

Artigo revisão

Aerossolterapia

Aerossolterapia

Ana Alice A. I. Parente^{1,2}, Paula N. Maia²

RESUMO

As doenças do trato respiratório têm uma elevada prevalência em nosso meio. A via inalatória é a preferida para a administração da terapia. Vários dispositivos, com diferentes características, estão disponíveis no mercado. Esta revisão teve o objetivo de descrever os tipos de dispositivos, suas vantagens e desvantagens, e indicações de uso conforme cada faixa etária, além de abordar alguns aspectos técnicos relevantes para a obtenção de melhores resultados com a terapia inalatória.

Evidências científicas enfatizam novas formas de administração de medicação inalatória. Nebulizadores convencionais apresentam numerosos inconvenientes. Aerossóis com espaçadores/aerocâmaras permitem melhora na deposição pulmonar, resultando, principalmente em pacientes sem coordenação adequada, em uma melhor relação custo-benefício do que outros métodos tradicionalmente utilizados. Naqueles que conseguem gerar altos fluxos inspiratórios, os inaladores de pó seco podem ser utilizados.

Descritores: Nebulizadores e vaporizadores/normas; Nebulizadores e vaporizadores/utilização; Doenças respiratórias/epidemiologia.

ABSTRACT

The prevalence of respiratory diseases is high in Brazil. Inhalation is the preferred route of delivery for therapy. Various inhalation devices, with different characteristics, are available. The objective of this review was to describe those devices, their advantages, disadvantages, and indications for each age group, as well as to address certain relevant technical aspects of obtaining optimal results with inhalation therapy.

New means of delivering inhaled therapy have been described. Conventional nebulizers have a number of disadvantages. Aerosol inhalation via spacers or holding chambers seems to be another method, resulting, specifically in patients without adequate coordination, in a relative superior cost-benefit relationship in comparison with traditional methods. In patients who can generate high inspiratory flow rates, dry power inhalers can be used.

Keywords: Nebulizers and vaporizers/standards; Nebulizers and vaporizers/utilization; Respiratory tract diseases/epidemiology.

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO – Rio de Janeiro (RJ) Brasil

2. Serviço de Pneumologia, Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, Universidade Federal do Rio de Janeiro – IPPMG-UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Ana Alice I. Parente. Av. Meriti, 2056, Vila da Penha, CEP: 21211-006, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel: 55 21 3351-7939. E-mail: aaliceparente@terra.com.br.

INTRODUÇÃO

O trato respiratório representa uma opção ideal para a administração de medicamentos. As vias aéreas são facilmente acessíveis por meio de inalação nasal ou oral e têm grande extensão, incluindo a superfície alveolar, o que permite a dispersão das drogas. Como muitas dessas não cruzam a barreira alvéolo-capilar, consegue-se utilizar doses mais altas do que seria possível pela administração oral para doenças das vias aéreas. Por outro lado, a deposição alveolar de medicamentos permite uma rápida absorção pela circulação pulmonar, reduzindo a absorção pelo trato intestinal e a inativação hepática (1,2).

Dentre as afecções do trato respiratório, destaca-se a asma, doença inflamatória crônica que apresenta mortalidade baixa porém com elevada morbidade. No Brasil, conforme dados recentes, a asma representa a terceira causa de hospitalizações entre crianças e adultos. A meta principal do seu tratamento é o controle dos sintomas e a prevenção das exacerbações (3,4).

A via inalatória é a preferida para a administração da terapia na asma. Sua utilização objetiva propicia o máximo efeito do medicamento na doença pulmonar, com concomitante redução de efeitos colaterais em outros órgãos. Atualmente, os β_2 -agonistas inalatórios de curta duração representam a terapia de escolha para o alívio dos sintomas de broncoespasmo, e os corticosteroides inalatórios são os principais medicamentos utilizados no tratamento de manutenção (5-7).

A deposição pulmonar de uma droga depende do tipo de dispositivo inalatório utilizado. Sempre que possível, deve-se usar apenas um tipo de dispositivo, avaliando-se seu custo e durabilidade. A preferência do paciente ou de seu responsável deve ser levada em consideração, uma vez que representa um fator importante na adesão do paciente ao tratamento (3,8).

Consensos nacionais e internacionais para o manejo da asma já estão disponíveis desde a década de 90, sendo periodicamente reavaliados, de acordo com novas informações disponíveis (3,5-7,9). Apesar da existência dessas orientações, diversos estudos no Brasil e em outros países demonstram uma variabilidade muito grande em relação ao nível de conhecimento e à adoção das diretrizes (10,11).

