Princípios da inaloterapia na asma aguda infantil

Principles of the aerosol-therapy in the children acute asthma

ELONI TEREZINHA ROTTA – Farmacêutica do Serviço de Farmácia do Hospital São Lucas da PUCRS e mestranda da Pós-Graduação em Ciências Médicas da FFFCMPA.
SÉRGIO LUIS AMANTÉA – Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA) e Chefe do Serviço de Emergência Pediátrica do Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA) – Complexo Hospitalar Santa Casa, Porto Alegre, RS, Brasil.
PEDRO EDUARDO FROEHLICH – Professor Associado da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil.

✉ Endereço para correspondência:
Prof. Sérgio L. Amantéa
Avenida Iguaçu, 463/503 – Petrópolis
90470-430 – Porto Alegre, RS, Brasil

RESUMO

Objetivo: revisar a literatura acerca dos aspectos que envolvem a terapia inalatória da asma aguda infantil, com ênfase nos sistemas geradores de aerossóis, destacando algumas propriedades farmacológicas das drogas β2 agonistas.

Fontes de dados: Informações publicadas em revistas nacionais e internacionais selecionadas nas bases de dados PubMed/Medline e Cochrane Collaboration. Foram selecionados ensaios clínicos randomizados, meta-análises e revisões sistemáticas publicadas no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2006. Foram consideradas as palavras-chaves: *status asthmaticus*, *albuterol*, *metered dose inhalers*, *nebulizers*.

Síntese dos dados: a terapia inalatória é utilizada desde os primórdios da história da medicina. Consensos internacionais têm chamado atenção para algumas controvérsias terapêuticas, entre elas aquelas relacionadas às características ideais de um dispositivo gerador de aerossol e a resposta clínica no manejo da crise. Nas últimas três décadas, foram desenvolvidos três tipos básicos de inaladores: nebulizadores (a jato ou ultra-sônicos), inaladores de pó seco e inaladores pressurizados dosimetrados (com ou sem espaçador). Tanto os nebulizadores, quanto os inaladores pressurizados dosimetrados, são efetivos para alívio dos sintomas agudos da asma. Porém, sob o ponto de vista operacional, os inaladores dosimetrados acoplados a espaçador possuem vantagens, principalmente quanto à praticidade, higiene e economia. A literatura tem preconizado o seu uso para tratamento nos quadros agudos de asma na maioria das situações clínicas.

Conclusão: os resultados da terapêutica da asma estão relacionados a uma série de aspectos, tais como: as propriedades farmacológicas das drogas administradas, das propriedades físicas envolvidas na geração dos aerossóis e nos aspectos clínicos individuais de cada paciente.

UNITERMOS: Albuterol, Nebulizador, Inalador Pressurizado Dosimetrado, Estado Asmático.

ABSTRACT

Objective *– to review literature about aspects that involve inhaling therapy on infantile acute asthma, emphasizing generators systems of sprays and their pharmacological properties in β2 agonists drugs.*

Sources of Data: *Information from papers in data base Pub Med – Medline and Cochrane collaboration. Clinical essays were selected at randomized, with meta-analysis and systematical reviews published in the period from January 1997 to December 2006. The search strategy included key words like- status asthmatics, albuferol, metered dose inhalers, nebulizer.*

Data Synthesis: *inhaling therapy has been used since the beginning of Medicine history. Literature has called attention to some therapeutic controversies related to differences in clinical response considering the differences in spray generators devices. In the last three decades, there were development three basic types of inhalers, nebulizers, dry inhalers and metered dose inhalers (with or without spacers). All of them are effective for asthma acute symptoms relief, but as to an operational view point the metered dose inhalers, which are attached to a spacer, have more advantages, mainly as to practicality, hygiene and economy. Studies have found that their usage for treatments in acute cases of asthma in a great number of clinical situations.*

Conclusion: *Therapeutic effectiveness on infantile acute asthma is related to a series of factors, such as pharmacological properties of drugs and physical properties related to spray generator and individual clinical characteristics of each patient.*

KEY WORDS: *Albuterol, Nebulizers, Metered Dose Inhalers, Status Asthmaticus.*

INTRODUÇÃO

A via inalatória tem sido utilizada como forma de administração terapêutica direcionada a moléstias pulmonares há milênios. De fato, dois mil anos a.C. eram utilizados fumos de atropina, provenientes da combustão de raízes de datura, para o tratamento de tosse e poeira (1, 2, 3).

No tempo de Hipócrates (400 a.C.), já existiam referências sobre inalações de vapores quentes. Posteriormente, a inalação de vapores e fumos para fins terapêuticos generalizou-se, utilizando-se vários dispositivos, como chaleiras e cachimbos (1).

A via inalatória, utilizada desde os primórdios da história da medicina, tornou-se popular no final do século XIX. Naquela época, adicionavam-se medicamentos em água fervente para que os pacientes pudessem inalar seu vapor (1). Na literatura especializada do século XX, os primeiros relatos da moderna era da aerossolterapia em asma datam da década de 50, quando foram apresentados os inaladores pressurizados de dose medida (IPD), que representaram inegável avanço no tratamento das doenças respiratórias. Na

Recebido: 3/4/2007 – Aprovado: 11/4/2007

17-89-Princípios da inaloterapia na asma.p65 70 12/6/2007, 08:29

atualidade, sabe-se que as prescrições de IPD em todo o mundo excedem 500 milhões de unidades por ano, e seu uso vem aumentando a cada década. Um crescimento sem precedentes em novas tecnologias e aplicações clínicas de terapia com aerossol é a previsão para o novo milênio (1, 4, 5, 6).

