

# Advances in inhalation therapy in pediatrics

## Avanços na inaloterapia em pediatria

Fábio Pereira Muchão<sup>1</sup>, Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho<sup>2</sup>

### Resumo

**Objetivos:** Revisar os artigos mais relevantes a respeito dos aspectos técnicos da terapêutica inalatória, dos inaladores disponíveis e principalmente dos principais avanços obtidos na inaloterapia em pediatria.

**Fontes dos dados:** Foram revisados os artigos contidos na base de dados MEDLINE a partir de 1983, além de capítulos de livros, e selecionados os de maior importância de acordo com os critérios estabelecidos para este artigo.

**Síntese dos dados:** Os nebulizadores convencionais apresentam uma série de inconveniências, sendo que inaladores com desempenho melhorado pela respiração e os ativados pela respiração são opções mais atrativas. Dentre os inaladores de pó seco, destacam-se os que utilizam mecanismos passivos e ativos de dispersão de pó, que propiciam maiores taxas de deposição pulmonar das drogas. Entre os inaladores pressurizados dosimetrados destacam-se os ativados pela respiração, os coordenados pela respiração e os modificadores de velocidade. Devem ser usados preferencialmente em conjunto com espaçadores, pois a utilização deste aumenta em até duas vezes a deposição pulmonar das drogas.

**Conclusões:** Para menores de 8 anos, os inaladores pressurizados dosimetrados com espaçadores são os mais adequados, dada a sua praticidade associada à elevada deposição pulmonar que proporcionam. Nos maiores de 8 anos capazes de gerar altos fluxos inspiratórios, os dispositivos de pó são os mais indicados.

*J Pediatr (Rio J). 2010;86(5):367-376:* Nebulizadores, inaladores pressurizados dosimetrados, inaladores de pó seco, espaçadores, deposição pulmonar de drogas.

### Introdução

As doenças respiratórias são responsáveis por elevada morbidade e mortalidade na infância e causam um elevado número de visitas de crianças a serviços médicos de urgência e emergência no Brasil e no mundo. Dentre essas doenças, destaca-se o papel da asma, das bronquiolites virais agudas e das doenças que cursam com sibilância recorrente nos lactentes<sup>1-5</sup>.

### Abstract

**Objectives:** To review the most relevant articles regarding the technical aspects of inhalation therapy, inhalers currently available, and especially major advances in inhalation therapy in pediatrics.

**Sources:** Articles of MEDLINE database from 1983 were reviewed, in addition to book chapters, and the most important studies were selected according to the criteria established for this article.

**Summary of the findings:** Conventional nebulizers have a number of inconveniences, and breath-enhanced and breath-actuated inhalers are more attractive options. Among dry powder inhalers, we highlight those using passive and active powder dispersion mechanisms, which provide higher rates of drug deposition in the lung. Among pressurized metered-dose inhalers, we highlight breath-actuated, breath-coordinated, and velocity-modifying inhalers. These inhalers should be used preferably together with spacers, since the use of spacers produces a twofold increase in pulmonary drug deposition.

**Conclusions:** For children younger than 8 years, pressurized metered-dose inhalers with spacers are the most appropriate devices, since they provide a practical approach associated with greater lung deposition. In children older than 8 years who can generate high inspiratory flow rates, dry powder devices are best suited.

*J Pediatr (Rio J). 2010;86(5):367-376:* Nebulizers, pressurized metered-dose inhalers, dry powder inhalers, spacers, pulmonary drug deposition.

A terapêutica inalatória constitui-se no pilar do tratamento não só dos pacientes asmáticos, mas também dos lactentes sibilantes, tanto nos episódios agudos quanto na terapêutica de manutenção quando indicada. Existem, basicamente, três tipos de dispositivos inalatórios: os nebulizadores convencionais, os inaladores de pó seco e os inaladores pressurizados dosimetrados<sup>6-7</sup>.

1. Mestre, Pediatria, Instituto da Criança, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP.

2. Doutor, Pediatria, Instituto da Criança, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP.

Estudo realizado no Instituto da Criança, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

**Como citar este artigo:** Muchão FP, da Silva Filho LV. Advances in inhalation therapy in pediatrics. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(5):367-376.

Artigo submetido em 30.03.2010, aceito em 16.06.2010.

doi:10.2223/JPED.2024

O objetivo deste artigo foi revisar as publicações mais relevantes a respeito dos aspectos técnicos da terapêutica inalatória, enfatizando os principais avanços relativos aos diversos dispositivos inalatórios, suas vantagens e desvantagens, além de indicar quais são os mais adequados de acordo com cada tipo de paciente.

Foram revisados os artigos contidos na base de dados MEDLINE a partir de 1983 e selecionados os de maior importância e rigor científico, de acordo com os critérios estabelecidos para esta revisão. Também foram revisados capítulos de livro relevantes sobre o tema.

Um aerossol é um grupo de partículas sólidas ou líquidas que se encontra em suspensão em um gás. A eficácia da aerosolterapia depende diretamente da deposição pulmonar das drogas que, por sua vez, está diretamente ligada ao tamanho das partículas produzidas. Normalmente, aquelas menores que 5  $\mu\text{m}$  depositam-se nas vias aéreas distais, sendo que as menores que 0,5  $\mu\text{m}$  tendem a ser exaladas com a expiração<sup>8-12</sup>. Entretanto, em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, o tamanho ideal gira em torno de 2 a 3  $\mu\text{m}$ <sup>13-16</sup>. O tamanho e densidade das partículas de um aerossol são classificadas através do diâmetro mediano aerodinâmico de massa (DMAM). Para uma partícula esférica e uniforme, o DMAM é definido como o seu diâmetro multiplicado pela raiz quadrada de sua densidade. Outro fator importante é a distribuição do tamanho das partículas ou desvio padrão geométrico (DPG). Por definição, um DPG menor que 1,22 indica um aerossol monodisperso. Quase todas as medicações em aerossol são heterodispersas, mas quanto menor o DPG, maior a proporção de partículas próximas do DMAM<sup>1,3,5,6,17</sup>.

### Mecanismos de deposição pulmonar

Os três mecanismos básicos de deposição pulmonar das drogas são: impactação inercial, sedimentação gravitacional e difusão (Figura 1). A impactação inercial é o mecanismo principal para as partículas maiores que 3  $\mu\text{m}$  e é altamente dependente do fluxo inspiratório, sendo que, durante altos fluxos, há uma maior tendência de deposição, inclusive de partículas menores nas vias aéreas superiores. Já fluxos mais baixos facilitam a deposição na periferia dos pulmões.

A sedimentação gravitacional reflete o efeito da gravidade sobre partículas, o qual não é influenciado pela inércia, atingindo basicamente aquelas menores que 2  $\mu\text{m}$ , afetando também as maiores sob condições de baixo fluxo inspiratório. Uma pausa inspiratória de 5 a 10 segundos maximiza esse mecanismo, aumentando a penetração das partículas nas vias aéreas distais. O baixo volume corrente, as relativamente baixas capacidade vital e residual funcional e os ciclos respiratórios mais curtos de lactentes prejudicam esse mecanismo.