Atualmente, além do tratamento da asma, a administração de medicamentos inalatórios tem sido utilizada na fibrose cística, no diabetes e na displasia broncopulmonar. Também tem sido uma perspectiva no tratamento do câncer e no uso de vacinas e agentes bioterroristas (12).

A presente revisão acerca dos conhecimentos atuais sobre técnicas inalatórias teve como objetivo contribuir para o aprimoramento da qualidade da atenção prestada a pacientes com doenças respiratórias.

HISTÓRICO

Medicamentos na forma de aerossóis têm sido utilizados por centenas de anos no tratamento de doenças do trato respiratório. No século XIX, foi introdu-

zido o “cigarro para asma”, que continha substâncias anticolinérgicas, ficando disponível para uso por quase 200 anos. Os primeiros nebulizadores foram somente desenvolvidos na década de 30, apesar de várias tentativas anteriores (10,13). Em 1954, a filha de um executivo sugeriu a seu pai que fabricasse um *spray* para asma semelhante aos utilizados para cabelos. Dessa forma, surgiu o primeiro aerossol dosimetrado (11). Somente na década de 70, o primeiro corticosteroide inalatório foi desenvolvido. Até então, o uso desse tipo de inaladores era restrito aos broncodilatadores (10).

No final da década de 70, Freigang, um pediatra canadense, desenvolveu um dispositivo, denominado aerocâmara, com o objetivo de facilitar a utilização, em crianças, de medicamentos na forma de *spray* (14).

Na década de 80, surgiram os primeiros inaladores de pó seco. Desde então, foram desenvolvidos os dispositivos com múltiplas doses, com mais de um medicamento por inalação e com contadores de dose, sempre dependentes do esforço inspiratório. Recentemente, novas tentativas têm sido realizadas, visando aperfeiçoar o uso dos dispositivos, assim como a utilização da via inalatória em outras terapias (1,10).

PRINCÍPIOS DA AEROSSOLTERAPIA

A administração de fármacos diretamente no trato respiratório para o tratamento de doenças pulmonares parece uma escolha lógica; porém, deve-se estar atento ao fato de que a deposição pulmonar distal de uma substância está relacionada não somente à sua adequada distribuição, como também à capacidade de se sobrepôr ao mecanismo ciliar do sistema respiratório (13).

O aerossol pode ser definido como partículas que permanecem suspensas no ar por um tempo relativamente longo devido a sua lenta deposição, por conta da gravidade. A velocidade da deposição está relacionada ao tamanho e à densidade de cada partícula. Como as partículas inaladas são frequentemente irregulares quanto à forma e à densidade, duas informações são importantes: o diâmetro médio da massa aerossolizada e o desvio-padrão geométrico, que reflete a distribuição dos tamanhos das partículas. Na prática, quase todos os dispositivos geram aerossóis polidispersos; porém, quanto menor o desvio-padrão geométrico, maior será a proporção de partículas geradas ao redor do diâmetro médio de massa (11,15).

O tamanho ideal da partícula, para sua deposição nas vias aéreas inferiores, está situado entre 1 e 5 μm de diâmetro. A essas partículas dá-se o nome de “partículas respiráveis”. A eficiência de um medicamento inalatório está, pois, relacionada à sua proporção de partículas respiráveis, conhecida como fração respirável.

Partículas de aerossol maiores que 5 μm são, geralmente, incapazes de ultrapassar as curvas da faringe posterior e as cordas vocais, provocando o fenômeno

de impactação inercial — também dependente do fluxo inspiratório. As partículas de diâmetro de 1-5 μm , que comumente alcançam com sucesso os pulmões, depositam-se por sedimentação. Aí reside a explicação da orientação aos pacientes para “prender a respiração por, no mínimo, 10 segundos” após a inalação de um aerossol. Quanto mais tempo a partícula permanece na via aérea, maior a chance de ocorrer sua sedimentação. As partículas menores que 1 μm são transportadas por difusão, depositam-se muito lentamente e podem ser exaladas antes do seu contato com o epitélio respiratório (10,13,15).

