

Avaliação da eficácia clínica, aceitabilidade e preferência de dois sistemas inalatórios de beclometasona no tratamento da asma: Pulvinal® versus Aeroliser®*

Acceptability, preference, tolerance and clinical efficacy of beclomethasone delivered by two inhalation devices in chronic asthma patients: Clenil pulvinal® versus Miflasona Aerolizer®

JUSSARA FITERMAN, WALDO MATTOS, ALBERTO CUKIER^(TE SBPT), MÁRCIA PIZZICHINNI, RODNEI FRARE E SILVA^(TE SBPT), FABIANE KAHAN^(TE SBPT), JOSÉ ROBERTO JARDIM, ARMANDO BRANCATELLI

Introdução: Apenas metade dos pacientes asmáticos fazem o tratamento prescrito, o que torna a baixa adesão ao tratamento um dos principais problemas no manejo desta enfermidade. É possível que dispositivos inalatórios que combinem o melhoramento tecnológico com a simplicidade e o conforto em sua utilização possam minimizar a baixa adesão ao tratamento.

Objetivo: Comparar a aceitabilidade e preferência de dois dispositivos inalatórios para a administração de beclometasona: Clenil Pulvinal(P) e Miflasona Aeroliser (A). Secundariamente, avaliar a eficácia e tolerabilidade desses dois sistemas inalatórios, no controle da asma crônica.

Método: Foi realizado um estudo multicêntrico, aberto, comparativo, randomizado, cruzado, de grupos paralelos, em pacientes com asma estável. Foram incluídos 83 pacientes com asma clinicamente estável em uso de 500 a 1000 mg/dia de beclometasona. Após 2 semanas de observação, os pacientes iniciaram aleatoriamente, por 4 semanas, com doses equivalentes de P ou A, imediatamente seguido do outro tratamento em estudo por 4 semanas.

Resultados: Em ambos os grupos, P e A, a dispnéia de esforço e o VEF₁ melhoraram. Não houve diferença quanto à eficácia clínica ou à frequência de efeitos colaterais. A aceitabilidade foi considerada boa ou excelente nos dois grupos. O P foi preferido por 50,6% dos pacientes e o A por 39%. Caso o paciente necessitasse continuar a medicação, o P seria escolhido por 54,5% e o A por 37,7%.

Conclusão: A eficácia clínica da beclometasona administrada pelos dois dispositivos inalatórios estudados (P e A) foi semelhante, tendo ambos também igual aceitabilidade.

J Bras Pneumol 2004; 30(5) 413-8

Descritores - Asma/terapia. Beclometasone/administração & dosagem. Ensaios controlados aleatórios. Resultado de tratamento.

Background: Approximately half of all asthmatic patients adhere to their prescribed treatment regimen, which makes noncompliance with treatment one of the main problems associated with the disease. It is possible that inhalation devices combining technological advances with comfort and simplicity of use could increase treatment compliance.

Objective: To compare the acceptability of and preference for two inhalation devices (Pulvinal and Aerolizer), as well as to evaluate the efficacy of and tolerance for beclomethasone dipropionate when delivered by these two systems.

Method: A multicenter, randomized, crossover parallel study was carried out involving 83 patients with stable asthma. Patients received 500-1000 mg/day of beclomethasone dipropionate. After a 2-week run in, the patients were randomized to begin a 4-week crossover treatment period with equivalent doses of Clenil Pulvinal (CP) or Miflasona Aerolizer (MA).

Results: Both groups showed improvement in dyspnea and FEV₁, and acceptability was considered good or excellent in both groups. Of the patients studied, 50.6% preferred CP, and 39% preferred MA. In their future treatment regimes, 54.5% would choose the CP and 37.7% the MA.

Conclusion: Clinical efficacy and acceptability were comparable between CP and MA.

Key words - Asthma/therapy. Beclomethasone/ administration & dosage. Randomized controlled trials. Treatment Outcome.

* Trabalho realizado na Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, PUCRS.