A difusão afeta partículas tão pequenas que sua movimentação é influenciada basicamente pelo movimento Browniano, resultando tanto em colisão, quanto coalescência destas contra a estrutura das vias aéreas e com outras partículas<sup>6,18</sup>.

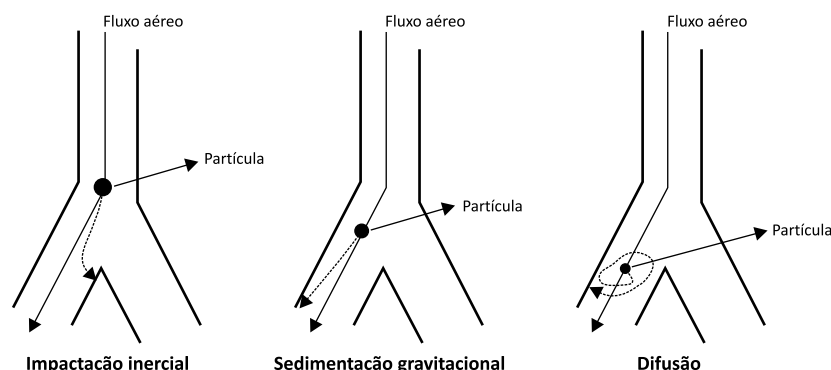
### Nebulizadores convencionais

Durante anos, os nebulizadores convencionais foram os únicos dispositivos inalatórios disponíveis.

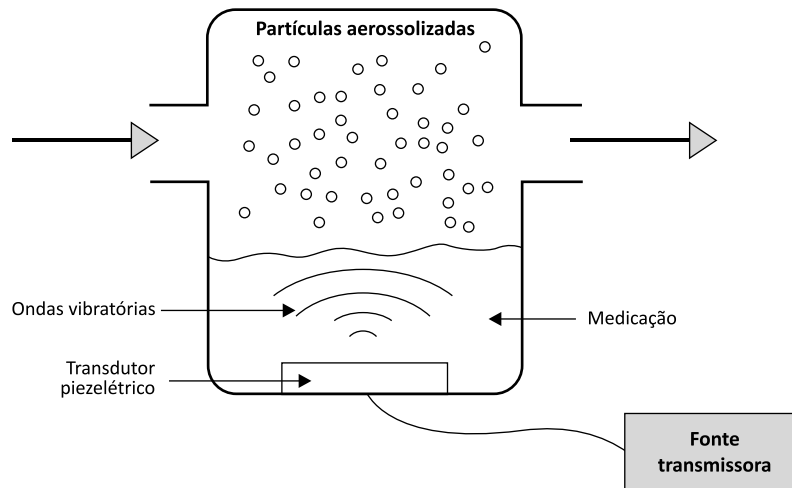
Nebulizadores ultrassônicos (Figura 2) geram o aerossol através da rápida vibração de um cristal piezoeletrico. Entretanto, o calor gerado pelo cristal pode desnaturar muitas medicações, particularmente proteínas, e o cristal pode se quebrar, fato este que é frequentemente difícil de ser detectado<sup>19,20</sup>.

Nos nebulizadores de jato (Figura 3), o aerossol é gerado através do princípio de Bernoulli. O fluxo de ar ou oxigênio, ao passar através de um pequeno orifício, expande-se, havendo queda brusca de sua pressão e grande aumento de sua velocidade. Pelo 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 renebulizados, e os menores são inalados. O gás comprimido necessário para o funcionamento desses equipamentos pode ser oriundo de cilindros pressurizados, ou obtido através da utilização de compressores elétricos<sup>21</sup>.

A eficácia da nebulização é geralmente baixa e existe também uma alta variabilidade entre o desempenho atingido por diferentes nebulizadores, aspecto que é influenciado pela marca do aparelho e, em menor extensão, pelo volume de



**Figura 1** - Mecanismos de deposição pulmonar



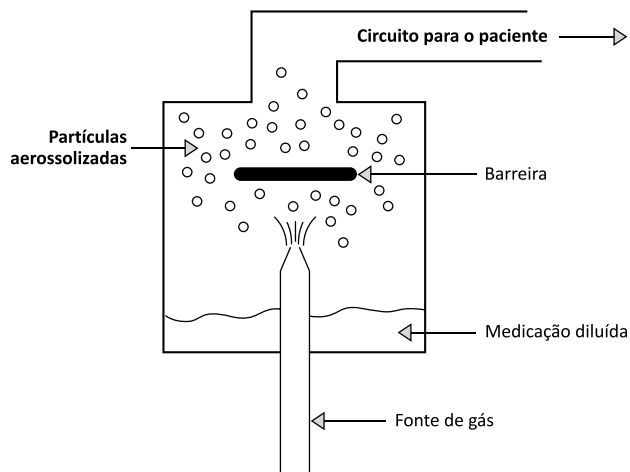
**Figura 2 -** Nebulizador ultrassônico

solução utilizado, além do fluxo e umidade do gás utilizado para alimentar o dispositivo. Como resultado, torna-se difícil prever a dose que é efetivamente nebulizada<sup>6,7,22-25</sup>.

De uma forma geral, os inaladores acima são pouco eficazes, atingindo baixas porcentagens de deposição pulmonar, e vêm progressivamente perdendo espaço para dispositivos mais modernos e eficientes<sup>20</sup>.

**Novos nebulizadores**

Com o intuito de aumentar o grau de deposição pulmonar de medicações aerossolizadas, os nebulizadores foram aperfeiçoados, originando dispositivos como os nebulizadores com desempenho melhorado pela respiração, inaladores de partículas otimizadas e os nebulizadores ativados pela respiração.