De acordo com os consensos nacionais e internacionais para tratamento da asma, a via inalatória é a preferencialmente escolhida em casos de patologia brônquica, por permitir a possibilidade de aplicação direta das medicações nas vias aéreas inferiores através da utilização de um inalador (7, 8, 9, 10, 11). Embora o processo de utilização da rota inalatória possa ser considerado mais complexo do que a via oral, este agrega uma característica muito importante: a droga será depositada no órgão especificamente envolvido pela doença (7, 12). No entanto, é importante reforçar que a disponibilidade da droga para o trato respiratório é dependente de inúmeros fatores, que podem comprometer a sua superioridade perante os efeitos clínicos demonstrados (13).

O resultado da terapêutica está relacionado com uma série de aspectos, como as propriedades farmacológicas das drogas administradas, propriedades físicas envolvidas na geração de aerossóis e aspectos clínicos individuais do paciente em questão (4, 14).

A aerossolterapia consiste na administração de micropartículas sob a forma de nebulização para a árvore brônquica e/ou alvéolos. Constitui-se na forma preferencial de administração de medicamentos no tratamento de doenças respiratórias agudas e crônicas e pode ser mais rápida e eficaz que as outras formas de administração de fármacos, evitando os efeitos sistêmicos secundários indesejados e apresentando um tempo de resposta mais rápido que as outras vias de administração (2, 15, 16).

Está indicada nas seguintes patologias: fibrose cística, hipertensão pulmonar, bronquiectasias, bronquiolites, DPOC, tratamento da bronquite crônica, asma e outros (16).

PROPRIEDADES FÍSICAS ENVOLVIDAS NA GERAÇÃO DE AEROSSÓIS

Aerossol é um estado da matéria intermediário entre o estado líquido e o gasoso; a sua composição, portanto, é de partículas não tão dispersas quanto as do gás, nem tão concentradas quanto as dos líquidos. As partículas que compõem o aerossol devem ser de dimensões muito pequenas, de grandeza de poucos mícrons (um mícron = um milésimo de milímetro), para evitar que possam se recompor, reassumindo o estado líquido (17).

Além disso, para se otimizar os efeitos da aerossolterapia é necessário que a sua aplicação respeite a técnica inalatória específica de cada aerossol, e tenha em conta os fatores de deposição das partículas (12).

Para que a deposição se faça no nível dos bronquíolos terminais dos canais alveolares, é necessária a inalação de partículas com um diâmetro inferior a 5 mícrons, uma vez que as fossas nasais e a nasofaringe constituem uma barreira às partículas de diâmetro superior (2).

O tamanho da partícula gerada é dependente de dois fatores básicos: o sistema utilizado para geração da partícula e as características da substância a ser veiculada. A maioria dos sistemas geradores de aerossóis produz partículas com tamanho e formas variáveis. O diâmetro médio da massa aerodinâmica é que determina a principal característica das partículas geradas a ser considerada no processo de deposição pulmonar.

A oferta de aerossol para o pulmão é dependente do diâmetro médio da massa aerodinâmica, da técnica inalatória utilizada e das características da via aérea do paciente como a idade, o tipo de patologia, o grau de agudização. Quanto maior é a distorção da árvore brônquica e/ou o estreitamento das vias aéreas, como, por exemplo, nas crianças e em situações de obstrução brônquica, menor é a deposição em nível distal (4, 18, 19, 20, 21).

Mesmo considerando situações ideais, menos de 20% do aerossol produzido ficará depositado no pulmão.

Portanto, a estabilidade dos aerossóis é transitória e tende a se depositar por gravidade (sedimentação) ou por impactação a outras estruturas próximas.

O tamanho das partículas determina a velocidade de sedimentação, a movimentação das partículas no aerossol (a sua energia cinética) e a influência na impactação (2).

A deposição final das partículas inaladas é dependente da combinação de vários mecanismos (4, 18, 19, 20, 21, 22, 23):

- *Deposição por inércia ou impacto (orofaringe e vias aéreas centrais)*: Caracteriza o mecanismo primário de deposição de partículas de grandes dimensões (maiores que 5 µm), resultantes de um fluxo turbulento e que ficam retidas nas vias aéreas superiores. Partículas maiores que 10 µm tendem a se depositar na boca e nariz e as partículas entre 5 µm e 10 µm tendem a se depositar na via aérea proximal, antes de atingirem os bronquíolos (diâmetro inferior a 2 mm).
- *Deposição gravitacional ou sedimentação (pequenas vias aéreas e alvéolos)*: Resulta de um fluxo misto, turbulento e laminar, os quais são responsáveis por uma deposição por sedimentação de partículas entre 1 µm e 5 µm de diâmetro na parte média da árvore brônquica. É o mecanismo preferencial de deposição para se obter maior eficácia clínica.
- *Deposição por agitação browniana ou difusão*: É o mecanismo primário de deposição para partículas menores que 3 µm de diâmetro. Nesse tamanho, a deposição parece ser muito influenciada pelo fluxo inspiratório e pelo volume corrente. As partículas menores que 1 µm permanecem suspensas no ar, com baixa deposição, sendo facilmente exteriorizadas pelo fluxo expiratório.