PATROCINADOR: Este trabalho foi patrocinado pela indústria farmacêutica Farmalab-Chiesi

Endereço para correspondência: Jussara Fiterman. Centro Clínico da PUCRS

Av. Ipiranga 6690 sala 501. CEP 90610 000 - Porto Alegre-RS

Recebido para publicação, em 19/5/03. Aprovado, após revisão, em 22/2/04.

INTRODUÇÃO

Apesar do avanço no entendimento da fisiopatogenia da asma e do grande recurso utilizado em pesquisa na busca de novos medicamentos, o controle adequado desta enfermidade ainda parece ser uma dificuldade internacional. Diversos fatores têm sido considerados para explicar esse fato, alguns relacionados ao custo do tratamento e outros relacionados à educação inadequada por parte de ambos, profissionais de saúde e pacientes, sobre os aspectos médico-psico-sociais enfocados na asma como uma doença crônica.

A não adesão ao tratamento ou o uso incorreto dos dispositivos inalatórios pode causar um significativo impacto negativo na efetividade dos tratamentos. Giraud e Roche demonstraram que o uso incorreto do aerossol dosimetrado está associado a uma piora do controle da asma, devido a redução de eficácia do tratamento com corticosteróide inalatório (CI). Estes autores verificaram que o escore de instabilidade de asma, baseado em sintomas noturnos e diurnos, uso de b₂-agonistas de curta ação, visitas a emergência e percepção do controle da asma pelo paciente, foi significativamente maior no grupo de pacientes que não utilizava corretamente o CI⁽¹⁾.

Devido à ação direta das drogas na mucosa respiratória, a via inalatória possibilita que o efeito terapêutico seja obtido com doses menores dos fármacos, fazendo com que também os efeitos adversos sejam reduzidos⁽²⁾, o que a tem consagrado como a principal via de administração de medicação para asma. Atualmente, um crescente número de dispositivos inalatórios tem sido desenvolvido na tentativa de proporcionar maior eficácia na deposição pulmonar e conforto para sua utilização. O dispositivo ideal deve ser simples de usar, de baixo custo de fabricação e possível de ser individualizado para cada paciente, inclusive por sua preferência, o que pode levar a uma maior efetividade do tratamento. Apesar da importância de se procurar proporcionar ao paciente um medicamento e dispositivo que lhe seja mais agradável, há muito poucos estudos, e nenhum no nosso meio, que tenha procurado abordar a preferência do paciente em relação ao uso de um dispositivo para inalação de medicação.

O objetivo deste estudo foi o de avaliar o uso e manuseio de dois sistemas baratos e simples de usar,

os sistemas Pulvinal e Aeroliser, em relação à aceitabilidade e preferência dos dispositivos pelo paciente. Secundariamente, foi avaliada a eficácia e tolerabilidade da administração da beclometasona, por esses dois sistemas inalatórios, no controle da asma crônica. Apesar do avanço no entendimento da fisiopatogenia da asma e do grande recurso utilizado em pesquisa na busca de novos medicamentos, o controle adequado desta enfermidade ainda parece ser uma dificuldade internacional. Diversos fatores têm sido considerados para explicar esse fato, alguns relacionados ao custo do tratamento e outros relacionados à educação inadequada por parte de ambos, profissionais de saúde e pacientes, sobre os aspectos médico-psico-sociais enfocados na asma como uma doença crônica.

MÉTODO

Realizou-se um estudo multicêntrico, aberto, comparativo, randomizado, cruzado, de grupos paralelos. Em 6 centros, foram incluídos pacientes com idade entre 18 e 65 anos, não fumantes, com diagnóstico de asma há mais de 1 ano, clinicamente estável com uso de CI em uma dose diária e constante, há pelo menos 2 meses, de 500 a 1000 mg de beclometasona ou dosagem equivalente de outros corticóides. O tamanho da amostra não foi baseado em cálculos estatísticos convencionais, pois durante o planejamento do estudo, não havia publicações avaliando a taxa de aceitabilidade entre os dispositivos inalatórios utilizados no estudo. Em relação à eficácia, os dados da amostra foram suficientes para comparação da mesma substância ativa usada em dois diferentes sistemas de pó seco. O modelo do estudo cruzado determinou que o paciente fosse seu próprio grupo controle, determinando maior homogeneidade das respostas.