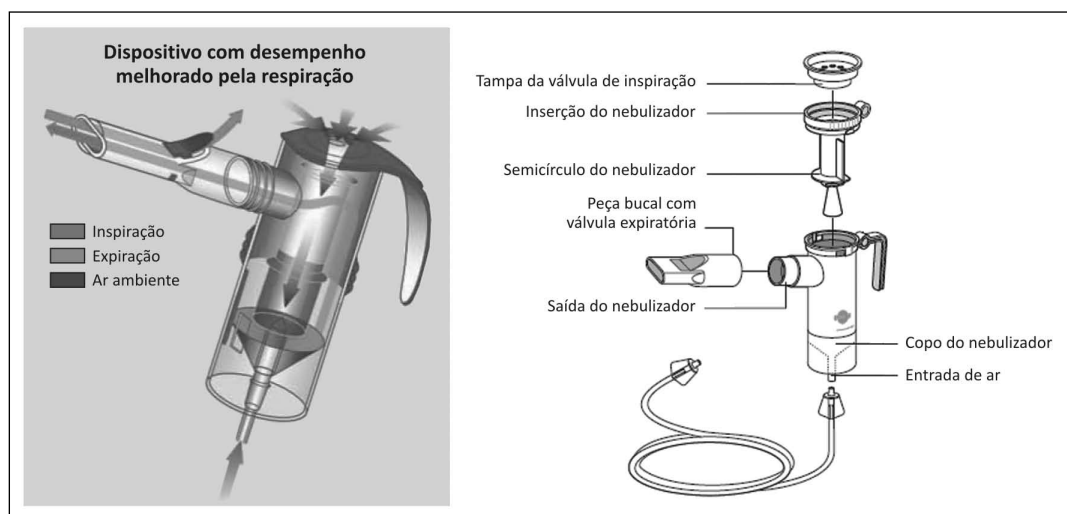


**Figura 3 -** Nebulizador a jato

Os nebulizadores com desempenho melhorado pela respiração (Figura 4) têm uma válvula inspiratória que permite ao paciente inspirar ar adicional durante a inalação, além de reciclar a medicação no reservatório quando não se está inalando<sup>21</sup>. Eles são bem mais eficientes que os antigos, que não possuem esse sistema de reciclagem (nebulização contínua), no qual mais de 70% da droga é perdida no ambiente durante as expirações. A única desvantagem desses dispositivos consiste no tempo aumentado de nebulização.

Equipamentos ainda mais eficientes e avançados também podem ser alternativas interessantes. Entre esses, podemos citar os inaladores de partículas otimizadas que utilizam a tecnologia de rede vibratória. Entre os nebulizadores que utilizam essa tecnologia, estão o Omron NE-U22V MicroAir® (Omron, EUA), o Aerogen's OnQ® aerosol generator (Nektar Therapeutics/Novartis, EUA) e o Pari's eFlow TouchSpray® technologies (Pari, Alemanha), que utilizam o mecanismo de rede vibratória com um elemento piezoeletrico associado (operando em frequências menores que nos nebulizadores ultrassônicos). Esse elemento vibra em uma abertura de uma placa ou em uma rede, agindo como uma bomba eletrônica.

Esses nebulizadores produzem partículas de tamanho adequado com um débito alto (0,2 a 0,6 mL/minuto) e com volume residual menor que 0,2 mL, visto que não há recirculação da droga por barreiras, minimizando a evaporação e esfriamento da medicação. Eles são silenciosos, portáteis, não necessitam de fonte de ar comprimido e funcionam com bateria ou corrente elétrica alternada, mas têm custo mais elevado. Medicações à base de proteínas ou genes podem ser aerossolizadas com esses dispositivos, mas algumas suspensões podem provocar entupimento dos orifícios da rede. A limpeza dos orifícios e eventual substituição da rede são importantes para manutenção de um bom desempenho. A performance do eFlow® pode ser ajustada para diferentes formulações através do controle de parâmetros como tama-



**Figura 4** - Esquema de nebulizador com desempenho melhorado pela inspiração (Pari LC Star<sup>®</sup>, Pari Respiratory Equipment, Canadá). Publicado com autorização do fabricante

no, número e distribuição dos orifícios e aporte de energia para o elemento piezelétrico.

Há também os nebulizadores ativados pela respiração, como o AeroEclipse<sup>®</sup> (Trudell Medical International, Canadá), que disparam a nebulização apenas quando o paciente inala, reduzindo o desperdício e a contaminação da droga durante a inalação. Existem inaladores que, além de monitorar continuamente o padrão respiratório do paciente, realizam mudanças de acordo com o padrão averiguado em uma média das três últimas respirações e liberam o aerossol durante 50 a 80% das porções iniciais da inspiração. Esses equipamentos utilizam sistemas adaptativos de oferta de aerossol e, como exemplos, podem ser citados o HaloLite<sup>®</sup> e o Pro-Dose<sup>®</sup> (Respironics/Philips, EUA). Alguns inconvenientes de nebulizadores convencionais, como dependência de um compressor de ar para funcionamento, alto nível de emissão de ruídos e necessidade de limpeza frequente, também ocorrem com esses inaladores. Já o I-neb<sup>®</sup> (Respironics/Philips, EUA), além de trabalhar em um modo no qual a medicação é oferecida durante a primeira porção da inspiração, executa uma modalidade na qual o paciente é orientado a inspirar lentamente, sendo a droga aerossolizada durante quase toda a inspiração, exceto nos 2 últimos segundos, para maximizar a deposição pulmonar. Como vantagem, também se pode citar o fato de que são silenciosos, portáteis e proporcionam mínimo volume residual, otimizando o uso de medicações como genes e drogas de alto custo<sup>21,26-28</sup>.

De uma forma geral, os dispositivos mais modernos acima citados apresentam eficácia satisfatória em detrimento dos nebulizadores convencionais, mas com custo bem mais elevado. Vale lembrar, porém, que existem algumas situações nas quais esses são os dispositivos ideais, como por exemplo, na terapêutica inalatória de portadores de fibrose cística<sup>21</sup>.

### Inaladores de pó seco

Inaladores de pó seco são dispositivos isentos de propelentes nos quais a medicação em forma de pó encontra-se fragmentada e micronizada para produzir partículas respiráveis. Nesses dispositivos, as partículas são separadas pela energia criada pelo fluxo inspiratório do usuário. A droga em pó pode ser pura (como no Turbuhaler<sup>®</sup>, Astra AB, Suécia) ou associada à lactose, como carreador (como no Diskhaler<sup>®</sup>, GlaxoSmithKline, Reino Unido; Diskus<sup>®</sup>, GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, EUA; Rotahaler<sup>®</sup>, GlaxoSmithKline, Reino Unido; Spinhaler<sup>®</sup>, Fisons Corporation, EUA; e EasyHaler<sup>®</sup>, Orion Farmos, Finlândia). Os inaladores de pó seco têm diversas vantagens: são ativados pela inspiração, são simples, portáteis e podem conter múltiplas doses<sup>24</sup>.

A porcentagem da dose que se deposita nos pulmões varia de acordo com os diferentes tipos de inaladores de pó seco. Esses valores podem girar em torno de 15%, no caso do Diskus<sup>®</sup>, e atingir até 40% com o Spiros<sup>®</sup> (Dura Pharmaceuticals, EUA). Porém, o fluxo inspiratório para acionar um inalador de pó seco é alto (aproximadamente 60 L/minuto), dificultando seu uso em idosos ou pacientes graves<sup>24</sup>.

Uma preocupação grande em pediatria é o quanto as crianças são capazes de gerar um fluxo inspiratório satisfatório no uso desses inaladores. De Boeck et al.<sup>29</sup>, em um estudo com 161 crianças asmáticas entre 5 e 17 anos, avaliaram se, após uma instrução verbal de cerca de 10 minutos, esses pacientes foram capazes de demonstrar de maneira correta o uso do Turbuhaler<sup>®</sup>. Cento e trinta e três crianças (83%) demonstraram todos os passos de uso corretamente. Analisando-se por faixa etária, viu-se que 96% daqueles acima de 8 anos acertaram todas as etapas contra apenas 55% dos pacientes entre 5 e 8 ( $p < 0,001$ ). Das 28 crianças que o usaram de forma errada, 20 geraram um fluxo inspiratório

insuficiente<sup>29</sup>. Outra desvantagem dos inaladores de pó inclui aglomeração das partículas devido à umidade, reduzindo a dose oferecida<sup>24</sup>.