Além do diâmetro particular, a técnica inalatória e algumas características da via aérea podem influenciar a deposição pulmonar do aerossol, como: fluxo inspiratório, freqüência

17-89-Princípios da inaloterapia na asma.p65 71 12/6/2007, 08:29

respiratória, padrão respiratório, calibre da via aérea, padrão inalatório, umidade, diferentes características dos sistemas geradores de aerossóis e característica das drogas (2):

– Fluxo inspiratório: fluxos mais elevados tendem a depositar mais as drogas nas vias aéreas superiores por impactação. Os dispositivos na forma de pó seco necessitam maior fluxo inspiratório para garantir a distribuição e deposição da droga. A inspiração lenta e uniforme tende a linearizar o fluxo das partículas e aumentar a proporção depositada nas vias aéreas inferiores.

– Freqüência respiratória: a taquipnéia diminui o tempo de deposição das partículas no pulmão.

– Padrão inspiratório: volumes correntes mais elevados parecem influenciar favoravelmente a deposição do aerossol.

– Calibre da via aérea e o grau de obstrução: as crianças apresentam desvantagem anatômica quando comparadas a adultos para a administração de drogas por via inalatória.

– Padrão inalatório: partículas maiores de 10 µ são, na maioria, retidas com o padrão de respiração nasal. A inalação através da boca deve ser recomendada.

– Umidade: pode alterar o diâmetro das partículas, dependendo do poder higroscópico da molécula.

DISPOSITIVOS GERADORES DE AEROSSÓIS

Em medicina, os aerossóis são gerados por dispositivos, como os inaladores pressurizados, inaladores de pó e nebulizadores.

Nas últimas três a quatro décadas, foram desenvolvidos três tipos básicos de inaladores baseados na fragmentação de líquidos, soluções ou suspensões ou na dispersão de pó seco (aerossóis): nebulizadores a jato ou ultra-sônicos, inaladores pressurizados dosimetrados com propelente (IDP), utilizados com ou sem espaçador, e inaladores de pó com diferentes dispositivos.

Nebulizadores

Os nebulizadores são compressores de jato de oxigênio ou energia ultra-sônica. São os dispositivos mais antigos para a administração de aerossóis, sendo ainda muito utilizados. Liberam a droga em aerossol de partículas líquidas, gradualmente, durante vários minutos. Possuem vantagens como: utilização por todas as faixas etárias, não requerem coordenação do paciente, possibilitam a administração de altas doses de medicamento e não liberam clorofluorcarbono (CFC). O tipo ultra-sônico resulta em pequeno volume residual (Figura 1). Porém, alguns inconvenientes têm sido apontados na literatura, dependendo do tipo e formas de funcionamento, tais como: custo do equipamento e, quando houver utilização de oxigênio de rede ou em reservatórios, custo e disponibilidade da energia elétrica, dificuldade de transporte, necessidade de doses mais elevadas de medicamentos em relação aos aerossóis dosimetrados, possibilidade de contaminação do sistema, variabilidade da deposição pulmonar da droga e impossibilidade de utilização de medicamentos termossensíveis em nebulizadores ultra-sônicos (corticosteróides, antibióticos, dornase-alfa) (11, 19, 24, 25, 26).

Inaladores de pó seco

Os inaladores a pó seco utilizam partículas sólidas que são liberadas instantaneamente. São gerados pela passagem de ar através de uma alíquota de pó. Esses modelos são de fácil utilização, pois não necessitam de espaçadores. São próprios para serem utilizados em crianças maiores de cinco anos. Todos os inaladores de pó seco são atuados pela respiração, eliminando a necessidade de sincronizar a inalação com o disparo. Alguns aparelhos de pó seco liberam doses individuais de cápsulas de gelatina perfuradas; outros de *blister* de um disco, contendo várias doses isoladas. Sua dificul-

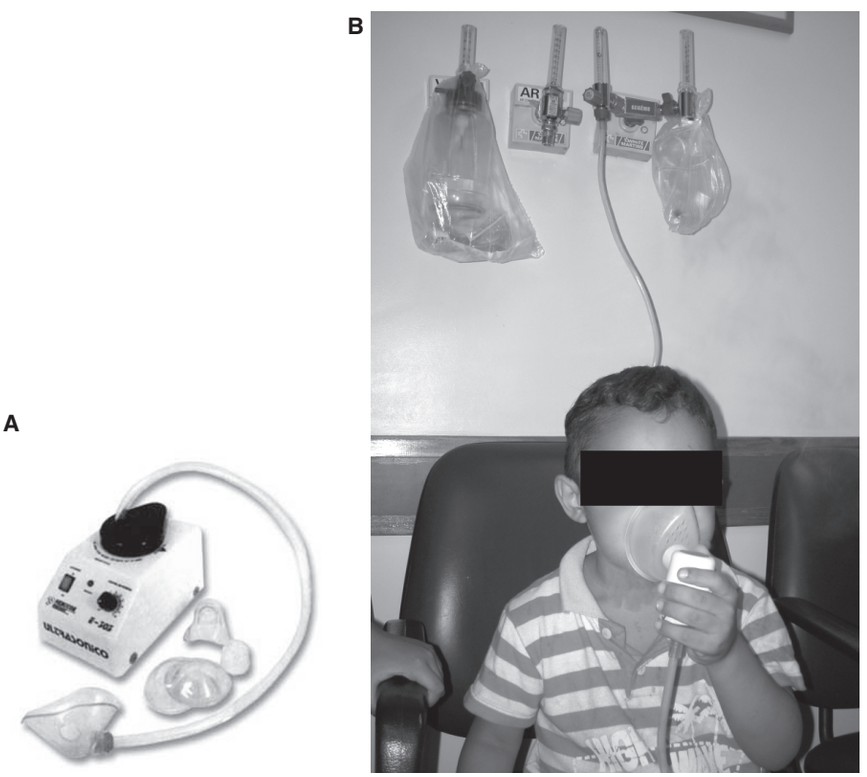


Figura 1 – a) Nebulizador ultra-sônico. b) Nebulizador a jato.