GERAÇÃO DE AEROSSÓIS

Existem vários dispositivos geradores de aerossóis, e a escolha do mais adequado depende da análise de vários aspectos, incluindo a melhor relação custo-benefício, bem como fatores relacionados ao paciente e aos medicamentos. Sempre que possível, está indicado usar apenas um tipo de dispositivo, visando facilitar a compreensão e a adesão do paciente. Independente do dispositivo, é de fundamental importância a verificação da técnica e a reorientação periódica do uso correto do medicamento (3).

Nebulizadores

Os nebulizadores são dispositivos utilizados para a administração de partículas aerossolizadas, gradualmente, através de dois mecanismos principais: nebulização a jato ou nebulização ultrassônica. Com o intuito de aumentar o grau de deposição do medicamento pulmonar, os nebulizadores têm sido aperfeiçoados, originando dispositivos como nebulizadores com desempenho melhorado pela respiração, inaladores de partículas otimizadas e nebulizadores ativados pela respiração (16).

No nebulizador a jato, é utilizada a passagem de corrente de gás comprimido com o intuito de gerar partículas o suficientemente pequenas para serem inaladas. Geralmente, é utilizado um fluxo de 6-8 L/min, em 5-10 min para um volume total de, aproximadamente, 4 ml de solução. O soro fisiológico a 0,9% é o diluente indicado na maioria das situações. Em geral, a medicação é nebulizada nos primeiros minutos (11,13,15-17). Nas crises de asma moderadas e graves, o oxigênio deve ser utilizado. Em gestantes, pacientes com doenças cardiovasculares e crianças, recomenda-se a manutenção da $\text{SaO}_2 \geq 95\%$ (3). Embora a administração de aerossóis pela peça bucal seja mais eficiente do que por meio de uma máscara, essa pode ser utilizada em menores de 5 anos de idade, objetivando uma efetiva deposição pulmonar. A máscara deve ser de tamanho adequado e estar firmemente ajustada à face da criança. Praticamente nenhuma medicação é depositada na via aérea com a criança chorando. O ideal é que a criança permaneça acordada para receber o tratamento (18).

Os nebulizadores ultrassônicos promovem a geração de aerossóis por meio da vibração de cristais. Alguns aparelhos apresentam grande volume residual, promovendo perda de medicação. Além disso, o calor gerado pode desnaturar as proteínas presentes em algumas medicações. Outro inconveniente é o fato de como algumas substâncias são disponíveis apenas na forma de suspensões (e não de soluções) para a nebulização e, com a vibração dos cristais, poderia haver uma deposição das partículas com redução da medicação disponível na forma aerossolizada (11,13).

Cuidados adicionais devem ser tomados quanto à limpeza dos dispositivos, tanto em nível hospitalar quanto em nível domiciliar, de modo a se evitar uma fonte potencial, já demonstrada, de transmissão de infecções (19).

Atualmente, a administração de aerossóis acoplados a espaçadores na crise de asma deve ser avaliada nos serviços médicos. Sempre que possível, em crianças, recomenda-se o uso dessa forma de terapia inalatória (5,20).

Aerossóis dosimetrados

Os inaladores pressurizados de dose medida representaram um inegável avanço no tratamento das doenças respiratórias. São dispositivos portáteis e compactos, cuja vantagem é dispensar o preparo da medicação com uma redução significativa do tempo de administração do tratamento (21).

Inicialmente, o propelente mais utilizado era o clorofluorcarbono (CFC), mas seu emprego foi restringido, a partir de 1987, com a assinatura do Protocolo de Montreal, por sua participação na diminuição da camada de ozônio. Em 1995, dois tipos de hidrofluoralcano (HFA 134a e HFA 227ea) foram reconhecidos pela União Europeia. No ano seguinte, a *Food and Drug Administration* (FDA), órgão regulador norte-americano, aprovou o uso do HFA 134a em inaladores. Em 1997, o Protocolo de Kyoto salientou que o hidrofluoralcano representava um dos seis gases responsáveis pelo efeito estufa. Entretanto, parece corresponder a uma fração mínima se comparado aos gases emitidos nos EUA. Assim, a transição do uso do CFC para o HFA vem ocorrendo progressivamente, tendo sido decretada a proibição de fabricação de inaladores com CFC pelo FDA a partir de 2008 (21,22). Estudos com HFA como propelente demonstram algumas vantagens: duração mais longa do jato, o que reduz a impactação inercial e promove maior deposição pulmonar; e aumento da temperatura do *spray*, reduzindo o efeito *cold freon*, responsável por imprimir uma desagradável sensação de resfriamento abrupto das vias aéreas, com a interrupção involuntária da inspiração, em certas ocasiões, durante o uso do inalador (21).