### Novos inaladores de pó seco

A grande dependência de elevados fluxos inspiratórios para o funcionamento dos primeiros inaladores de pó levou ao desenvolvimento de novas tecnologias, baseadas em mecanismos ativos e passivos de dispersão de pó. Em ambos os casos, o objetivo consiste em facilitar a desagregação das partículas da medicação, ocasionando maior grau de deposição pulmonar.

Entre os que utilizam mecanismos passivos, podem ser citados o Novolizer® (Meda, Suécia) e o Airmax® (Yamanouchi, Holanda)<sup>30,31</sup>.

A tecnologia de ar modificado é descrita como o mecanismo passivo mais eficiente de dispersão das partículas que vem sendo utilizado nos inaladores de pó seco<sup>32</sup>. Nesse caso, um direcionador multicanal gera um fluxo de ar tangencial que forma um ciclone dentro do dispositivo durante a inalação. O Novolizer® utiliza essa tecnologia e, quando comparado ao Turbuhaler®, apresentou maior grau de deposição pulmonar de budesonida e menor taxa de deposição na orofaringe<sup>33</sup>.

Um mecanismo semelhante é utilizado no Airmax®. Esse inalador possui um separador dentro do qual o fluxo de ar gera um ciclone semelhante ao observado no Novolizer®, e esse dispositivo também apresenta eficácia superior ao Turbuhaler® no que diz respeito ao total da droga que é emitida para os pulmões, conforme mostraram estudos com o salbutamol e a budesonida<sup>31</sup>.

A tecnologia dos inaladores de pó seco evoluiu no sentido de utilizar energia como elemento fundamental no processo de desagregação de partículas. Armazenar energia mecânica em sistemas baseados em molas ou em câmaras de ar comprimido foi uma das alternativas encontradas em alguns dispositivos. O Exubera® (Nektar Therapeutics, EUA), por exemplo, utiliza uma câmara de ar que é ativada pelo próprio paciente através de uma espécie de bomba manual. A eficácia desse dispositivo, que foi idealizado para o uso de insulina inalatória, foi testada e apresentou resultados semelhantes com fluxos aéreos que variaram de 5 a 56 L/minuto<sup>34</sup>.

Sistemas baseados em energia elétrica alimentados por baterias também se tornaram opções atrativas. O Spiros® é um inalador de pó seco que funciona adequadamente mesmo a fluxos inspiratórios muito baixos, justamente porque utiliza esse princípio para operar um rotor de duas lâminas que propicia a desagregação da medicação<sup>35</sup>. Na terapêutica de pacientes graves, idosos ou crianças menores de 8 anos, esse inalador é uma opção interessante, visto que, no caso da beclometasona, um estudo demonstrou que um fluxo inspiratório de 15 L/minuto gerou uma deposição pulmonar de 40,5%, maior que a atingida com fluxos de 30 L/minuto (37,5%) e 60 L/minuto (30,4%)<sup>36</sup>. Outro dispositivo que é operado por bateria e também é altamente eficaz a fluxos inspiratórios tão baixos quanto 15 L/minuto é o MicroDose® (MicroDose Technologies, EUA), que utiliza um elemento vibratório piezoeletrico para gerar a nuvem de aerossol em pó para o paciente<sup>37</sup>.

Em relação aos mecanismos passivos de dispersão de pó, os mecanismos ativos têm a vantagem de apresentar menores taxas de variabilidade entre as doses oferecidas para diferentes pacientes<sup>38</sup>.

As inovações desses inaladores também incluem novos tipos de formulações das drogas em pó através da produção de micropartículas produzidas por técnicas de *spray a seco*, que possuem superfície porosa, baixo diâmetro geométrico e elevado potencial de deposição pulmonar. Partículas porosas semelhantes podem ser acopladas a moléculas carreadoras de longo tamanho para atingir o território pulmonar com eficácia semelhante<sup>38</sup>. O uso de partículas envoltas em lipossomos também é uma perspectiva de maior aperfeiçoamento das medicações utilizadas nesses aparelhos<sup>39</sup>.

O uso da insulina inalatória via dispositivos de pó é um dos avanços que podem propiciar um ganho considerável de qualidade de vida a um número elevado de pacientes<sup>38</sup>.

No Brasil, os inaladores de pó seco disponíveis são: Turbuhaler®, Aerolizer®, Diskus®, Pulvinal® e Handihaler®<sup>40</sup>.

### Inaladores pressurizados dosimetrados

Os inaladores pressurizados dosimetrados (Figura 5) são os dispositivos inalatórios mais utilizados em todo o mundo. O seu surgimento permitiu otimizar a oferta de drogas, principalmente broncodilatadores e corticosteróides, para o território pulmonar de adultos, crianças e lactentes, além de diminuir os efeitos colaterais locais e sistêmicos<sup>6,7,16,41,42</sup>.



Figura 5 - Inaladores pressurizados dosimetrados

O inalador pressurizado dosimetrado é um aparelho seguro e portátil, com múltiplas doses, que não depende de nenhuma fonte alimentadora para seu funcionamento<sup>16,43,44</sup>. Ele consiste em um reservatório acoplado a uma peça plástica, que contém a droga em solução ou em suspensão com surfactantes, lubrificantes e propelentes, a uma pressão de aproximadamente 3 atm, dependendo do tipo utilizado. Os inaladores dosimetrados tradicionais são capazes de gerar uma porcentagem de deposição pulmonar que varia de 10 a 20%<sup>45</sup>.

### Tipos de propelentes

Tradicionalmente, os clorofluorcarbonos (CFC) eram utilizados como propelentes nos inaladores dosimetrados, mas

devido ao reconhecido dano que esses gases causam à camada de ozônio, os hidrofluorocarbonos (HFA) vêm progressivamente substituindo os CFC para essa função<sup>28,46</sup>.

Ibiapina et al.<sup>47</sup> publicaram uma extensa revisão a respeito do uso dos HFA como propelentes para esses dispositivos. Observa-se que as formulações que utilizam beclometasona com HFA, comparadas às que contêm CFC, produzem aerossóis de velocidade mais lenta, com partículas menores e que propiciam maior deposição pulmonar. Esse aumento de deposição pulmonar também foi observado com outras drogas, como a fluticasona e a flunisolida. Dados iniciais também indicam que o HFA pode ser uma opção economicamente vantajosa<sup>47</sup>.

### Avanços nos inaladores pressurizados dosimetrados

Indubitavelmente, os inaladores pressurizados dosimetrados foram um sucesso em termos de eficácia e aceitação pelos pacientes. Porém, alguns aspectos desses dispositivos necessitavam de aperfeiçoamento.

