

Efeito do salbutamol liberado através de inalador de pó seco sobre o broncoespasmo induzido por metacolina*

Effects of salbutamol delivered by dry-powder inhaler on methacholine-induced bronchoconstriction

ADALBERTO SPERB RUBIN, LILIANA G PELEGRIN, CHRISTIANO PERIN,
MAURÍCIO ROUX LEITE^(TE SBPT), LUIZ CARLOS CORRÊA DA SILVA^(TE SBPT)

Introdução: Os β_2 -agonistas de curta duração sob a forma de nebulímetro pressurizado são os fármacos utilizados rotineiramente na reversão do broncoespasmo induzido pela metacolina. A administração desses fármacos na forma de pó seco, liberados por inaladores de pó seco pode ser uma alternativa eficaz.

Objetivo: Avaliar a efetividade e rapidez de ação do salbutamol liberado através de inalador de pó seco pulvinal (Butovent®) na reversão do broncoespasmo induzido por metacolina, comparando-o com o salbutamol liberado por nebulímetro pressurizado.

Método: Foram avaliados prospectivamente 60 pacientes sucessivos com broncoespasmo induzido por metacolina, cuja queda do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) foi de, no mínimo, 20%. Foram randomizados 30 pacientes para receber 200 mcg de salbutamol liberado por nebulímetro pressurizado e 30 pacientes para receber 200 mcg de salbutamol através de inalador de pó seco (pulvinal), na etapa final do teste de broncoprovocação, com o objetivo de reverter o broncoespasmo induzido pela metacolina. Foram avaliados os VEF₁ obtidos 1 minuto e 5 minutos após a administração do broncodilatador.

Resultados: Os grupos foram pareados por sexo, idade, peso, altura, dose provocativa causadora de queda de 20% no VEF₁ (primeiro grupo: 1,3 mg; segundo grupo: 1,19 mg; p = 0,79) e VEF₁ pós-metacolina (primeiro grupo: 2,03 l; segundo grupo: 1,99 l; p = 0,87), sem diferença significativa entre eles. O incremento médio do VEF₁ foi de 16,2% (1 minuto) e 22,2% (5 minutos) no primeiro grupo e de 17% (1 minuto) e 23,6% (5 minutos) no segundo grupo, não havendo diferença estatística entre eles (p = 0,8).

Conclusões: Os β_2 -agonistas administrados através de inalador de pó seco (pulvinal) apresentam a mesma eficácia broncodilatadora e rapidez de ação que no tradicional método por nebulímetro pressurizado.

J Bras Pneumol 2004; 30(3) 195-200

Descritores: Asma. Broncodilatadores/administração & dosagem. Albuterol/administração & dosagem. Cloreto de metacolina/administração & dosagem. Terapia respiratória/métodos. Administração por inalação/métodos. Estudos prospectivos.

Background: Short-acting β_2 agonists delivered by metered-dose inhaler (MDIs) are the drugs usually used for the reversal of methacholine-induced bronchoconstriction. The β_2 agonists that are delivered by dry-powder inhaler (DPI) can be an efficacious option.

Objective: To evaluate the effectiveness and speed of action of salbutamol delivered by DPI (Pulvinal; Butovent®), in comparison to salbutamol delivered by MDI, in reversing methacholine-induced bronchoconstriction.

Method: Sixty successive methacholine-induced bronchoconstriction patients who presented a decrease of at least 20% in forced expiratory volume (FEV₁) were evaluated prospectively. Of these 60 patients, we randomized 30 (first group) to receive 200 mcg of salbutamol by MDI and 30 (second group) to receive 200 mcg of salbutamol by DPI (Pulvinal). Both drugs were administered with the objective of reversing bronchoconstriction during the final phase of a bronchoprovocation test. The FEV₁ values obtained at 1 and 5 minutes after bronchodilator administration were evaluated.

Results: The groups were comparable in gender distribution, age, weight, dose level provoking a 20% drop in FEV₁ (first group: 1.3 mg; second group: 1.19 mg; p = 0.79) and post-methacholine FEV₁ (first group: 2.03 l; second group: 1.99 l; p = 0.87), with no statistically significant differences between the two groups. In the first group (MDI), the mean increase in FEV₁ was 16.2% (at 1 minute) and 22.2% (at 5 minutes), and in the second group (DPI) it was 17% (at 1 minute) and 23.6% (at 5 minutes). There was no statistically significant difference between the groups (p = 0.8).