Durante o estudo os pacientes eram autorizados a usarem apenas b₂-agonistas inalatórios de curta ação para alívio dos sintomas. Foram excluídos pacientes em uso de fluticasona, broncodilatadores orais, corticoesteróide sistêmico e antagonistas dos leucotrienos, mulheres grávidas ou em período de amamentação, mulheres que não utilizavam métodos de contracepção adequada, pacientes com história de doença cardiovascular, renal, neurológica, hepática ou outra doença séria e pacientes com conhecida intolerância às

medicações em estudo. Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento aprovado pelos comitês de ética dos hospitais envolvidos no estudo. O estudo foi patrocinado pela Farmalab-Chiesi do Brasil.

Protocolo: Os pacientes selecionados para o estudo, foram incluídos em período de *run-in* de 2 semanas, durante o qual a medicação até então utilizada foi mantida. A seguir, iniciaram o período de tratamento, caso não apresentassem qualquer um dos seguintes critérios: mudança da dose do CI, uso da dose de b₂-agonistas inalatórios de curta ação em dosagem superior que 50% da dose habitual durante 2 dias consecutivos, despertar à noite por crise de asma durante 2 dias consecutivos ou duas noites em 3 dias e necessidade de tratamento com corticóide oral ou sistêmico. Os pacientes foram então randomizados, aleatoriamente, para o primeiro período de tratamento, por 4 semanas, com Clenil Pulvinal ou Miflasona Aeroliser, na dose diária equivalente ao que estavam recebendo antes do estudo, imediatamente seguido do outro tratamento em estudo por 4 semanas.

Em todas as consultas foram realizadas avaliação clínica, espirometria com prova farmacodinâmica e verificação da ocorrência de eventos adversos ou de mudança do esquema terapêutico. Sintomas diurnos e noturnos, uso de medicação de alívio e 3 medidas do pico de fluxo expiratório, ao acordar e ao deitar, foram registrados pelo paciente pelo preenchimento de um diário de sintomas. A avaliação da intensidade dos sinais ou sintomas foi feita através de uma escala de 0 a 3 (ausente, leve, moderado e grave, respectivamente) para os seguintes parâmetros: dispnéia em repouso, dispnéia de esforço, tosse em repouso e decorrente de estresse e presença de ruídos na ausculta. O consumo de b₂-agonistas inalatórios de curta ação, o número de crises de broncoespasmo diurnas e noturnas também foram registrados.

Após cada tratamento, foram avaliadas a opinião do paciente e do investigador sobre a aceitabilidade do sistema utilizado e a opinião do investigador sobre a eficácia e tolerabilidade do dispositivo utilizado. Ao final do estudo, foram

TABELA 1
Características dos pacientes

	Grupos:	A-P (n = 41)	P-A (n = 42)	comparação entre grupos
Idade (anos)	média ± dp	35,1 ± 12,2	37,1 ± 12,4	n.s.
	amplitude	18 - 63	18 - 64	
Sexo	masculino	10 (24,4%)	6 (14,3%)	n.s.
	feminino	31 (75,6%)	36 (85,7%)	
Raça	branca	35 (87,5%)	33 (78,6%)	n.s.
	negra	2 (5,0%)	7 (16,7%)	
	mestiça	3 (7,5%)	2 (4,7%)	
Duração da asma (anos)	até 5 anos	17 (43,6%)	25 (62,5%)	n.s.
	de 6 a 20 anos	8 (20,5%)	8 (20%)	
	acima 20 anos	14 (35,9%)	7 (17,5%)	
VEF ₁ - obtido pós-broncod. (litros)	média ± dp	2,7 ± 0,8	2,6 ± 0,8	n.s.
	amplitude	0,91 - 4,32	0,43 - 4,04	
VEF ₁ - previsto pós-broncod. (litros)	média ± dp	3,1 ± 0,7	2,9 ± 0,5	n.s.
	amplitude	1,92 - 4,57	1,91 - 4,09	

VEF₁ = volume expiratório forçado no primeiro segundo, A-P = Aeroliser - Pulvinal, P-A = Pulvinal - Aeroliser

registradas a opinião do paciente e investigador sobre a aceitabilidade e do paciente sobre preferência entre os dois sistemas utilizados.