17-89-Princípios da inaloterapia na asma.p65 72 12/6/2007, 08:29

dade para uso em pediatria está relacionada à necessidade de fluxos inspiratórios mais elevados para que a droga seja disponibilizada adequadamente para a via aérea. Em função das propriedades higroscópicas do pó e da exposição a taxas de umidade relativa superior a 50%, poderá diminuir a liberação do pó e gerar partículas maiores, que não serão inaladas (11, 14, 19, 21, 27) (Figura 2).

Inaladores pressurizados dosimetrados

Os inaladores pressurizados são administrados em jatos e conhecidos como aerossóis pressurizados com doses medidas (APD). As partículas são micronizadas (cristais) que ficam suspensas em um meio líquido que possui uma mistura de dois ou mais propelentes e liberadas instantaneamente. A liberação do propelente carreia as partículas da droga, transformando-se em aerossol ao entrar em contato com a atmosfera. Antes de 1990, os APD tinham como propelente o clorofluorcarbono, que causa dano à camada de ozônio. Há 15 anos, começaram a ser utilizados os IPDs com hidrofluoralcano como propelente. Os IPDs têm as seguintes vantagens em relação aos nebulizadores: são dispositivos portáteis, têm maior fração de deposição pulmonar quando corretamente utilizados e, portanto, necessitam de doses menores, com redução de efeitos adversos. A utilização de espaçadores em acoplamento elimina a necessidade de coordenação respiratória e facilita a utilização nos pequenos pacientes, incrementa a deposição pulmonar e reduz a deposição da droga em orofaringe e a sua ingestão, reduzindo a sua biodisponibilidade e seus efeitos adversos sistêmicos. O principal inconveniente do uso e indicação de IPD é a fobia de "bombinhas" por parte dos familiares; o custo desses dispositivos comerciais e o custo dos medicamentos impossibilitam, muitas vezes, a sua utilização nas classes menos favorecidas (19, 27, 28, 29, 30).

O dispositivo inalatório ideal deve ser: portátil, de fácil utilização, adequado à idade, deve administrar doses reprodutíveis e acuradas de partículas respiráveis (tamanhos entre 1 e 5 milimicras), com múltiplas doses, resistente à contaminação bacteriana, durável, de baixo custo e com boa estabilidade da droga em seu conteúdo (17).

Tais características fazem dos inaladores pressurizados o sistema gerador de aerossol mais freqüentemente utilizado na população pediátrica, independentemente da faixa etária em questão. É o único sistema recomendado para uso em todas as faixas etárias.

A terapia inalatória utiliza fundamentalmente o espaçador para a administração dos fármacos na população pediátrica, em especial crianças abaixo de cinco anos de idade. O espaçador permite o uso da medicação por inalador dosimetrado, sem exigir do paciente a correta coordenação dos movimentos no momento do acionamento do jato, e é composto por máscara ou bucal e válvula (Figura 4).

Os espaçadores são acessórios de formas, tamanhos e materiais variáveis, interpostos entre a boca do paciente e o dispositivo pressurizado gerador do aerossol. Só podem ser usados com os inaladores pressurizados. Enquanto o aerossol percorre o espaçador, várias alterações vão sendo produzidas: as partículas maiores e mais pesadas depositam-se por gravidade, o tamanho das partículas reduz-se por evaporação do propelente, a velocidade e a agitação das partículas diminuem e o fluxo turbulento transforma-se em fluxo linear ou quase linear. Essas alterações fazem com que o aerossol, ao chegar ao paciente, tenha uma maior proporção de partículas respiráveis e fluxo linearizado (17).

O espaçador funciona como um filtro que retém partículas grandes e libera partículas respiráveis, seletivamente, para o paciente. Com o espaçador, 21% das partículas geradas pelo aparelho são inaladas para as vias aéreas inferiores, enquanto aproximadamente 16% são depositadas nas vias aéreas superiores e cerca de 56% ficam retidas no espaçador. Essas partículas seriam depositadas na boca e na faringe se a inalação fosse feita sem espaçador (2, 13).

O espaçador diminui, em termos absolutos e relativos, a quantidade da droga que ficaria nas vias aéreas superiores e seria deglutida. O espaçador diminui, portanto, a dose total tomada pelo paciente e a biodisponibilidade sistêmica oral e, dessa forma, otimiza a terapia inalatória, reduzindo os efeitos sistêmicos (2, 47).



Figura 2 – Inaladores de pó seco.



Figura 3 – Inalador pressurizado dosimetrado.

17-89-Princípios da inaloterapia na asma.p65 73 12/6/2007, 08:29



Figura 4 – Espaçador de máscara.

Algumas características individuais do dispositivo podem influenciar na deposição pulmonar da medicação: volume, adaptador, válvula, carga eletrostática, tipo de espaçador (caseiro × manufaturado) (17).