Conclusion: The β_2 -agonists delivered by DPI (Pulvinal) present the same bronchodilator efficacy and speed of action as do those delivered by the more traditional MDI method.

Key words: Asthma. Bronchodilator agents/administration & dosage. Albuterol/administration & dosage. Methacholine chloride/administration & dosage. Respiratory therapy/methods. Administration, inhalation/methods. Prospective studies.

*Trabalho realizado no Laboratório de Função Pulmonar do Pavilhão Pereira Filho – Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre. Disciplina de Pneumologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA).

Endereço para correspondência: Adalberto Sperb Rubin: Rua Almirante Abreu, 246/402 – CEP 90420-010 – Porto Alegre – RS. Tel: 55-51-3332 2629. E-mail: arubin@terra.com.br

Recebido para publicação, em 6/10/2003. Aprovado, após revisão, em 26/1/2004.

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença inflamatória crônica caracterizada por hiper-responsividade das vias aéreas inferiores e por limitação variável do fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento, e que se manifesta clinicamente por episódios recorrentes de sibilância, dispnéia, aperto no peito e tosse, particularmente à noite e pela manhã, ao despertar⁽¹⁾. Segundo dados da literatura internacional e nacional existem indícios de que a prevalência da asma esteja aumentando, bem como sua morbi-mortalidade^(2,3).

O cuidado da asma envolve basicamente dois tipos de tratamento: os medicamentos de alívio, em especial os broncodilatadores, e os medicamentos para controle da doença. A terapêutica broncodilatadora representa a base da organização de qualquer esquema de tratamento de pacientes portadores de asma, seja no simples alívio de sintomas ocasionados pelo broncoespasmo, seja na reversão da broncoconstrição grave durante as crises⁽⁴⁾. Os β_2 -agonistas de curta duração sob a forma de nebulímetro pressurizado (NP) são os fármacos utilizados rotineiramente na reversão do broncoespasmo induzido por exercício ou por fatores inespecíficos. O emprego de broncodilatadores beta-adrenérgicos por NP permite uma rápida liberação da substância ativa, com a possibilidade de múltiplas doses com baixo custo. A eficácia e os efeitos colaterais das medicações inaladas dependem, no entanto, do dispositivo empregado, do medicamento que contém e do seu uso adequado (coordenação, adesão, padrão respiratório, etc.), de maneira que a resposta pode ser altamente variável⁽⁵⁾. Alguns pacientes, em especial idosos e crianças, podem apresentar dificuldades na utilização do NP em decorrência de dificuldades na aplicação do *spray*, o que leva a uma perda da eficiência broncodilatadora.

Para simplificar o método inalatório, uma série de dispositivos em pó seco foi elaborada com o intuito de facilitar a administração de broncodilatadores em asmáticos. Sua liberação através de inaladores de pó seco (IPS) pode constituir-se em uma opção eficaz de reversão imediata do broncoespasmo. Esses dispositivos têm sua carga liberada através da respiração, eliminando a necessidade de sincronizar a inalação com o

Siglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho:

DP₂₀ - dose provocativa causadora de queda de 20% no VEF₁
IPS - inalador de pó seco
NP - nebulímetro pressurizado
PFE - pico do fluxo expiratório
SBPT - Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
TBP - teste de broncoprovocação
VEF₁ - volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEF₁/CVF - índice de Tiffenau

disparo, como ocorre com os NP. Os IPS possibilitam depositar aproximadamente 20% da dose liberada no pulmão, enquanto que são depositados 8% a 10% no caso dos NP⁽⁶⁾. Os efeitos, com o uso de broncodilatadores e corticóides de pó seco, são maiores, e pode-se reduzir a dose à metade em relação ao NP. Apesar dessas informações, são poucos os estudos na literatura comparando a eficácia broncodilatadora do salbutamol administrado por IPS e por NP.

MÉTODO

Em um estudo prospectivo, foram randomizados 60 pacientes encaminhados ao Laboratório de Função Pulmonar do Pavilhão Pereira Filho da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (RS), para investigação de sintomas relacionados à hiper-reatividade brônquica, em especial tosse, dispnéia e sibilância.