Os primeiros avanços foram relacionados às válvulas utilizadas nos inaladores dosimetrados convencionais, que propiciaram a redução da dependência da força imprimida no reservatório na reprodutibilidade das doses oferecidas, bem como da manutenção dessa reprodutibilidade com o progressivo uso do aparelho<sup>48,49</sup>.

Um aspecto aparentemente simples, mas importante, diz respeito à percepção dos pacientes do momento a partir do qual o dispositivo já se encontrava vazio. Para suplantiar esse problema, foram desenvolvidos os contadores de doses, que podem ser diretos (baseados em um mecanismo ativo de disparo, ativado por mudanças de temperatura ou pressão) ou indiretos (baseados em um movimento ou pressão digital sobre o reservatório).

Os mecanismos diretos são mais confiáveis, visto que estão diretamente ligados à liberação da dose, mas com processo de fabricação mais complexo. Já os indiretos são mais simples e todos os contadores de doses disponíveis no mercado são desse tipo<sup>50,51</sup>.

Porém, avanços mais significativos, relacionados ao funcionamento direto dos inaladores dosimetrados, foram necessários para não só melhorar o conforto dos pacientes, mas também aumentar a eficácia dos dispositivos. A partir desse objetivo, surgiram os inaladores pressurizados ativados pela respiração, os inaladores dosimetrados coordenados pela respiração e os dispositivos modificadores de velocidade.

O grande avanço dos inaladores ativados pela respiração foi suplantiar a dificuldade de muitos pacientes em coordenar o disparo do dispositivo com o início da inspiração. Já no final da década de 1970, surgiu o Autohaler® (Ivax Corporation, atualmente Teva, EUA), que inicialmente necessitava de altos fluxos inspiratórios para um bom funcionamento, além de ser muito ruidoso<sup>52</sup>. Esse dispositivo foi reformulado, e um estudo cintilográfico mostrou que pacientes com baixo nível de coordenação e que apresentavam níveis de deposição pulmonar desprezíveis de salbutamol com um inalador dosimetrado convencional atingiram até 20% de deposição da dose usando o Autohaler®<sup>53</sup>.

O MD Turbo® (desenvolvido pela Respirics, EUA) e o K-Haler® (Clinical Designs Ltd, Reino Unido) também são baseados em dispositivos mecânicos que aumentam a eficácia dos inaladores. No primeiro, o movimento de uma pequena hélice gerado por uma corrente de ar libera uma mola que pressiona o reservatório<sup>54</sup>. Já o segundo utiliza a válvula K®, que é uma evolução daquela utilizada nos inaladores dosimetrados convencionais<sup>54</sup>.

A maioria dos inaladores dosimetrados ativados pela respiração são inadequados em crianças abaixo de 5 anos de idade<sup>55</sup>, mas o Easi-Breathe® (Ivax Corporation, atualmente Teva, EUA), além de ser de simples utilização, pode ser acoplado, se necessário, a espaçadores de médio e grande volume, facilitando a terapêutica nessa faixa etária<sup>54</sup>.

Já o SmartMist® (Figura 6), produzido pela Aradigm Corporation, EUA, possui um microprocessador que grava o padrão de inalação do paciente e só ativa o dispositivo quando uma combinação programada de volume e taxas de fluxo inaladas são atingidas<sup>56</sup>.



**Figura 6** - SmartMist® (Aradigm Corporation, EUA). Publicado com autorização do fabricante

Um estudo inglês, que analisou um grande banco de dados de saúde primária durante um ano, avaliou 5.556 crianças e adultos asmáticos dos quais 306 utilizavam inaladores dosimetrados ativados pela inspiração e 5.250 faziam uso dos inaladores dosimetrados convencionais. Os pacientes do primeiro grupo necessitaram de significativamente menos  $\beta_2$ -agonistas, corticoides orais e antibióticos e menor quantidade de recursos do sistema de saúde quando comparados aos do segundo<sup>57</sup>.

Duas outras novas categorias de inaladores pressurizados dosimetrados são os coordenados pela respiração e os modificadores de velocidade. A grande vantagem dos primeiros é auxiliar o paciente a atingir a coordenação inspiratória necessária. Esses dispositivos trabalham através da

abertura de pequenos canais inalatórios quando o paciente ativa o inalador manualmente, diminuindo a resistência ao fluxo inspiratório. Como exemplo, pode-se citar o Optihaler® (Respironics, EUA)<sup>58</sup>.

Os inaladores dosimetrados modificadores de velocidade reduzem a velocidade do aerossol quando este é liberado do aparelho, diminuindo a deposição de drogas na orofaringe. O Spacehaler® (Evans Medical, Reino Unido), por exemplo, é compacto e possui um orifício no ativador capaz de produzir um redemoinho no aerossol, reduzindo sua velocidade<sup>59</sup>. Um estudo cintilográfico mostrou que esse dispositivo pode atingir taxas de deposição pulmonar semelhante aos inaladores dosimetrados convencionais, com diminuição da deposição na orofaringe, visto que grande parte da droga normalmente ficou retida no ativador<sup>60</sup>. Já o Tempo® (Map Pharmaceuticals, EUA), além de também gerar um redemoinho redutor de velocidade do aerossol, é ativado pela inspiração, e seu gatilho pode ser disparado em diversas fases do ciclo inspiratório, proporcionando que diferentes drogas e formulações possam ser direcionadas a áreas pulmonares distintas<sup>61</sup>.

Vale a pena observar que com o progressivo aumento dos inaladores que utilizam o HFA como propelente, que normalmente já produzem jatos de aerossol mais lentos, o impacto da inovação tecnológica dos dispositivos modificadores de velocidade foi reduzido<sup>54</sup>.

### Dispositivos de “névoa lenta”

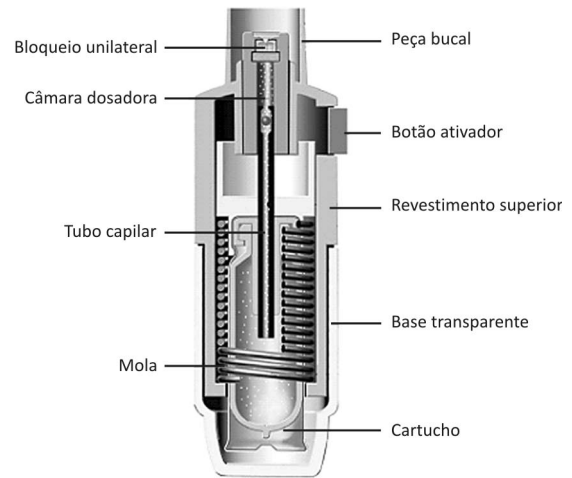
Um dispositivo conhecido como de “névoa lenta” tem esse nome por utilizar um mecanismo semelhante a uma mola para impulsionar o líquido através de sua extremidade, gerando uma nuvem de aerossol durante 1 a 1,5 segundos. Um exemplo é o RespiMat® (Figura 7), produzido pela Boehringer Ingelheim, Alemanha, que é portátil, livre de propelentes, de fácil utilização e comporta várias doses, não sendo necessários espaçadores, baterias ou uma fonte de energia elétrica para seu funcionamento. Em adultos, a deposição pulmonar com esse dispositivo gira em torno de 40%.