Análise Estatística: Para comparação entre grupos dos dados demográficos e exame físico foi utilizado o Teste *t* de Student e para a comparação simultânea das médias intra-grupos e entre grupos dos parâmetros de espirometria, a análise de variância (two-way). O teste Qui-quadrado foi usado para a comparação entre grupos de dados demográficos, avaliação de aceitabilidade, tolerabilidade e avaliação global; o teste de Friedman para comparação dos parâmetros clínicos entre visitas; o teste de Mann-Whitney para comparação dos parâmetros clínicos entre os grupos. O nível de significância adotado foi de 5% e os testes foram todos bicaudais.

RESULTADOS

Foram avaliados 83 pacientes, alocados aleatoriamente em 2 grupos: 41 no grupo A-P: Miflasona Aeroliser – Clenil Pulvinal e 42 no grupo P-A: Clenil Pulvinal – Miflasona Aeroliser. Dois pacientes foram excluídos por apresentarem exacerbação de asma e utilizarem medicações não permitidas. Os grupos foram homogêneos entre si, em relação aos dados demográficos (Tabela 1).

Avaliação clínica: 13 pacientes no grupo P-A e 16 no grupo A-P apresentavam sintomas diurnos por ocasião do início do estudo. Não houve diferença entre os grupos quanto aos sintomas diurnos ou noturnos. Observou-se melhora significativa da dispnéia após exercício, ao longo do estudo, em ambos os grupos (no grupo P-A, escore pré-tratamento = 0,9, após P = 0,7, após A = 0,5; no grupo A-P, pré-tratamento = 0,8, após A = 0,5 e após P = 0,4; $p < 0,001$). Efeitos colaterais foram observados em 2 pacientes (disfonia e candidíase oral) durante o tratamento com Clenil-Pulvinal® e em nenhum paciente durante o uso da Miflasona Aeroliser.. Não houve diferença quanto ao consumo de b_2 -agonistas inalatórios de curta ação.

Espirometria: Foi observado um aumento significativo do VEF_1 quando se comparou a visita inicial às visitas subseqüentes aos tratamentos (visitas 3 e 4), tanto para as médias pré-broncodilatador ($VEF_1 = 2,3, 2,6$ e $2,5$ no grupo P-A e $VEF_1 = 2,4, 2,6$ e $2,7$ no grupo A-P, respectivamente; $p < 0,001$) como para as médias pós-broncodilatador ($VEF_1 = 2,6, 2,8$ e $2,7$ no grupo P-A e $VEF_1 = 2,7, 2,9$ e 3 no grupo A-P, respectivamente; $p < 0,001$).

Não houve diferença entre os grupos. Não foi observada qualquer diferença significativa entre os grupos quando ao Pico de Fluxo Expiratório.

Avaliação de aceitabilidade do sistema inalatório: A maioria dos pacientes considerou ambos Pulvinal e Aeroliser como muito fáceis para aprender a usar, carregar o aparelho, inalar o medicamento e inspecionar visualmente a droga (Figura 1). Não houve diferença significativa entre os grupos. Na opinião dos investigadores, a aceitabilidade aos sistemas inalatórios foi estatisticamente semelhante nos dois grupos, tendo a maioria referido aceitabilidade boa ou excelente (Figura 2).

Preferência dos sistemas inalatórios: Houve tendência à preferência pelo sistema Pulvinal, embora sem significância estatística. O sistema Pulvinal foi preferido por 51% dos pacientes e o sistema Aeroliser por 39%; 10% não manifestou preferência (Figura 3).