Todos os pacientes apresentaram espirometria com curva fluxo-volume inicial com a relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital máxima (VEF₁/CVF) superior a 70%, e nenhum fazia uso de broncodilatadores ou corticóide inalatório. Os pacientes apresentaram broncoespasmo como consequência do teste de broncoprovocação (TBP) com metacolina, seguindo-se o protocolo de administração da metacolina inalada por nebulizador de jato durante dois minutos, conforme orientações da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT)⁽⁷⁾. Em todos os pacientes selecionados foi atingida uma queda no VEF₁ de no mínimo 20% em relação ao valor inicial como consequência da administração de diferentes concentrações de metacolina. Após a indução da broncoconstrição, os pacientes foram divididos de maneira randomizada em dois grupos de 30 pacientes por meio de sorteio realizado por pessoa não participante do estudo. O grupo 1 recebeu

imediatamente após o término do TBP uma dose de 200 mcg de salbutamol (2 jatos) sob forma de NP com aerocâmara de 50 ml, com a técnica efetuada de acordo com as orientações da SBPT⁽¹⁾. O grupo 2 recebeu 200 mcg de salbutamol (1 inalação) através de IPS (pulvinal - Butovent®), e os pacientes foram orientados a expirar todo o ar dos pulmões, manter o aparelho na posição levemente inclinada e inspirar o mais profundamente possível, mantendo uma apnéia de, no mínimo, cinco segundos. O broncodilatador foi administrado por um médico do laboratório de função pulmonar, com técnica inalatória adequada. A espirometria foi realizada sempre no período da manhã por técnico do laboratório sem conhecimento do dispositivo inalatório utilizado. Os pacientes realizaram nova medida do VEF₁ 1 e 5 minutos após receberem o salbutamol.

Foram analisadas as seguintes variáveis: sexo, idade, altura, peso, dose provocativa causadora de queda de 20% no VEF₁ (DP₂₀), VEF₁ inicial, VEF₁ pós TBP, e VEF₁ após 1 e 5 minutos do uso do broncodilatador.

Para comparação de proporções foi empregado o teste do Qui-quadrado de Pearson e para comparação entre médias foi utilizado o Teste *t* de Student. O nível de significância estatística adotado foi de 5%. O número de pacientes alocados em cada grupo foi definido arbitrariamente. Contudo, após a análise dos dados, calculamos o poder estatístico das comparações encontrando valores em torno de 90%, o que garante que a amostra utilizada foi suficiente para

responder aos objetivos do estudo.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

RESULTADOS

Foram analisados 30 pacientes randomizados para o grupo 1 (NP) e 30 pacientes para o grupo 2 (IPS). Os grupos apresentaram características semelhantes quanto ao sexo, idade, peso e DP₂₀ (Tabela 1).

Os dois grupos apresentaram referenciais para função pulmonar semelhantes antes do início do teste de broncoprovocação, com VEF₁ de 2,88 l no grupo 1 e 2,9 l no grupo 2. Após a indução do broncoespasmo por metacolina, o grupo 1 apresentou VEF₁ de 2,03 l e o grupo 2 1,99 l (Tabela 2). O grupo 1 apresentou um VEF₁ médio de 2,36 l um minuto após a administração do fármaco, estabelecendo uma variação média em relação ao VEF₁ inicial de 16,2%. Já o grupo 2 apresentou um VEF₁ médio no primeiro minuto de 2,33 l, perfazendo uma variação de 17%, sem diferença significativa em relação ao grupo 1 (*p* = 0,89). Na medida do VEF₁ em 5 minutos, o grupo 1 apresentou um VEF₁ médio de 2,48 l, uma variação de 22,2% em relação ao valor basal, enquanto que o grupo 2 apresentou VEF₁ médio de 2,46 l, com uma variação de 23,6% também em relação ao valor basal, demonstrando uma quase total semelhança entre os dois grupos (*p* = 0,8) (Figura 1).

TABELA 1
Características dos pacientes submetidos à broncoconstrição induzida por metacolina

	GRUPO 1	GRUPO 2	p
Sexo			
Masculino	5	6	0,739
Feminino	25	24	0,741
Idade (anos)	42,46 ± 18,91	47,63 ± 18,61	0,291
Altura (cm)	162,36 ± 9,48	162,06 ± 8,49	0,900
Peso (Kg)	65,46 ± 15,15	67,60 ± 11,78	0,545
DP20 (mg/dl)	1,30 ± 1,78	1,19 ± 1,42	0,793

* Resultados expressos como média ± desvio-padrão; DP₂₀: dose provocativa causadora de queda de 20% no volume expiratório forçado no primeiro segundo.