O volume costuma variar de 145 ml a 750 ml nas mais variadas formas. O ajuste do volume ideal é determinado pelo volume corrente do paciente, que estabelecerá a quantidade de droga a ser disponibilizada. Espaçadores com volume de 150 ml são úteis para lactentes com baixos fluxos/volumes correntes (abaixo de 50 ml). De uma maneira geral, pode-se estabelecer que volumes de 300 ml sejam considerados ideais para a maioria dos outros pacientes, com pequenos ajustes individuais (32, 33).

A quantidade e a droga disponíveis para inalação podem ser diminuídas de maneira significativa devido à carga eletrostática de alguns espaçadores fabricados com plástico. Essa carga pode ser amenizada com a higienização do sistema por detergente catiônico antes da utilização regular (19, 24, 30, 32, 34, 35).

O material também está atrelado ao aumento da carga eletrostática. Dispositivos de aço inoxidável ou alumínio apresentam menores problemas relacionados a essa característica se comparados aos sistemas de plástico (32, 35, 36).

Os espaçadores caseiros constituem-se numa opção econômica e efetiva, principalmente para pacientes capazes de utilizar o bocal corretamente. São manufaturados a partir de garrafas plásticas e volumes de 500 a 750 mL (32, 37, 38).

Os adaptadores podem ser de máscara ou bocal. A máscara deve ser indicada para pacientes menores de três anos de idade, enquanto o uso de bocais deve ser estimulado a partir dessa idade, visando a diminuir a deposição nasal (39).

As válvulas garantem o fluxo da droga. Devem ser de baixa resistência, possibilitando a abertura mesmo com baixas pressões inspiratórias. A remoção do dispositivo do sistema em lactentes que não conseguem atingir a pressão inspiratória de abertura pode aumentar a quantidade de droga disponível para inalação, que não é fato desejado (27, 28, 40, 41).

Em contrapartida, se permanecer o dispositivo e este não for aberto pela força inspiratória, acarretará na não passagem do medicamento pelo espaçador e, conseqüentemente, na não deposição da droga nos pulmões.

ESCOLHA DO DISPOSITIVO IDEAL

Além das características acima descritas, outros fatores podem contribuir para a escolha do dispositivo inalatório a ser utilizado na criança portadora de asma aguda.

Os inaladores de pó seco devem ser utilizados com cautela, visto que, além das questões relacionadas à técnica, a necessidade de um fluxo inspiratório mínimo de 0,5 a 1 litro por segundo pode nem sempre ser obtida em pacientes pediátricos em crise.

A maioria das recomendações internacionais preconiza que a faixa etária seja o primeiro fator a ser considerado na escolha do dispositivo ideal (10) (Quadro 1).

CONTROVÉRSIAS DA INALOTERAPIA NA ASMA AGUDA: NEBULIZAÇÃO X INALADOR PRESSURIZADO DOSIMETRADO COM ESPAÇADOR

Embora os β_2-agonistas tenham seu papel estabelecido no tratamento da asma aguda infantil, ainda existem controvérsias acerca das características ideais de um dispositivo gerador de aerossol (42).

Durante muitos anos, os nebulizadores (Neb) têm sido o método de eleição para a administração de broncodilatadores. No entanto, desde a introdução dos inaladores pressurizados dosimetrados (IPD), há mais de 20 anos, inúmeros estudos e revisões sistemáticas têm demonstrado uma similar deposição pulmonar comparando os dois sistemas: Neb *vs.* IPD (29).

A principal vantagem dos Nebs é que eles não requerem coordenação entre a respiração e o aerossol liberado; no entanto, este sistema possui inúmeras desvantagens frente aos IPDs, que incluem seu custo mais elevado, a necessidade de equipamento ligado a uma fonte de energia e uma deposição pulmonar ineficiente (praticamente 90% da droga administrada é perdida na atmosfera) (29, 43).

Quando utilizamos um inalador pressurizado dosimetrado, este é mais econômico, mais higiênico, é portátil e faz uso de um menor tempo de administração dos medicamentos, quando comparado ao nebulizador (29, 44).

Ao acoplarmos um espaçador a um IPD, aumentamos significativamente o

Quadro 1 – Dispositivos para inalação indicados por faixa etária

Faixa etária	Dispositivo gerador de aerossol recomendado	Alternativa de dispositivo gerador de aerossol
< 4 anos	IPD* acoplado a espaçador e máscara facial	Nebulizador com máscara facial
4 a 6 anos	IPD acoplado a espaçador	Nebulizador com bocal
> 6 anos	Inalador pó seco ou IPD acoplado a espaçador	Nebulizador com bocal

Quadro 1

17-89-Princípios da inaloterapia na asma.p65 74 12/6/2007, 08:29

depósito de medicamento na via aérea inferior, com uma diminuição em cerca de 10 vezes do seu depósito orofaríngeo (44). Essa modificação na deposição do medicamento na via aérea resulta na possibilidade de poder diminuir com o espaçador acoplado ao IPD (IPD-E) a dose do β_2-agonista, quando compararmos doses equivalentes com os Nebs (45, 46).

Os espaçadores funcionam como uma interface que diminui a velocidade e retém partículas geradas, seletivamente, para o paciente. Com espaçador, cerca de 21% das partículas geradas pelo aparelho são inaladas para as vias aéreas inferiores, enquanto que aproximadamente 16% são depositadas nas vias aéreas superiores e cerca de 56% ficam retidas no espaçador (ficariam retidas na boca e orofaringe se a inalação fosse sem espaçador). O espaçador diminui, portanto, a dose total tomada pelo paciente e a biodisponibilidade sistêmica oral, dessa forma, portanto, otimiza a terapia inalatória (47).