Escolha do sistema inalatório pelo paciente: Caso o paciente necessitasse continuar a medicação, o sistema Pulvinal seria escolhido por 54,5%, Aeroliser por 37,7% e apenas 7,8% assinalaram não haver preferência (Figura 4).

Avaliação global da eficácia terapêutica: A maioria dos investigadores considerou a eficácia terapêutica boa ou excelente, não havendo diferença significante entre os grupos.

DISCUSSÃO

Este estudo mostrou que a beclometasona, administrada através dos dispositivos Pulvinal ou Aeroliser é efetiva para o tratamento da asma, não havendo diferença relevante quanto à efetividade entre os dois dispositivos para inalação de pó. Apesar dos pacientes apresentarem asma estável, do ponto de vista clínico, ao entrarem no estudo, foi observado um incremento no VEF_1 após ambos os tratamentos, o que pode estar relacionado à maior adesão ao tratamento durante protocolos clínicos. Entretanto, foi demonstrado haver melhora do escore de sintomas apenas durante o segundo tratamento com Pulvinal. Isto, não necessariamente, significa uma superioridade definitiva deste dispositivo pois este efeito não foi observado após o primeiro tratamento. Entretanto, se considerarmos que uma parcela significativa dos pacientes já utilizava o sistema Aeroliser antes do estudo, e que isto poderia potencialmente favorecer o uso deste medicamento, tendo em vista que os pacientes já

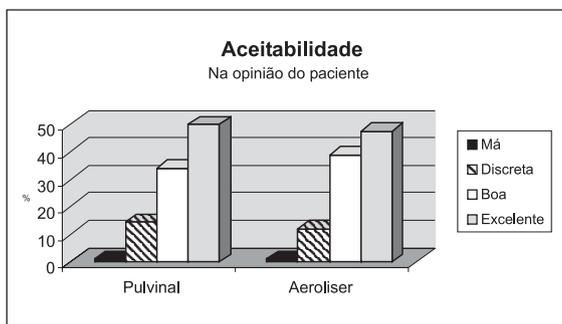


Figura 1. Aceitabilidade do Pulvinal e do Aeroliser pelos pacientes. (p NS)

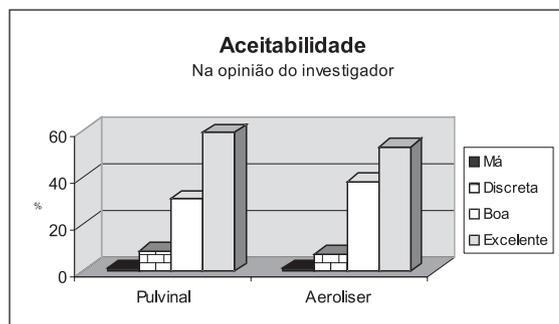


Figura 2. Aceitabilidade do Pulvinal e do Aeroliser pelos investigadores. (p NS)

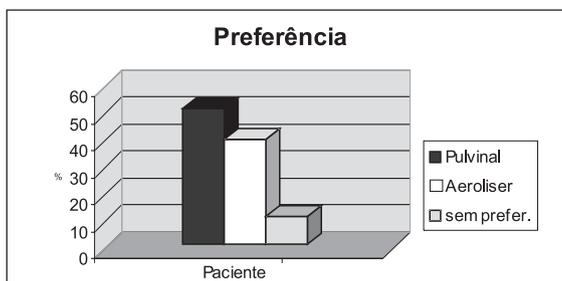


Figura 3. Preferência dos pacientes quanto ao dispositivo utilizado (NS)

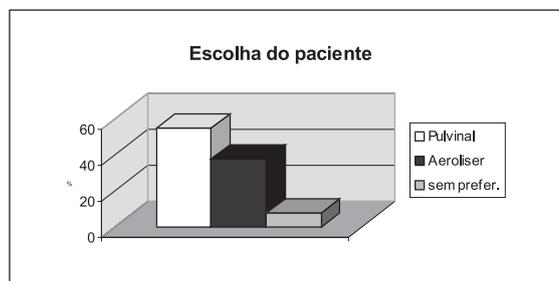


Figura 4. Escolha dos pacientes após o término da investigação

estavam treinados e acostumados com sua técnica de utilização, é possível interpretarmos estes achados, embora outros estudos sejam necessários para comprovação, como favoráveis ao sistema Pulvinal. Por outro lado, também há a possibilidade de que alguns pacientes tenham preferido o Pulvinal pelo fato de ser um medicamento novo com a perspectiva de um resultado diferente.

