – clorofluorcarbono, HFA – hidrofluoralcano

Modificado do III Consenso Brasileiro de Asma

Referências bibliográficas

1. Ariyananda PL, Agnew JE, Clarke SW. Aerosol delivery systems for bronchial asthma. *Posgrad Med J* 1996; 72: 151- 56. (Revisão dos princípios básicos a das vantagens e desvantagens de cada dispositivo inalatório).
2. Brocklenbank D, Wright J, Cates C. Systematic review of clinical effectiveness of pressurized metered dose inhalers versus other hand held inhaler devices for delivering corticosteroids in asthma. *BMJ* 2001; 323: 1- 7. (Foram selecionados rigidamente, 23 estudos randomizados de 790 citações sobre inaladores portáteis, e concluiu-se que aerossóis dosimetrados são tão efetivos quanto inaladores de pó).
3. Boulet LP. Canadian asthma consensus report, 1999: inhalation devices and propellants. *CMAJ* 1999; 161 (11 suppl): s8- s14. (Recomendações baseadas em evidências de como utilizar a via inalatória).
4. British Thoracic Society; Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2003; 58 (suppl 1): i1- 94. (Recomendações baseadas em evidências, sobre e o uso dos dispositivos)
5. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers versus nebulisers for beta-agonists treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007. CD 000052, PUB 2. (Foram revisados 31 estudos, num total de 2921 pacientes, e conclui-se que AD- espaçador e NJ se equivalem para administração de beta agonistas na crise asma).
6. Colacone A, Afilalo M, Wolkove N et al. A comparison of albuterol administered by metered dose inhaler (and holding chamber) or wet nebulizer in acute asthma. *Chest* 1993; 104: 835- 41. (Um dos primeiros e mais importantes estudos controlados, duplo-cego, dose-resposta, que demonstrou a equivalência de efeito de beta 2 agonista via AD-espaçador com NJ no tratamento da crise de asma).
7. Cochrane M, Bala MV, Downs KE et al. *Chest* 2000; 117: 542- 50. Inhaled corticosteroids for asthma therapy. (Revisão sistematizada sobre a deposição pulmonar de corticosteróides, adesão e técnica de uso dos dispositivos inalatórios).

8. Dolovich M, Ahrens R, Hess DR et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence- based guidelines. *Chest* 2005; 127: 335- 71.
9. (Consenso do American College of Chest Physicians com a maior revisão sistematizada já realizada sobre os dispositivos inalatórios. Discussão detalhada sobre as principais dificuldades dos estudos e sobre os principais fatores que norteiam a escolha dos dispositivos).
10. Duarte M, Camargos P. Efficacy and safety of a home-made non-valved spacer for bronchodilator therapy in acute asthma. *Acta Paediatr* 2002; 91: 909- 13. (Estudo aberto, randomizado, realizado no Brasil, que incluiu 196 crianças e demonstrou que espaçador de garrafa plástica é tão eficaz quanto NJ para tratamento da crise de asma no pronto-socorro)
11. Ibiapina CC, Cruz AA, Camargos PAM. Hidrofluoralcano como propelente dos aerossóis de dose medida: histórico, deposição pulmonar, farmacocinática, eficácia e segurança. *J Pediatr (Rio J)* 2004; 80: 441- 6. (Boa revisão sobre a fase de transição entre aerossóis dosimetrados CFC para HFA)
12. Lewis RM, Fink JB. Aerosol therapy. Promoting adherence to inhaled therapy. *Respir Care Clinics North Am* 2001; 7: 277- 301. (Excelente revisão sobre a técnica de uso dos dispositivos, causas da baixa aderência a terapêutica inalatória e o que fazer para melhorá-la).
13. Muers MF, Corris PA. The nebulizer project group of the British Thoracic Society Standards of care committee. Guidelines. *Thorax* 1997; 52 (suppl 2): s1- 19. (Uma extensa revisão dos princípios, indicações, técnica de uso e manutenção dos nebulizadores de jato).
14. National collaboration centre for chronic conditions. Chronic pulmonary obstructive disease. National clinical guideline on management of chronic pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004; 59 (suppl 1): 1- 232. (Consenso baseado em evidências com recomendações sobre o uso dos dispositivos. A maioria delas descritas previamente no Consenso Britânico sobre asma publicado em 2003)
15. Newman SP, Busse WW. Evolution of dry powder inhaler design, formulation, and performance. *Respir Med* 2002; 96: 293- 304. (Excelente revisão dos

- principais aspectos dos inaladores de pó, incluindo: tipos de dispositivos, deposição pulmonar, variação da dose liberada de acordo com o fluxo inspiratório e dispositivo ideal).
16. NHLBI/WHO. Global Strategy for asthma management and prevention. GINA. Update 2002 e 2006. www.ginasthma.com (2002 – recomendações baseadas em evidências sobre os dispositivos inalatórios).
 17. O`Callaghan C, Barry PW. The science of nebulized drug delivery. *Thorax* 1997; 52 (suppl 2): s31- s44. (Excelente revisão dos fundamentos da nebulização de jato e ultra-sônica).
 18. Pauwels R, Newman S, Borgstrom L. Airway deposition and airway effects of antiasthma drugs delivered from metered-dose inhalers. *Eur Respir J* 1997; 10: 2127- 2138. (Revisão crítica dos métodos de avaliação da eficácia dos dispositivos e das implicações de sua técnica de uso).
 19. Pedersen S. Inhalers and nebulizers: which to choose and why. *Respir Med* 1996; 90: 69-77. (Revisão dos princípios básicos para escolha de um dispositivo inalatório)
 20. Pereira LFF. Como administrar drogas por via inalatória. *J Pneumol* 1998; 24: 133- 43. (Revisão extensa, não sistematizada, sobre os princípios da técnica inalatória e das principais vantagens e desvantagens dos diversos dispositivos).
 21. Pereira LFF. Como usar drogas por via inalatória. *Temas em pneumologia*. Julho/2001, 1- 13. www.pneumoatual.com.br (Revisão não sistematizada, na forma de perguntas e respostas objetivas sobre o uso de drogas por via inalatória – princípios, técnica de uso, deposição pulmonar e como escolher o dispositivo).
 22. Pierart F, Wildhaber JH, Vrancken I et al. Washing plastic spacers in household detergent reduces electrostatic charge and greatly improves delivery. *Eur Respir J* 1999; 13: 673- 78. (Lavar espaçador com detergente quadruplica a deposição pulmonar de aerossol).
 23. Ram FS. Clinical efficacy of inhaler devices containing beta (2) agonist bronchodilators in the treatment of asthma: cochrane systematic review and

meta-analysis of more than 100 randomized, controlled trials. Am J Respir Med 2003; 2: 349- 65. (Foram avaliados 118 estudos randomizados sobre inaladores de portáteis, e concluiu-se que os aerossóis dosimetrados são tão efetivos quanto AD- HFA ou IPO).

24. Toogood JH. Helping your patients make better use of MDIs and spacers. J Respir Dis 1994; 15: 151- 166.(Revisão dos principais aspectos e comparação da eficácia dos espaçadores).

25. Turner MO, Patel A, Ginsburg A et al. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. Arch Intern Med 1997; 157: 1736- 44. (Metanálise de 12, entre 159 estudos, comprovando a equivalência de AD- espaçador e NJ no tratamento da obstrução aguda do fluxo aéreo).

Autor - Dr Luiz Fernando Ferreira Pereira

Coordenador da residência de pneumologia do Hospital das Clínicas da UFMG

Co-editor do III Consenso Brasileiro de Asma.

luizffpereira@uol.com.br

Tema incluído no site em junho 2007