Outros inaladores contêm componentes eletrônicos que auxiliam o paciente na adequação da técnica inalatória, na liberação da dose de medicação nos momentos ideais da inspiração, além de armazenar informações a respeito do uso do dispositivo, que podem ser acessadas pelo médico assistente, otimizando a supervisão da adesão do paciente ao tratamento. O AERx® (Aradigm Corporation, EUA) é um equipamento que possui essas características<sup>27</sup>.

### Espaçadores

Recomenda-se que inaladores dosimetrados sejam usados juntamente com espaçadores (Figuras 8 e 9), pois estes minimizam a dificuldade de coordenação para o disparo do dispositivo simultaneamente ao início da inspiração. Além disso, sua utilização aumenta a deposição pulmonar das medicações em até duas vezes, reduzindo a impactação na orofaringe e diminuindo efeitos colaterais associados à corticoterapia inalatória, como irritação na orofaringe, disfonia e candidíase. Existem vários tipos de espaçadores disponi-

Diagrama esquemático do RespiMat® SMI



**Figura 7** - Diagrama esquemático do RespiMat® (Boehringer Ingelheim, Alemanha). Publicado com autorização do fabricante

veis no mercado que variam em volume (113 a 750 mL), forma (cilindro, cone, pera, esfera), sistema de válvulas e material (plástico, metal). Há também espaçadores caseiros, feitos com garrafas plásticas lisas, que apresentam eficácia satisfatória. Alguns pacientes, entretanto, não gostam de usá-los devido ao tamanho e necessidade de limpeza e manutenção<sup>6,24,43,44,62,63</sup>.



**Figura 8** - Espaçadores de plástico com máscara e peça bucal



**Figura 9** - Espaçador de metal e máscaras. Vortex® (Pari Respiratory Equipment, Canadá). Publicado com autorização do fabricante

Espaçadores modernos, valvulados e feitos de metal, material que não se torna carregado eletrostaticamente, são a melhor opção para o uso em conjunto com inaladores dosimetrados<sup>64</sup>. Em crianças abaixo de 4 anos, é preferível o uso de espaçador conectado à máscara e, nas maiores, deve-se fazer uso da peça bucal.

### Conclusões

A terapêutica inalatória é a base do tratamento dos pacientes asmáticos e também dos lactentes sibilantes em determinadas situações, por exemplo, quando há sinais sugestivos de asma de início precoce, como histórico de asma ou atopia dos pais, eczema atópico, sibilância fora das infecções virais, eosinofilia, entre outros<sup>1</sup>.

Para crianças abaixo de 8 anos, os inaladores pressurizados dosimetrados devem ser os dispositivos de escolha, dada a sua praticidade associada à elevada deposição pulmonar que proporcionam quando utilizados em conjunto com espaçadores. Seu uso deve ser incentivado não só na terapêutica de manutenção com corticoides inalatórios, mas também no tratamento das agudizações nos atendimentos de urgência e emergência, pois se sabe que o uso de inaladores dosimetrados associados a espaçadores no tratamento da asma aguda apresenta maior eficácia, menores efeitos colaterais e maior praticidade quando comparado ao uso de nebulizadores convencionais<sup>25,41</sup>.

No que tange aos custos, um estudo realizado em um hospital privado terciário de Los Angeles, EUA, com pacientes internados por doenças pulmonares obstrutivas, concluiu que o uso de broncodilatadores com inaladores pressurizados dosimetrados e espaçadores pelos próprios pacientes, em detrimento dos nebulizadores convencionais, geraria uma economia de US\$ 253.487 por ano<sup>65</sup>.

No Brasil, Vilarinho et al.<sup>66</sup> compararam o uso de salbutamol através de inaladores dosimetrados com espaçadores artesanais (fabricados com frascos vazios de soro fisiológico) com nebulizadores convencionais para

o tratamento de 54 crianças em crise aguda de asma. Ambos os dispositivos apresentaram eficácia semelhante, mas o custo total dos tratamentos para o grupo tratado via inaladores dosimetrados representou 22% do referente ao dos pacientes que utilizaram nebulizações ( $p = 0,0001$ ). Vale ressaltar que nesse estudo não foi computado o gasto total com o uso do oxigênio neste último grupo. O tempo despendido com o uso dos dispositivos artesanais também foi significativamente menor<sup>66</sup>.

Também em nosso país, Chong Neto et al.<sup>67</sup> avaliaram o uso de salbutamol para o tratamento 40 crianças com quadro de asma aguda leve a moderada através de quatro métodos: nebulizadores convencionais, inaladores dosimetrados com espaçadores industriais, inaladores dosimetrados com espaçadores artesanais e inaladores de pó. Não houve diferença clínica entre os quatro tratamentos, mas o uso de inaladores dosimetrados com espaçadores artesanais foi a opção mais econômica, seguido respectivamente dos dispositivos de pó, inaladores dosimetrados com espaçadores industriais e nebulizadores. Esse estudo reafirma que o uso de inaladores dosimetrados com espaçadores em ambiente hospitalar é economicamente vantajoso quando comparado ao uso dos nebulizadores<sup>67</sup>.

Quando se aborda a questão do impacto econômico da asma, é preciso lembrar que os custos diretos com o tratamento dessa doença correspondem ao montante de gastos com medicamentos, aparelhos, consultas médicas e hospitalizações<sup>68</sup>. Quando se otimiza, porém, o tratamento dessa doença, pode-se não só reduzir seus custos diretos para a sociedade, mas também os indiretos, que envolvem absenteísmo à escola e ao trabalho, perda de produtividade, aposentadoria precoce e morte<sup>68</sup>.

Levando-se em consideração que o Brasil é um país em desenvolvimento, com um sistema de saúde pública sobrecarregado e com boa parte da população vivendo sob condições sócio-econômicas precárias, qualquer economia gerada com o manejo de uma doença tão prevalente como a asma é fundamental tanto para a população, como para o sistema de saúde.

Porém, para que se atinjam os benefícios máximos da utilização dos inaladores dosimetrados, é fundamental que a técnica inalatória seja acurada. Existem evidências de que não só os pacientes, mas também os profissionais de saúde apresentam sérias deficiências no conhecimento do uso correto desses dispositivos<sup>69</sup>.

Finalmente, vale ressaltar que nas crianças maiores de 8 anos os dispositivos de pó seco são os mais indicados para terapêutica de manutenção, lembrando que, para o manejo das crises, deve-se lançar mão dos inaladores dosimetrados, visto que não há broncodilatadores de curta duração sob a forma de inaladores de pó seco no mercado brasileiro.

### Agradecimentos

Os autores agradecem a Marco Antônio Pereira Muchão pela confecção de algumas ilustrações.