Revisões sistemáticas da literatura apontam perspectivas favoráveis ao uso dos inaladores dosimetrados. Amirav e Newhouse, em extensa revisão da literatura pediátrica, selecionaram dez estudos que compararam tratamentos administrados com os dois sistemas em pacientes pediátricos portadores de crises agudas de asma. Tais protocolos incluíram 301 pacientes que receberam tratamento com inaladores pressurizados dosimetrados acoplados a espaçador e 274 pacientes que foram tratados com nebulização. Desses estudos, oito não apresentaram diferenças significativas entre os dois métodos, enquanto em dois foi observada superioridade com o uso do inalador dosimetrado. Nenhum estudo apresentou resultados favoráveis à geração de aerossóis por nebulização. As conclusões vieram a favorecer o uso dos IPD-E, em razão de sua conveniência, rapidez de administração, preferência do paciente e menor custo (31, 42).

Recentemente, Cates e colaboradores avaliaram os efeitos dos inaladores pressurizados dosimetrados com espaçador comparados aos nebulizadores em pacientes com asma, incluindo o grupo de estudos da via aérea da *Cochrane Library*, que compreendia 27 estudos até o ano de 2003, sem encontrar diferenças na taxa de hospitalização e nas provas de função pulmonar. Diferenças significativas foram observadas na freqüência cardíaca (mais baixa) dos pacientes que utilizaram IPD-E e numa menor taxa de permanência hospitalar no mesmo grupo de pacientes (48).

Em resumo, ao considerar seu benefício clínico, menor custo, forma de administração mais rápida, menor necessidade de pessoal especializado envolvido na assistência, facilidade de administração, efeito clínico similar (talvez até superior), a literatura tem recomendado a utilização dos inaladores dosimetrados acoplados a espaçadores em relação aos nebulizadores para a maioria dos casos de asma aguda na população infantil, ficando ainda algumas questões a serem respondidas em futuros trabalhos de investigação (13). Dentro deste quesito, é importante reforçar que a maioria dos estudos engloba, para efeito de comparação, pacientes portadores de quadros agudos de leve a moderada intensidade, ficando os quadros obstrutivos graves excluídos e com um juízo fundamentado mais difícil de ser estabelecido.

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DAS DROGAS β_2-AGONISTAS INALADAS

O tratamento por via inalatória utiliza a tendência que têm as partículas aerossolizadas para deposição. A preocupação de quem usa a via inalatória é garantir a deposição das partículas da droga nos locais onde sua ação é desejada: no caso da asma, nos brônquios. Grande parte das falhas do tratamento inalatório na asma deve-se à deposição inadequada da droga, muitas vezes não suspeitada pelo médico que acompanha o paciente (5). A aerossolterapia, ao ser indicada como preferencial para o tratamento da asma, mesmo considerando a ação direta da droga sobre o sistema respiratório, não pode deixar de considerar a superfície alveolar e o trato gastrintestinal como acesso à circulação sistêmica. A faixa etária, o sistema gerador de aerossol utilizado e a técnica inalatória empregada são determinantes para essa distribuição, podendo variar significativamente com pequenas modificações.

O objetivo da aerossolterapia é a ação terapêutica nas vias aéreas inferiores e apenas 2 a 15% do aerossol gerado deposita-se nesse local. O efeito tópico aí exercido terá intensidade proporcional à concentração da droga nos tecidos da parede brônquica. Algumas drogas podem sofrer biotransformação no parênquima pulmonar.

A porção depositada nas vias aéreas superiores pode ser de até 80% do aerossol gerado, que será deglutida e absorvida na mucosa intestinal. A partir daí, seu metabolismo será idêntico ao que acontece quando administrada por via oral. Algumas drogas são inativadas ao serem metabolizadas pelo fígado.

Sendo assim, as drogas inaladas podem apresentar efeitos sistêmicos por serem absorvidas nestes dois sistemas (respiratório e gastrintestinal) e a biodisponibilidade sistêmica das drogas inaladas refere-se à fração que atinge a circulação sangüínea após a inalação, correspondendo às biodisponibilidades sistêmicas pulmonar e oral.

Sendo assim, o nível plasmático das drogas provenientes do aparelho respiratório e do aparelho digestivo e os seus efeitos sistêmicos representam o balanço entre as quantidades absorvidas e a velocidade de metabolização e de excreção.

As drogas β2-agonistas terbutalina, salbutamol e fenoterol apresentam potência broncodilatadora e efeitos clínicos semelhantes e foram introduzidas no mercado nos meados dos anos setenta. Porém, os estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos foram realizados mais tarde. Embora esses fármacos sejam misturas racêmicas, somente um dos es-

17-89-Princípios da inaloterapia na asma.p65 75 12/6/2007, 08:29

tereoisômeros presentes é ativo. Quanto ao salbutamol, o isômero (R) salbutamol é o ativo (49).

As drogas β2-agonistas têm seu mecanismo de ação relacionado a uma ativação de receptores específicos, que levarão ao aumento nas concentrações intracelulares de AMP cíclico, os quais ativarão canais de potássio *(maxi-K channel)* por fosforilação. A abertura desses canais de potássio resultará em hiperpolarização celular e em inibição do influxo de cálcio, com resultante broncodilatação (13).