Antes do uso, o dispositivo deve ser agitado, com o objetivo de dispersar o propelente e manter a droga em suspensão. Vale lembrar que a pressão dentro do

reservatório depende bastante da temperatura ambiente. Dessa forma, em climas frios, o jato pode sofrer prejuízo, com um aumento na deposição do medicamento na orofaringe (11). Além disso, o paciente ou seu responsável deve ser informado de que o número de doses corresponde ao informado pelo fabricante, podendo, ao término do medicamento, ainda restar apenas propelente no frasco. A recomendação atual do FDA é que os futuros aerossóis dosimetrados tenham um contador de doses (11,23).

Os espaçadores foram desenvolvidos com o objetivo de se evitar possíveis erros na técnica de administração de um aerossol dosimetrado em pacientes com dificuldades de coordenação entre a atuação do inalador e a inspiração (3,12). Os espaçadores são tubos interpostos entre o aerossol e a boca do paciente, podendo ser industrializados ou artesanais. As aerocâmaras são dispositivos industrializados, possuindo um mecanismo valvular que impede o paciente de expirar dentro do aparelho. Tanto os espaçadores quanto as aerocâmaras reduzem a deposição de partículas na orofaringe, contribuindo para uma maior proporção de partículas respiráveis inaladas (5). Com base no volume corrente, recomenda-se um volume dos dispositivos de 250-500 ml para crianças até 3 anos, e de 500-1.000 ml para as de idade superior (13).

A adição de máscaras faciais permite que esses dispositivos sejam utilizados por crianças desde o seu nascimento. Nesses casos, o paciente deve ter a máscara bem acoplada a sua face e, após o disparo do aerossol, respirar em seu volume corrente por, em média, 20 segundos. O número exato de respirações necessárias para a inalação do medicamento depende do tamanho do dispositivo, do volume corrente da criança e da quantidade de espaço morto entre a boca do paciente e a válvula. Em lactentes, recomenda-se a retirada da válvula da aerocâmara, no caso de haver dúvida sobre o quão grande é sua resistência, de modo a não prejudicar a inalação do medicamento. O uso de máscara é recomendado até a idade de 4 anos, quando, em geral, apenas a peça bucal do dispositivo pode ser usada. A partir dessa idade, dependendo da compreensão do paciente, pode-se indicar a inalação em seu volume corrente (como descrito anteriormente) ou a inspiração profunda, seguida de pausa respiratória, de, no mínimo, 10 s. Sempre que for necessária uma nova dose, manter o intervalo mínimo de 30 s (8,11,18,24).

Vários materiais têm sido usados na confecção de espaçadores e aerocâmaras. No caso da utilização de plásticos, recomenda-se lavar o dispositivo com detergente, permitindo a secagem natural como forma de reduzir a aderência do medicamento ao frasco por conta da atração eletrostática. Outra medida, de maior custo, seria a administração de jatos do medicamento dentro do espaçador ou aerocâmara antes de seu uso (11,25).

Dolovich et al. (26) descreveram vantagens e desvantagens de cada método, incluindo nebulizadores a jato, nebulizadores ultrassônicos, inaladores dosimetrados — com ou sem espaçador/aerocâmara — e inaladores de pó seco. Em relação ao uso de broncodilatador nas unidades de emergência pediátrica, os autores enfatizaram que tanto o nebulizador quanto o espaçador/aerocâmara podem ser considerados dispositivos eficazes.

Ensaio clínico randomizado têm sido avaliados por especialistas da *Cochrane Library* com o objetivo de serem medidos os efeitos dos espaçadores/aerocâmaras em comparação àqueles dos nebulizadores para o fornecimento de β_2 -agonistas em crises de asma. Os revisores concluíram que, além da eficácia mostrar-se extremamente semelhante, o uso do aerossol dosimetrado associado ao uso de espaçador/aerocâmara demonstrou outros benefícios, como a diminuição no tempo gasto na unidade de emergência, melhora significativa na oxigenação e menos efeitos colaterais (27).

Ainda existe uma grande variabilidade da dose utilizada, em diferentes estudos, nas medicações com β_2 -agonistas por aerossol, em comparação com essa medicação por nebulização em indivíduos com asma, sendo recomendada a dose de 500 μ g (para adultos) e 1 jato/2 kg — com o máximo de 10 jatos (para crianças) — nas diretrizes nacionais (3,18,28).