## Referências

- Global Initiative for Asthma [website]. Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2008. [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com). Acesso: 07/11/2009.
- Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK; ISAAC - Brazilian Group. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:341-6.
- IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. *J Bras Pneumol*. 2006;32 Suppl 7:S447-74.
- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *The Group Health Medical Associates. N Engl J Med*. 1995;332:133-8.
- Benício MH, Ferreira MU, Cardoso MR, Konno SC, Monteiro CA. Wheezing conditions in early childhood: prevalence and risk factors in the city of São Paulo. *Bull World Health Organ*. 2004;82:516-22.
- Rubin BK, Fink JB. The delivery of inhaled medication to the young child. *Pediatr Clin North Am*. 2003;50:717-31.
- Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest*. 2005;127:335-71.
- Heyder J, Gebhart F, Rudolf G, Schiller CF, Stahlhofen W. Deposition of particles in the human respiratory tract in the size range 0.005-15 µm. *J Aerosol Sci*. 1986;17:811-25.
- Newman SP, Pellow PG, Clay MM, Clarke SW. Evaluation of jet nebulisers for use with gentamicin solution. *Thorax*. 1985;40:671-6.
- Clay MM, Pavia D, Newman SP, Clarke SW. Factors influencing the size distribution of aerosols from jet nebulisers. *Thorax*. 1983;38:755-9.
- Coates AL, MacNeish CF, Meisner D, Kelemen S, Thibert R, MacDonald J, et al. The choice of jet nebulizer, nebulizing flow, and addition of albuterol affects the output of tobramycin aerosols. *Chest*. 1997;111:1206-12.
- Coates AL, Dinh L, MacNeish CF, Rollin T, Gagnon S, Ho SL, et al. Accounting for radioactivity before and after nebulization of tobramycin to insure accuracy of quantification of lung deposition. *J Aerosol Med*. 2000;13:169-78.
- Zanen P, Go LT, Lammers JW. Optimal particle size for beta 2 agonist and anticholinergic aerosols in patients with severe airflow obstruction. *Thorax*. 1996;51:977-80.
- Patel P, Mukai D, Wilson AF. Dose-response effects of two sizes of monodisperse isoproterenol in mild asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141:357-60.
- Bisgaard H. What dose fraction represents the respirable dose? *Respir Med*. 1997;91 Suppl A:20-1.
- Terzano C. Pressurized metered dose inhalers and add-on devices. *Pulm Pharmacol Ther*. 2001;14:351-66.
- Dolovich MA. Influence of inspiratory flow rate, particle size, and airway caliber on aerosolized drug delivery to the lung. *Respir Care*. 2000;45:597-608.
- Sant'Anna CC, Amantéa SL. Departamento de Pneumologia da Sociedade Brasileira de Pediatria. Terapia inalatória - vantagens sobre o tratamento oral. Curso de atualização em asma pediátrica. [http://www.sbp.com.br/img/cursos/asma/asma\\_pediatica01.pdf](http://www.sbp.com.br/img/cursos/asma/asma_pediatica01.pdf). Acesso: 19/11/2009.
- Newman SP, Pellow PG, Clarke SW. In vitro comparison of DeVilbiss jet and ultrasonic nebulizers. *Chest*. 1987;92:991-4.
- Nakanishi AK, Lamb BM, Foster C, Rubin BK. Ultrasonic nebulization of albuterol is no more effective than jet nebulization for the treatment of acute asthma in children. *Chest*. 1997;111:1505-8.
- Leung K, Louca E, Coates AL. Comparison of breath-enhanced to breath-actuated nebulizers for rate, consistency, and efficiency. *Chest*. 2004;126:1619-27.
- Dolovich MB, Fink JB. *Aerosols and devices*. *Respir Care Clin N Am*. 2001;7:131-73.
- Hess D, Fisher D, Williams P, Pooler S, Kacmarek RM. Medication nebulizer performance. *Effects of diluent volume, nebulizer flow, and nebulizer brand*. *Chest*. 1996;110:498-505.
- Tashkin DP. *New devices for asthma*. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:S409-16.
- Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD000052.
- Dhand R. *Nebulizers that use a vibrating mesh or plate with multiple apertures to generate aerosol*. *Respir Care*. 2002;47:1406-16.
- Kesser KC, Geller DE. *New aerosol delivery devices for cystic fibrosis*. *Respir Care*. 2009;54:754-67.
- Anderson PJ. *Delivery options and devices for aerosolized therapeutics*. *Chest*. 2001;120:89S-93S.
- De Boeck K, Alifler M, Warnier G. Is the correct use of a dry powder inhaler (Turbohaler) age dependent? *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:763-7.
- De Boer AH, Hagedoorn P, Gjaltema D, Goede J, Frijlink HW. *Air classifier technology (ACT) in dry powder inhalation Part 3. Design and development of an air classifier family for the Novolizer multi-dose dry powder inhaler*. *Int J Pharm*. 2006;310:72-80.
- Zeng XM, Jones S, O'Leary D, Phelan M, Colledge J. *Delivery of formoterol from a novel multi-dose inhaler Airmax*. *Respir Med*. 2002;96:397-403.
- De Boer AH, Hagedoorn P, Gjaltema D, Goede J, Frijlink HW. *Air classifier technology (ACT) in dry powder inhalation. Part 1. Introduction of a novel force distribution concept (FDC) explaining the performance of a basic air classifier on adhesive mixtures*. *Int J Pharm*. 2003;260:187-200.
- Newman SP, Pitcairn GR, Hirst PH, Bacon RE, O'Keefe E, Reiners M, et al. *Scintigraphic comparison of budesonide deposition from two dry powder inhalers*. *Eur Respir J*. 2000;16:178-83.
- Harper NJ, Gray S, De Groot J, Parker JM, Sadrzadeh N, Schuler C, et al. *The design and performance of the exubera pulmonary insulin delivery system*. *Diabetes Technol Ther*. 2007;9 Suppl 1: S16-27.
- Nelson H, Kemp JP, Bieler S, Vaughan LM, Hill MR. *Comparative efficacy and safety of albuterol sulfate Spiros inhaler and albuterol metered-dose inhaler in asthma*. *Chest*. 1999;115:329-35.
- Warren S, Taylor G, Godfrey C, Cote G, Hill M. *Gamma scintigraphic evaluation of dry powder beclomethasone dipropionate (BDP) from an investigational spiro® inhaler: Effect of inspiratory flow profile on pulmonary drug deposition*. *Proceedings of ATS Annual Meeting San Diego*. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:A118.
- Brown BA, Rasmussen JA, Becker DP, Friend DR. *A piezo-electronic inhaler for local & systemic applications*. *Drug Deliv Technol*. 2004;4:90-3.
- Son YJ, McConville JT. *Advancements in dry powder delivery to the lung*. *Drug Dev Ind Pharm*. 2008;34:948-59.
- Misra A, Jinturkar K, Patel D, Lalani J, Chougule M. *Recent advances in liposomal dry powder formulations: preparation and evaluation*. *Expert Opin Drug Deliv*. 2009;6:71-89.
- Pereira LF. *Bases para a escolha dos dispositivos inalatórios*. *Temas em Revisão*. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. <http://www.sbp.org.br>. Acesso: 20/01/2010.
- Duerden M, Price D. *Training Issues in the Use of Inhalers*. *Dis Manage Health Outcomes*. 2001;9:75-87.
- Laube BL. *In vivo measurements of aerosol dose and distribution: clinical relevance*. *J Aerosol Med*. 1996;9 Suppl 1:S77-91.
- Brand PL, Roorda RJ. *Drug Delivery in Pediatric Patients with Asthma: Spacer Devices vs Nebulizers for [beta]2 Agonists*. *Am J Drug Delivery*. 2003;1:61-70.
- Biggart E, Bush A. *Antiasthmatic drug delivery in children*. *Paediatr Drugs*. 2002;4:85-93.