O delineamento do estudo foi feito com o objetivo de comparar a preferência e aceitabilidade entre os dois sistemas, e os resultados mostraram haver uma tendência em favor à preferência pelo sistema Pulvinal pelos pacientes, sem ter atingido significância estatística. O impacto da preferência e aceitabilidade dos pacientes por dado tratamento pode não ser completamente percebido em estudos de curta duração. Parece razoável considerar que as suas conseqüências possam ser tão mais evidentes quanto mais longo o período de uso de determinado fármaco.

Considerando a cronicidade da asma e a necessidade da utilização de corticóide pela via inalatória por longos períodos, é possível que dispositivos que combinem avanços técnicos com maior aceitabilidade e preferência por parte dos pacientes possam aumentar a efetividade dos

tratamentos por minimizar o problema da baixa adesão ao tratamento.

Apesar da disponibilidade de drogas com conhecida eficácia para o controle da asma, a baixa adesão ao tratamento por longos períodos⁽³⁻¹⁰⁾, de modo semelhante a outras doenças crônicas, faz com que a efetividade destes tratamentos diminua significativamente resultando em maior morbidade e mortalidade⁽¹¹⁻¹³⁾. Sabe-se que apenas cerca da metade dos pacientes asmáticos usam de fato a medicação prescrita⁽¹⁴⁻¹⁵⁾ e há uma correlação direta entre a baixa adesão ao tratamento com corticóide inalatório e o descontrole da asma⁽¹⁶⁾.

Dentro da perspectiva de minimizar este problema, bastante ênfase tem sido dada aos programas de educação em asma com plano de ação auto-administrado pelo paciente, os quais têm comprovado serem capazes de melhorar o controle da asma, reduzindo as hospitalizações, atendimentos em sala de emergência, consultas não agendadas, dias de falta ao trabalho ou à escola, e sintomas noturnos⁽¹⁷⁻¹⁸⁾. Entretanto, apenas uma pequena parte dos pacientes têm acesso a algum programa de educação em asma. Estudos têm demonstrado que apenas um percentual muito pequeno dos

pacientes recebem um plano de ação por escrito⁽¹⁹⁾.

Embora vários fatores sejam reconhecidos como causas em potencial para a não adesão ao tratamento, tais como o custo do medicamento, receio pela ocorrência de efeitos colaterais, aspectos culturais ou psicológicos e fatores relacionados à posologia e via de administração da droga, pouco se tem estudado sobre a preferência dos pacientes entre diferentes dispositivos inalatórios. Nielsen e cols, ao pesquisarem em 274 pacientes asmáticos as características dos dispositivos inalatórios que os pacientes consideravam mais relevantes, observaram que a facilidade para carregar o medicamento, durabilidade, facilidade para carregar a dose, manusear dispositivo e executar a inalação foram os aspectos considerados como mais importantes⁽²⁰⁾.

A preferência por um tratamento parece não estar completamente vinculada à sua eficácia terapêutica, mas também a questões culturais e pessoais. Weinberg e cols.⁽²¹⁾ demonstraram em adolescentes uma preferência pelo zafirlucaste oral em 70% dos indivíduos, comparada com 27% pela beclometasona inalatória, um medicamento de maior eficácia, o que está de acordo com maior adesão aos tratamentos administrados por via oral observado em alguns outros estudos^(22,23).

Em conclusão, uma meta importante no manejo de pacientes asmáticos é o desenvolvimento de dispositivos inalatórios e de apresentações das medicações para uso inalatório que ofereçam mais simplicidade e conforto durante a sua utilização. Testar e comparar os dispositivos inalatórios para verificar suas equivalências e eficácias é a primeira etapa da prescrição dessas medicações. A segunda etapa é avaliar as preferências individuais dos pacientes para haver uma maior adesão e controle da enfermidade.