TABELA 2
Características funcionais dos pacientes submetidos à indução de broncoespasmo por metacolina e variação após uso de broncodilatador

	GRUPO 1	GRUPO 2	p
VEF ₁ PRÉ-M (l)	2,88	2,90	0,952
VEF ₁ PÓS-M (l)	2,03	1,99	0,868
VEF ₁ 1MIN (l)	2,36	2,33	0,898
VEF ₁ 5MIN (l)	2,48	2,46	0,930

VEF₁ PRE-M: volume expiratório forçado no primeiro segundo antes da broncoprovocação com metacolina; VEF₁ POS-M: VEF₁ após a broncoprovocação com metacolina; VEF₁ 1 MIN: VEF₁ após 1 minuto do uso de broncodilatador; VEF₁ 5 MIN: VEF₁ após 5 minutos do uso de broncodilatador.

DISCUSSÃO

Os dados do presente estudo demonstram que o grau de broncodilatação, alcançada por pacientes submetidos a broncoespasmo induzido por metacolina, é praticamente idêntico após a administração de salbutamol por NP ou por IPS liberado pelo dispositivo pulvinal. A resposta broncodilatadora medida no VEF₁ em 1 e 5 minutos foi praticamente a mesma com o emprego dos dois dispositivos. Tanto a variação de VEF₁ em litros quanto seu percentual de resposta foram muito semelhantes, o que demonstra um efeito broncodilatador praticamente igual do salbutamol quando administrado pelos dois dispositivos.

Na literatura internacional, encontram-se poucos trabalhos comparando o efeito broncodilatador dos IPS com o do NP. Com o IPS pulvinal, por se tratar de dispositivo novo, não existem trabalhos semelhantes a este. Quase sempre os estudos são realizados empregando-se o dispositivo *turbuhaler*.

Os resultados do presente estudo foram semelhantes a estudos anteriores encontrados na literatura com outros IPS. Chapman *et al.*⁽⁶⁾ publicaram estudo com 37 asmáticos com administração de salbutamol por *turbuhaler* ou NP, em que foi verificada a variação do VEF₁ e do pico do fluxo expiratório (PFE) matinal durante as duas semanas do estudo. A dose de salbutamol era de 200 mcg no NP e 100 mcg no IPS. Não houve diferença em relação aos valores de VEF₁ e PFE em ambos os dispositivos, mesmo com uma dose menor de salbutamol no IPS. Em outro estudo, com 50 pacientes com doença obstrutiva reversível grave ou moderada,⁽⁸⁾ foram comparados

os efeitos broncodilatadores do salbutamol a 200 mcg inalado por IPS com a mesma dose por NP. A resposta broncodilatadora durante e após seis horas foi semelhante em ambos os dispositivos. Mellén *et al.*⁽⁹⁾, em estudo com 22 asmáticos, demonstraram um aumento semelhante no VEF₁ após administração de salbutamol por NP e IPS. Neste mesmo estudo, não foram verificadas diferenças significativas nos níveis de potássio, glicose e frequência cardíaca, demonstrando que a eficácia e segurança também foram semelhantes

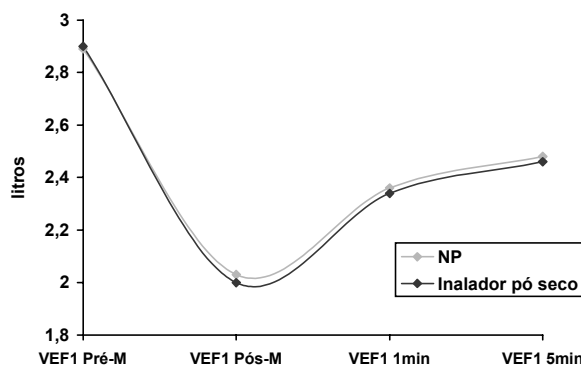


Figura 1: Curva de variação do VEF₁ após indução de broncoespasmo por metacolina e resposta broncodilatadora nos dois grupos

VEF₁ PRE-M: volume expiratório forçado no primeiro segundo antes da broncoprovocação com metacolina; VEF₁ pós-M: VEF₁ após broncoprovocação com metacolina; VEF₁ 1 min: VEF₁ após 1 minuto do uso de broncodilatador; VEF₁ 5 min: VEF₁ após 5 minutos do uso de broncodilatador; NP: nebulímetro pressurizado.

entre os dois dispositivos. Resultados semelhantes quanto à eficácia e tolerância a efeitos adversos foram encontrados no estudo de Bondesson *et al.* ⁽¹⁰⁾ em doze asmáticos com asma moderada ou grave.