Os receptores β1 e β2-adrenérgicos são receptores de membrana. As drogas β2-agonistas, ao atuarem sobre esses receptores, principalmente nos receptores β2-existentes nas vias aéreas, provocam imediato relaxamento da musculatura brônquica. Como esse relaxamento é independente do mecanismo patológico da obstrução brônquica, as drogas β2-agonistas podem ser empregadas na melhora dos sintomas da asma (13).

O mais importante efeito adverso das drogas β2-agonistas é o tremor dos músculos esqueléticos, mais visível na região das mãos. Esse efeito é imediato, através dos receptores β2. O aumento da freqüência cardíaca é induzido pelo efeito ionotrópico positivo, mediado pelos receptores β1 e pelo aumento do débito cardíaco. Em adição, ocorre um estímulo do sistema cardíaco através de um mecanismo reflexogênico causado por uma vasodilatação periférica, conforme demonstrado no Quadro 2.

O salbutamol, terbutalino e fenoterol são metabolizados por reação de conjugação, e o seu principal metabólito é o sulfato conjugado. Os estereoisômeros (R) e (S) salbutamol têm atividades diferentes nessa reação de conjugação. Nesse aspecto, o salbutamol é metabolizado pela sulfotransferase SULT1A3, e esta enzima tem demonstrado significante variabilidade fenotípica interpacientes (90%). Isso pode explicar o porquê de muitos pacientes serem resistentes a altas doses de salbutamol inalado e outros apresentarem concentrações plasmáticas 2,5 vezes maiores do que os controles (49, 50).

Estudos farmacológicos das drogas β2-agonistas têm colaborado no entendimento dos efeitos clínicos e adversos após a administração, otimizando a terapêutica e produzindo dados relevantes para o desenvolvimento de novas drogas para o tratamento da asma.

Quadro 2 – Principais efeitos adversos das drogas β_2- agonistas

Órgão	Receptor	Efeito adverso
Coração	β_1	Aumento na freqüência cardíaca (efeito inotrópico positivo) e aumento na contratilidade cardíaca e na velocidade de condução.
	β_2	Aumento na freqüência cardíaca devido ao aumento na resistência periférica.
Arteríola	α_1 e β_2	Constrição, dilatação.
Pulmão	β_2	Relaxamento do músculo liso bronquial e da musculatura traqueal.
Útero	β_2	Relaxamento.
Músculo Esquelético	β_2	Aumenta a contratilidade (tremor) e perda de potássio.
Fígado	β_2	Glicogenólise e gliconeogênese.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDERSON PJ. History of Aerosol Therapy: Liquid Nebulization to MDIs to DPIs. *Respiratory Care* 2005; 50(9):1139.
2. SOUZA LSF. Aerossolterapia na asma da criança. *J Pediatr* 1998; 74(3):189-204.
3. FILHO, W.R. et all. Avaliação da influência da idade e do volume do espaçador na deposição pulmonar de aerossóis. *J Pediatr.* 2004; 80(5):387-390.
4. FINK JB, RAU JL. New horizonts n respiratory care: the pharmacology of inhaled aerosol drug therapy. *Respir Care* 2000; 45:824-825.
5. EVERARD ML, Aerosol therapy past, present and future: a clinician's perspective. *Respir Care* 2000; 45:769-776.
6. RAUL JKL. Inhaled adrenergic broncodilators; historical development and clinical application. *Respir Care* 2000; 45:854-863.
7. ARIYANANDA PL, AGNEW JE, CLARKE SW. Aerosol delivery systems for bronchial asthma. *Postgrad Med J.* 1996; 72:151-6.
8. YERNAULT JC. Inhalation Therapy: a historical perspective. *Eur. Respir. Rev.* 1994; 4:18:65-67.
9. FROIS F, CANTEIRO MC. Aerossóis em Pneumologia, Lisboa, Hospital de Pulido Valente, 1992.
10. Global Iniciative for Asthma – GINA. Global Strategy for asthma management and prevention [text on the Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of H Health. 2002 [cited 2003 Nov 20]. Available from http://www.ginasthma.com.
11. FRITSCHER CC, SOLÉ D, ROSÁRIO N. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. *J Pneumol* 2002; 28(Supl 1): S4-S28.
12. AARC Clinical Practice Guideline-Selection of an Aerosol Delivery Device for Neonatal and Pediatric Patients. Reprinted from *Respiratory Care* 1995; 40(12): 1325-1335.
13. AMANTÉA SL, et al. Controversies in the pharmacological management of acute asthma in children. *J Pediatr.* 2002; 78 (Supl.2):S151-S160.
14. O'CALLAGHAN C. EVERARD ML, BUSH A e cols. Salbutamol dry powder inhaler : efficacy, torability, and acceptability study. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33:189-193.
15. MATTHYS H. Inhalation delivery of asthma drugs. *Lung*. 1990; 168:645-52.
16. AHRENS, R. C. The Role of the MDI and DPI in Pediatric Patients: Children Are Not Just Miniature Adults. *Respir Care* 2005; 50(10):1323-1328.
17. RIBEIRO, J.D. Aerossóis e espaçadores na crise aguda de asma. Evolução e hora de mudar a rotina. *J. Pediatr*. 2005; 81 (4): 274-276.
18. DOLOVICH MA. Influence of inspiratory flow rate, particle size, and airway caliber on aerolized drug delivery to the lung. *Respi Care* 2000; 45:597-608.
19. DOLOVICH MA, et al. Consensus Stateanet: Aerosols and Delivery Devices. *Respir Care* 2000; 45:589-596.
20. NEWHOUSE MT, DOLOVICH MB. Control of asthma by aerosols. *N Engl J Med* 1986; 315:870-874.
21. O'CALLAGHAN C. Delivery systems: the science. *Pediatr Pulmonol* 1997; 15:51-54.