REFERÊNCIAS

- Giraud V, Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. *Eur Respir J* 2002; 19: 246-51.
- Ariyananda PL, Agnew JE, Clarke SW. Aerosol delivery systems for bronchial asthma. *Postgrad Med J* 1996; 72:151-6.
- Chryssidis E, Frewin DB, Frith PA, Dawes ER. Compliance with aerosol therapy in chronic obstructive lung disease. *N Z Med J* 1981; 94: 375-7.
- Glanz K, Fiel SB, Swartz MA, Francis ME. Compliance with an experimental drug regimen for treatment of asthma: its magnitude, importance, and correlates. *J Chronic Dis* 1984; 37: 815-24.
- James PN, Anderson JB, Prior JG, White JP, Henry JÁ, Cochrane GM. Patterns of drug taking in patients with chronic airflow obstruction. *Postgrad Med J* 1985; 61: 7-10.
- Kinsman RA, Dirks JF, Dahlem NW. Noncompliance to prescribed-as-needed (PRN) medication use in asthma: usage patterns and patient characteristics. *J Psychosom Res* 1980; 24: 97-101.
- Kleiger JH, Jones NF. Characteristics of alexithymic patients in a chronic respiratory illness population. *J Nerv Ment Dis* 1980; 168: 465-70.
- Steenhoek A, Palmen FM. Sustained-release theophylline preparations. A comparative survey of 467 patients. *Respiration* 1984; 45:1-15.
- Harding JM, Modell M. How patients manage asthma. *J R Coll Gen Pract* 1986; 35: 226-8.
- Spector SL, Kinsman R, Mawhinney H, Siegel SC, Rachelefsky GS, Katz RM et al. Compliance of patients with asthma with an experimental aerosolized medication: implications for controlled clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 65-70.
- Anon. Are you taking the medicine? *Lancet* 1990; 335: 262-3.
- Horn CR, Clark TJH, Cochrane GM. Compliance with inhaled therapy and morbidity from asthma. *Respir Med* 1990; 84: 67-70.
- British Thoracic Association. Death from asthma in two regions of England. *Br J Med* 1982; 285: 1251-5.
- Wright JM, Cowan JO, Flannery EM, Town GI, Taylor DR. Adherence to asthma self-management plans with inhaled corticosteroids and oral prednisone: A descriptive analysis. *Respirology*; 2002; 7: 133-9.
- Shireman TI, Heaton PC, Gay WE, Cluxton RJ, Moomaw CJ. Relationship between asthma drug therapy patterns and healthcare utilization. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 557-64.
- Eshel G, Raviv R, Ben-Abraham R, Barr J, Berkovitch M, Efrati O, et al. Inadequate asthma treatment practices and noncompliance in Israel. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 85-9.
- Patridge MR. Patient education and delivery of care. *Eur Respir Mon* 2003; 23:449-58.
- Veninga CC, Lagerlov P, Wahlström R, Muskova M, Denig P, Berkhof J, et al. Evaluating and educational intervention to improve the treatment of asthma in four European countries. Drug Education Project Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1254-62.
- Price D, Wolfe S. Delivery of asthma care: patients use of and views on healthcare services, as determined from a nationwide interview survey. *Asthma J* 2000; 5: 141-4.
- Nielsen K, Okamoto L, Shah T. Importance of selected inhaler characteristics and acceptance of a new breath-actuated powder inhalation device. *J Asthma* 1997; 34: 249-53.
- Weinberg EG, Naya I. Treatment preferences of adolescent patients with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11: 49-55.
- Sherman J, Patel P, Hutson A, Chesrown S, Hendeles L. Adherence to oral montelukast and inhaled fluticasone in children with persistent asthma. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 1464-7.
- Kelloway JS, Wyatt RA, Adlis AS. Comparison of patients compliance with prescribed oral and inhaled asthma medications. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1349-52.