A igualdade e muitas vezes superioridade da eficácia da administração de salbutamol por IPS em comparação ao NP talvez seja devida a uma maior deposição da substância nas vias aéreas inferiores, obtendo-se maior atividade broncodilatadora em vias aéreas periféricas. Demonstrou-se deposição nas vias aéreas e pulmões de 20% da substância liberada por IPS ⁽¹¹⁾, valor superior aos 7% a 10% dos NP ⁽¹²⁾.

Embora o presente estudo tenha avaliado a resposta broncodilatadora em pacientes com broncoespasmo induzido por metacolina, os resultados podem ser extrapolados para os casos de asma cujo mecanismo de broncoconstrição tenha componente broncoespástico. Diversos estudos têm empregado esta técnica na observação da análise da eficácia broncodilatadora de diversos fármacos e variados dispositivos inalatórios ⁽¹³⁾. Ao estabelecer-se que o grau de broncodilatação alcançado pelo IPS empregado neste estudo foi igual ao observado pelo NP, pode-se concluir que este método se torna uma opção eficaz na reversão do broncoespasmo em crises asmáticas. Em um estudo com 86 asmáticos atendidos em asma aguda em serviço de emergência ⁽¹⁴⁾, com VEF₁ médio de 37%, fez-se a randomização entre administração de salbutamol em doses semelhantes através de *turbuhaler* ou NP com espaçador. Foram avaliados VEF₁, PFE, eletrocardiograma, K⁺ sérico, frequência cardíaca e pressão arterial a cada dez minutos até completar 85 minutos, e não houve diferença significativa entre o grau de broncodilatação alcançado e os efeitos adversos.

Em estudo com desenho semelhante, onde 23 asmáticos foram submetidos à indução de broncoespasmo por metacolina, Wong *et al.* ⁽¹⁵⁾ demonstraram que o efeito protetor contra a broncoconstrição foi superior quando o salbutamol foi administrado pelo *turbuhaler* em comparação com o NP. Em estudo realizado por Mellén *et al.* ⁽¹⁶⁾, 20 asmáticos com quadro obstrutivo receberam salbutamol através de NP ou *turbuhaler*. A variação no VEF₁ e as alterações no potássio sérico, frequência cardíaca e pressão arterial foram

semelhantes com ambos dispositivos.

Diversos estudos demonstraram a dificuldade de realização da técnica inalatória adequada em asmáticos com NP ^(17,18,19). Em estudo recente, Muniz *et al.* ⁽⁵⁾ observaram que até 40% de pacientes e médicos demonstraram desempenho inadequado para os NP, em decorrência de má coordenação respiratória e mecânica. O mesmo estudo apresentou um desempenho inadequado de apenas 12% quando avaliada a técnica de IPS. Como o IPS é colocado diretamente na boca, a coordenação dos movimentos respiratórios é realizada de forma mais eficiente que a técnica dos NP, cuja utilização requer noções de distância, coordenação motora e treinamento suficiente para iniciar a inspiração e acionar o dispositivo quase simultaneamente. O dispositivo pulvinal, assim como outros IPS, necessitam de uma força inspiratória geralmente obtida tanto por asmáticos com obstrução grave quanto por idosos. Em estudo com 52 asmáticos graves, mesmo idosos, taxas inspiratórias de até 20 l/min permitiram variações no pico do fluxo e VEF₁ consideradas satisfatórias ⁽²⁰⁾. Resultados semelhantes foram encontrados em estudos com beclometasona administrada pelo IPS pulvinal em asmáticos ⁽²¹⁾.

O presente estudo demonstrou que a melhora funcional, quantificada através do VEF₁, em 1 e 5 minutos após o uso de salbutamol sob a forma de nebulímetro ou de inalador de pó seco, em pacientes submetidos a broncoespasmo induzido por metacolina, foi semelhante para ambos os dispositivos inalatórios estudados. Pode-se concluir que os β₂-agonistas administrados através de IPS pulvinal apresentam a mesma eficiência broncodilatadora e rapidez de ação que o tradicional método por NP. A facilidade de administração do salbutamol e a grande adesão dos pacientes ao método, em conjunto com sua eficácia, tornam os inaladores de pó seco uma grande opção para o alívio imediato do broncoespasmo em asmáticos.