Nos países em desenvolvimento, torna-se essencial a utilização de dispositivos de baixo custo, alta efetividade e que possam ser adaptados a todos os aerossóis disponíveis. Os espaçadores artesanais (garrafas plásticas ou frascos de soro) parecem atuar de forma satisfatória e com menor custo para o paciente, mesmo em lactentes (17,24,29-31).

Inaladores de pó seco

A droga para aspiração é apresentada em pó, dentro de cápsulas, ou diretamente em dispositivos, como, por exemplo, *Diskus* ou *Turbuhaler*. São pequenos e portáteis, e a maioria dos dispositivos contém medidores de dose, mas dependem de inspiração rápida e intensa. No caso de fluxo inspiratório insuficiente, pode ocorrer uma elevada deposição do medicamento na boca e na faringe do paciente. Geralmente são utilizados de forma adequada a partir dos 5 anos de idade (8,13,26).

Apesar de todas essas evidências, ainda é limitado o conhecimento sobre a técnica inalatória em nosso meio (32-34).

Dois estudos no Canadá avaliaram as dificuldades para a implantação do uso de aerossol dosimetrado com espaçador nas emergências pediátricas. Como principais barreiras, foram identificadas dúvidas na segurança do método, por parte da equipe de saúde; a possibilidade de esterilização de um espaçador; o custo para a emergência pediátrica; expectativas dos res-

ponsáveis de que o paciente fosse ser tratado por meio de nebulizador; a falta de um médico coordenando todo o processo; e a possível sobrecarga de trabalho para a enfermagem (35,36).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências científicas apontam para a necessidade de mudanças na forma de administração de medicações inalatórias. O conhecimento de novos

dispositivos e da técnica correta de utilização constitui, segundo vários autores, o primeiro passo para sua implantação. Os aerossóis com espaçadores ou aerocâmaras representam a nova forma de atuação na medicina de emergência. Segundo os estudos citados, esses promovem uma redução no tempo despendido na unidade e nos gastos, com a mesma efetividade e maior satisfação para o paciente, para a família e para a equipe de saúde.