45. Ashworth HL, Wilson CG, Sims EE, Wotton PK, Hardy JG. [Delivery of propellant soluble drug from a metered dose inhaler](#). *Thorax*. 1991;46:245-7.
46. Borgstrom L. [The pharmacokinetics of inhaled hydrofluoroalkane formulations](#). *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:S246-9.
47. Ibiapina CC, Cruz AA, Camargos PA. [Hidrofluoroalcano como propelente dos aerossóis pressurizados de dose medida: histórico, deposição pulmonar, farmacocinética, eficácia e segurança](#). *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80:441-6.
48. Topliss P, Ward D, Southall J, Purewall T. Pharmaceutical performance of a valve for metered dose inhalers designed to eliminate loss of prime. In: Dalby RN, Byron PR, Peart J, Suman JD, Farr SJ, editors. *Respiratory Drug Delivery X*. River Grove, Illinois: Davis Healthcare International; 2006. p. 499-502.
49. Ross DL, Gabrio BJ. [Advances in metered dose inhaler technology with the development of a chlorofluorocarbon-free drug delivery system](#). *J Aerosol Med*. 1999;12:151-60.
50. Halley M. A review of the design and the development of GSK's MDI dose counter. *Proceedings of Drug Delivery to the Lungs 16*. The Aerosol Society, Portishead. 2005;77-80.
51. Sheth K, Wasserman RL, Lincourt WR, Locantore NW, Carranza-Rosenzweig J, Crim C. [Fluticasone propionate/salmeterol hydrofluoroalkane via metered dose inhaler with integrated dose counter: Performance and patient satisfaction](#). *Int J Clin Pract*. 2006;60:1218-24.
52. Crompton GK. [Breath-activated aerosol](#). *Br Med J*. 1971;2:652-3.
53. Newman SP, Weisz AW, Talae N, Clarke SW. [Improvement of drug delivery with a breath actuated pressurised aerosol for patients with poor inhaler technique](#). *Thorax*. 1991;46:712-6.
54. Bell J, Newman S. [The rejuvenated pressurised metered dose inhaler](#). *Expert Opin Drug Deliv*. 2007;4:215-34.
55. Pedersen S. Choice of inhalation therapy in paediatrics. *Eur Respir Rev*. 1994;4:85-8.
56. Farr SJ, Rowe AM, Rubsamen R, Taylor G. [Aerosol deposition in the human lung following administration from a microprocessor controlled pressurised metered dose inhaler](#). *Thorax*. 1995;50:639-44.
57. Price D, Thomas M, Mitchell G, Niziol C, Featherstone R. [Improvement of asthma control with a breath-actuated pressurised metered dose inhaler \(BAI\): a prescribing claims study of 5556 patients using a traditional pressurised metered dose inhaler \(MDI\) or a breath-actuated device](#). *Respir Med*. 2003;97:12-9.
58. Dalby R, Ziegler L, Somaraju S, Tsoukleris M, Teeter J. The effect of time delays between inhaler actuation and onset of inhalation on the dose of albuterol exiting Optihaler, Aerochamber and Aerosol Cloud Enhancer spacers. In: Dalby RN, Byron PR, Farr SJ, editors. *Respiratory Drug Delivery*. Volume V. Buffalo Grove: Interpharm Press; 1996. p. 324-6.
59. O'Callaghan C, Wright P. The metered-dose inhaler. In: Bisgaard H, O'Callaghan C, Smaldone GC, editors. *Drug Delivery to the Lung*. New York: Marcel Dekker; 2002. p. 337-70.
60. Newman SP, Clarke SW. [Bronchodilator delivery from Gentlehaler, a new low-velocity pressurized aerosol inhaler](#). *Chest*. 1993;103:1442-6.
61. Shrewsbury SB, Cook RO, Taylor G, Edwards C, Ramadan NM. [Safety and pharmacokinetics of dihydroergotamine mesylate administered via a Novel \(Tempo\) inhaler](#). *Headache*. 2008;48:355-67.
62. Demirkan K, Tolley E, Mastin T, Soberman J, Burbeck J, Self T. [Salmeterol administration by metered-dose inhaler alone vs metered-dose inhaler plus valved holding chamber](#). *Chest*. 2000;117:1314-8.
63. Singhal T, Garg H, Arora HS, Lodha R, Pandey RM, Kabra SK. [Efficacy of a home-made spacer with acute exacerbation of bronchial asthma: a randomized controlled trial](#). *Indian J Pediatr*. 2001;68:37-40.
64. Voeurug V, Andrieu V, Bun H, Reynier JP, Dubus JC. [A new small volume holding chamber for asthmatic children: comparison with Babyhaler spacer](#). *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17:629-34.
65. Jasper AC, Mohsenifar Z, Kahan S, Goldberg HS, Koerner SK. [Cost-benefit comparison of aerosol bronchodilator delivery methods in hospitalized patients](#). *Chest*. 1987;91:614-8.
66. Vilarinho LC, Cardeal Mendes CM, de Freitas Souza LS. [Inalador dosimetrado com espaçador artesanal versus nebulizador no tratamento da crise de sibilância na criança](#). *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79:403-12.
67. Chong Neto HJ, Chong-Silva DC, Marani DM, Kuroda F, Olandosky M, Noronha L. [Diferentes dispositivos inalatórios na crise aguda de asma: um estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo](#). *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:298-304.
68. Nogueira KT, Silva JR, Lopes CS. [Quality of life of asthmatic adolescents: assessment of asthma severity, comorbidity, and life style](#). *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85:523-30.
69. Muchão FP, Perin SL, Rodrigues JC, Leone C, Silva Filho LV. [Avaliação sobre o uso de inaladores dosimetrados entre profissionais de saúde de um hospital pediátrico](#). *J Bras Pneumol*. 2008;34:4-12.

Correspondência:  
 Fábio Pereira Muchão  
 Tel.: (11) 3554.2936, (11) 8383.5563  
 Fax: (11) 3554.2936  
 E-mail: fabiomuchao@gmail.com