REFERÊNCIAS

1. Sociedades Brasileiras de Alergia e Imunopatologia, Pediatria e Pneumologia e Tisiologia. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. J Pneumol. 2002;28:S1-S28.
2. Fiori R, Fristcher CC. Variação da Prevalência de asma e atopia em um grupo de escolares em Porto Alegre/RS. J Pneumol. 2001;27:237-42.

3. The International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISSAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of asthma symptoms. *Eur Respir J*. 1998;12:315-35.
4. Hetzel JL, Corrêa da Silva LC, Rubin AS. Broncodilatadores. In: Corrêa da Silva LC, Hetzel JL, editores. *Asma brônquica: manejo clínico*. Porto Alegre: Artmed, 1998. p.98-106.
5. Muniz JB, Padovani CR, Godoy I. Inalantes no tratamento da Asma: avaliação do domínio das técnicas de uso por pacientes, alunos de medicina e médicos residentes. *J Pneumol*. 2003;29:75-81.
6. Chapman KR, Friberg K, Balter MS, Hyland RH, Alexander M, Abboud RT, et al. Albuterol via turbuhaler versus albuterol via pressurized metered-dose inhaler in asthma. *Ann Allergy Clin Immunol*. 1997;78:59-63.
7. Rubin AS, Pereira CAC, Neder JA, Fiterman J, Pizzichini MMM. Hiperresponsividade Brônquica. In: *Diretrizes para Testes de Função Pulmonar*. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Pneumol*. 2002;28:S101-S21.
8. Lofdahl CG, Andersson L, Bondesson, Friberg K. Differences in bronchodilating potency of salbutamol in Turbuhaler as compared with a pressurized metered-dose inhaler formulation in patients with reversible airway obstruction. *Eur Respir J*. 1997;10:2474-8.
9. Mellén A, Arvidsson P, Palmqvist M, Lotvall J. Equivalent bronchodilation with salbutamol given via pMDI or turbuhaler. *AJRCCM*. 1999;159:1663-5.
10. Bondesson E, Friberg K, Soliman S, Lofdahl CG. Safety and efficacy of a high cumulative dose of salbutamol inhaled via turbuhaler or via a pressurized metered-dose inhaler in patients with asthma. *Respir Med*. 1998;92:325-30.
11. Meakin BJ, Ganderton D, Panza I, Ventura P. The effect of flow rate on drug delivery from the Pulvinal. *J Aerosol Med*. 1998;11:143-52.
12. Van der Palen J, Klein JJ, Van Herwaarden CLA, Ziehlhais GA, Seydel ER. Multiple inhalers confuse asthma patients. *Eur Respir J*. 1999;14:1034-7.
13. Derom E, Borgstrom L, Van Schoor J, Lofroos AB, Pauwels R. Lung deposition and protective effect of terbutaline delivered from pressurized metered-dose inhalers and the turbuhaler in asthmatic individuals. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;15:1398-402.
14. Nana A, Youngchaiyud P, Maranetra N, Boe J, Lofdahl CG, Selroos O, et al. Beta 2-agonists administered by a dry powder inhaler can be used in acute asthma. *Respir Med*. 1998;92:167-72.
15. Wong AG, O'Byrne PF, Lindbladh C. Dose-response protective effect of salbutamol on methacoline airway responsiveness using pressurized metered dose inhalers and turbuhalers. *Can Respir J*. 1988;5:119-23.
16. Mellén A, Arvidsson P, Palmqvist M, Lotvall J. Equivalent bronchodilation with salbutamol given via pMDI or turbuhaler. *AJRCCM*. 1999;159:1663-5.
17. Interiorano B, Guntupalli KK. Metered-dose inhalers: do health care providers know what to teach? *Arch Intern Med*. 1993;153:81-5.
18. Crompton GK. The adult patient's difficulties with inhalers. *Lung*. 1990;168(Suppl):658-62.
19. Godoy DV, Barbieri R, Perin FA. Avaliação da técnica de utilização de nebulímetros pressurizados para terapêutica tópica [resumo]. *J Pneumol*. 2000;26:S90.
20. Negro RD, Micheletto C, Tognella S, Clayton N, Cantini L, Woodcock A, et al. Evidence of adequacy of the performance of the Pulvinal by measuring through-device peak inspiratory flow rate in severe airways obstruction in adults and children. *J Aerosol Med*. 2001;14:343-9.
21. De Benedicts FM, Boner A, Cavagani G. Treating asthma in children with beclomethasone dipropionato Pulvinal versus Diskhaler. *J Aerosol Med*. 2000;13:35-41.