REFERÊNCIAS

- Dolovich MB, Dhand R. Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. *Lancet* 2011; 377: 1032-45.
- Rubin BK. Pediatric Aerosol Therapy: new devices and new drugs. *Respir Care* 2011; 56(9): 1411-21.
- Diretrizes para o Manejo da Asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia - 2012. *J Bras Pneumol* 2012;38(Supl 1):S1-S46.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria nacional de Ações Básicas. Estatísticas de saúde e mortalidade. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
- National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Number 02-3659. Disponível em: [HTTP://www.nhlbi.nih.gov](http://www.nhlbi.nih.gov). Acesso em: 25 de janeiro de 2012.
- Global Initiative for asthma (GINA). Disponível em: [HTTP://www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Acesso em: 25 de janeiro de 2012.
- British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guidelines on the management of asthma – 2011. [HTTP://www.brit-thoracic.org](http://www.brit-thoracic.org). Acesso em: 25 de janeiro de 2012.
- Huntzinger A. ACCP and ACAAI Release Guidelines on Inhaled Aerosol Therapy for Patients with Pulmonary Disease. *Am Fam Physician* 2005; 72(5): 945-52.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Sociedade Brasileira de Alergia e Imunologia, Sociedade Brasileira de Pediatria. 1º Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. Fortaleza-Ceará. Boehringer de Angeli. 1994;p.42.
- Everard ML. Aerosol delivery to children. *Pediatr Ann* 2006; 35(9): 630-6.
- Rubin BK, Fink JB. The delivery of inhaled medication to the young child. *Pediatr Clin N Am* 2003; 50: 717-731.
- Laube BL. The expanding role of aerosol in systemic drug delivery, gene therapy and vaccination. *Respir Care* 2005; 50(9): 1161-74.
- Coates AL, O'Callaghan C. Drug Administration by Aerosol in Children. In: Chernick V, Boat TF, Wilmott RW, Bush A, eds. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 7th Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006. p 268-79. Cap.16
- Freigang B. New method of beclomethasone aerosol administration to children under 4 years of age. *Can Med Association J* 1977; 117(11): 1308-9.
- Souza LSF. Aerossolterapia na asma da criança. *J Pediatr (Rio J)* 1998; 74(3): 189-204.
- Muchão FP, Silva Fo LVR. Advances in inhalation therapy in pediatrics. *J Pediatr* 2010; 86(5): 367-76.
- Vilarinho LC, Cardeal Mendes CM, de Freitas Souza LS. Metered-dose inhalers with home-made spacers versus nebulizers to treat moderate wheezing attacks um children. *J Pediatr (Rio J)* 2003; 79(5): 403-412.
- Can Med Assoc J 1977; 117(11): 1308-9. (No authors listed) Inhalation devices. *CMAJ* 2005; 173(Suppl 6): S39-S45.
- Lombardi DM, Casuso M, Rodriguez JC, Castro P, Varela NM, Morero JL et al. Bronchodilators in acute asthma: metered dose inhalers or wet nebulizations? *Medicina (Buenos Aires)* 2006; 66(6): 563-8.
- Ribeiro JD. Aerosols and spacers for acute asthma in children. Evolution and time to change the routine. *J Pediatr (Rio J)* 2005; 81(4): 274-276.
- Ibiapina CC, Cruz AA, Camargos PA. Hydrofluoroalkane as a propellant for pressurized metered-dose inhalers: history, pulmonary deposition, pharmacokinetics, efficacy and safety. *J Pediatr (Rio J)* 2004; 80(6): 441-446.
- Hendeles L, Colice GL, Meyer RJ. Withdrawal of albuterol inhalers containing chlorofluorocarbon propellants. *N Engl J Med* 2007; 356: 1344-51.
- Sander N, Fusco-Walker SJ, Harder JM, Chipps BE. Dose counting and the use of pressurized metered-dose inhalers: running on empty. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97:34-8.
- Duarte M, Camargos P. Efficacy and safety of a home-made non-valved spacer for bronchodilator therapy in acute asthma. *Acta Paediatr* 2002; 91(9): 909-913.
- Wildhaber JH, Janssens HM, Piérart F, Dore ND, Devadason SG, LeSouëf PN. High-Percentage Lung Delivery in Children from Detergent-Treated Spacers. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 389-93.
- Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based Guidelines. *Chest* 2005; 127(1): 335-371.
- Cates CJ, Bara A, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
- Benito Fernandez J, Trebolazabala Quirante N, Landa Garriz M, Mintegi Raso S, Gonzalez Diaz C. Bronchodilators via metered-dose inhaler with spacer in the pediatric emergency department: what is the dosage? *An Pediatr (Barc)* 2006; 64(1): 46-51.
- Zar HJ, Brown G, Donson H, Brathwaite N, Mann MD, Weinberg EG. Home-made spacers for bronchodilator therapy in children with acute asthma: a randomized trial. *Lancet* 1999; 354: 979-82.
- H J Zar, S Streun, M Levin, E G Weinberg, G H Swingler. Randomised controlled trial of the efficacy of a metered

- dose inhaler with bottle spacer for bronchodilator treatment in acute lower airway obstruction. *Arch Dis Child* 2007; 92(2): 142-6.
31. Dahiya B, Mathew JL, Singh M. Randomized Trial of Spacers in Asthma. *Indian J Pediatr* 2007; 74(7): 631-5.
 32. Cunha AJ, Santos MA, Galvão MG, Ibiapina AA. Knowledge of pediatricians in Rio de Janeiro, Brazil, about inhalation therapy in asthmatic children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2003; 31(2): 87-90.
 33. Muchão FP, Perín SLRR, Rodrigues JC, Leone C e Silva Filho, LVRF. Avaliação do conhecimento sobre o uso de inaladores dosimetrados entre profissionais de saúde de um hospital pediátrico. *J Bras Pneumol* 2008; 34(1): 4-12.
 34. Parente AAI, Farias LS, March MFP, Farias MS, Sant'Anna CC. Uso de Espaçadores em Crianças com Asma: Emprego da Técnica Inalatória. *REAS* 2012; 4 (2): 260-268.
 35. Osmond MH, Gazarian M, Henry RL, Clifford TJ, Tetzlaff J and PERC Spacer Study Group. Barriers to metered-dose inhaler/spacer use in Canadian pediatric emergency departments: a national survey. *Acad Emerg Med* 2007; 14(11): 1106-13.
 36. Hurley KF, Sargeant J, Duffy J, Sketris I, Sinclair D and Ducharme J. Perceptual reasons for resistance to change in the emergency department use of holding chambers for children with asthma. *Ann Emerg Med* 2008; 51(1): 70-77.