17-89-Princípios da inaloterapia na asma.p65 76 12/6/2007, 08:29

22. POSTIAUX G**.** Kinesithérapie Respiratoire et auscultation pulmonaire, Bruxelles, Editions Universitaires, 1990.
23. BARNES PJ, et al. Eefficacy em safety of inhaled corticosteroids. New developments. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157:S1-S53.
24. COHEN HA, et al. Bacterial contamination of spacer devices used by asthmatic children. *J Asthma.* 2005; 42(3):169-72.
25. RAU JL. Design principles of liquid nebulization devices currently in use. *Respir Care* 2002; 47:1257-1275.
26. RUBIN BK. Nebulizer therapy for children : the device-patient interface. *Respir Care* 2002 ;47:1314-1319.
27. FINK JB Aerosol device selection: evidence to pratice. *Respir Care* 2000; 45:874-885.
28. AMIRAV I, NEWHOUSE MT. Aerosol therapy with valved holding chambers in young children :importance of the facemask seal. *Pediatrics*. 2001; 108:389- 394.
29. Bristish Thoracic, Paediatric and Emergency Medicine Associations. Guidelines on the Management of asthma. *Thorax* 1993; 48(Suppl 2):1-24.
30. COLICE CH. Special problems in aerosol delivery: neonatal and pediatric considerations. *Respir Care* 2000; 45:646-651.
31. AMIRAV I, MICHAEL T, NEWHOUSE MD. Metered-dose inhaler accessory devices in acute asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997; 151:876-882.
32. DOMPELING E, OUDESLUYS-MURPHY AM, JANSSENS HM, HOP W, BRINKMAM JG, SUKHAI RN e cols. Randomised controlled study of clinical efficacy of spacer therapy in asthma with regard to eletrostatic charge. *Arch Dis Child* 2001; 84:178-182.
33. DONALDSON L. Large-volume plastic spacers in asthma: should be more used. *BMJ* 1992; 305:598-599.
34. CAMPOS LEM, BIAGIONI CM. Efeito broncodilatador do salbutamol inalado através de espaçadores com e sem tratamento antiestático. *J. Pneumologia* 2001; 27(5):249-254.
35. WIDHABER JH, et al. A high-percentage lung delivery in childrem fromdetergent-treated spacers. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29:389-393.
36. MOURA JAR, Camargos PAM, BLIC J. Tratamento profilatico da asma. *J Pediatr* 2002 ; 78(suppl.2):S141-S150.
37. NETO HJC, et al. Diferentes dispositivos inalatórios na crise aguda de asma: um estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo. *J Pediatr* 2005; 81:298-304.
38. ZAR HJ,et al. Home-made spacers for bronchodilator therapy in children with acute asthma: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354:979-982.
39. VILARINHO et al. Inalador dosimetrado com espaçador artesanal versus nebulizador no tratamento da crise de sibilância na criança. *J. Pediatr* 2003; 79(5):403-412.
40. BUCHDAHL R, SUMMERFIELD A**.** Spacer Devices In Asthma. *Thorax* 2000; 55:1070.
41. DUBUS JC. Delivery of Salbutamol Pressurized Metered-Dose Inhaler Administered Via Small-Volume Spacer Devices in Intubated, Spontaneously Breathing Rabbits. *Pediatr Research* 2001; 50:384-389.
42. CLOSA RM, CEBALLOS JM, GOMEZ-PAPÍ A, et al. Efficacy of bronchodilators administered by nebulizers versus spacer devices in infants whith acute wheezing. *Pediatric Pulmonology* 1998; 26:344-348.
43. KEREM E, LEVISON H, SHUH S, et al. Efficacy of albuterol administred by nebulizer versus spacer device in children with acute asthma. *Pediatric Pharmacology and Therapeutics* 1993; 123:313-317.
44. GARY J, BROWNE ASP, XAN P, SOO M. Randomized trial of intravenous salbutamol in early.
45. COLACONE ABS, AFILADO M, WOLKOVE N, et al. A comparison of albuterol administered by metered dose inhaler (and Holding Chamber) or Wet nebulizer in acute asthma. *Chest* 1993; 104: 835-841.
46. RUBILAR L, RODRIGUEZ JAC, GIRARDI G. Randomized trial of salbutamol via Meterd-dose inhaler with spacer versus nebulizer for acute wheezing in children less than 2 years of age. *Pediatric Pulmonology* 2000; 29:264-269.
47. NEWMAN S, NEWHOUSE M, Effect of add-on devices for aerossol drug delivery: depositin studies and clinical aspects. *J Aerosol Med.* 1996; 9:55-70.
48. CATES CJ, et al. Holding chambersversus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2006. Oxford: update software.
49. JACOBSON GA, CHONG FV, WOODBAKER R. (R,S)-Salbutamol plasma concentration in severe asthma. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2003; 28:235-238.
50. HOCHHAUS G, MOLLMANN H. B2 agonists: Terbutaline, albuterol, and fenoterol. In: Handbook of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Correlation. Florida: CRC Press 1995. cap.13, p.299-322.

17-89-Princípios da inaloterapia na asma.p65 77 12/6/2007, 08:29