

Efeito broncodilatador do salbutamol inalado através de espaçadores com e sem tratamento antiestático*

LUIZ EDUARDO MENDES-CAMPOS¹, CLARISSA MARINA BIAGIONI²

Objetivos: Comparar o efeito broncodilatador do salbutamol inalado através de aerossol dosimetrado acoplado a espaçadores com e sem tratamento antiestático prévio. **Pacientes e métodos:** Estudo prospectivo, aleatório, aberto e cruzado, no Ambulatório de Pneumologia do Hospital Júlia Kubitschek-FHEMIG, Belo Horizonte, Minas Gerais. Onze pacientes com asma estável leve a moderada foram submetidos a quatro testes de inalação com 100µg de salbutamol: A) boca aberta, B) espaçador de pequeno volume (50ml) sem tratamento antiestático prévio, C) espaçador de pequeno volume (50ml) com tratamento antiestático prévio e D) espaçador de grande volume (750ml) Fisonair® com tratamento antiestático prévio. O tratamento antiestático consistiu em mergulhar o espaçador em uma solução de água e detergente por dez minutos e deixá-lo secar livremente, sem enxágüe. O principal parâmetro de avaliação foi a variação do pico de fluxo expiratório (PFE), 15 minutos após cada teste, em valores absolutos, % do previsto e % do basal. **Resultados:** A mediana (mín.-máx.) de variação absoluta do PFE foi de 25 (5-85), 40 (0-70), 70 (25-83) e 60 (15-90) l/min para os testes A, B, C e D, respectivamente. A mediana de variação do PFE % do basal foi de 7,6, 11,0, 15,0 e 13,3, e a mediana de variação do PFE % do previsto foi de 6,0, 8,7, 12,7 e 10,7 para os testes A, B, C e D, respectivamente. Os resultados dos testes C e D foram significativamente superiores aos dos testes A e B ($p < 0,01$) nos três métodos analisados. Não houve diferença significativa entre os resultados dos testes C e D. **Conclusão:** O tratamento antiestático de um espaçador de pequeno volume com solução de água e detergente pode aumentar o efeito antiasmático de drogas inaladas através de aerossol dosimetrado, como ocorreu com o salbutamol neste estudo. Tal fato pode tornar-se ainda mais relevante no tratamento da asma com corticóide inalatório. (*J Pneumol* 2001;27(5):249-254)

The bronchodilatory effect of salbutamol administered through spacers with and without antistatic treatment

Objective: To compare the bronchodilatory effect of salbutamol delivered by metered-dose inhaler connected to spacers with and without previous antistatic treatment. **Design:** Prospective, randomized, open, crossover study. **Setting:** Outpatients from The Pulmonary Clinic of Hospital Júlia Kubitschek-FHEMIG, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. **Patients and methods:** Eleven patients, with stable mild to moderate asthma were randomized to four inhalation tests of 100 µg of salbutamol: (A) open mouth, (B) non antistatic small volume spacer (50 ml), (C) antistatic small volume spacer (50 ml) and (D) antistatic Fisonair® (750 ml). The antistatic treatment consisted in soaking the spacer in a solution of water and detergent for ten minutes and letting it to drip dry without rinsing. **Main outcome measure:** The peak expiratory flow (PEF) variation 15 minutes after each test in absolute, % of predicted and % of baseline values. **Results:** The median (Min-Max) PEF absolute variation was 25 (5-85), 40 (0-70), 70 (25-83) and 60 (15-90) l/min for tests A, B, C and D, respectively. The median PEF % baseline variation was 7.6, 11.0, 15.0, 13.3, and median PEF % predicted variation was 6.0, 8.7, 12.7 and

* Trabalho realizado no Ambulatório de Pneumologia do Hospital Júlia Kubitschek-FHEMIG, Belo Horizonte, MG.

1. Coordenador da Residência de Pneumologia; Chefe do Ambulatório de Pneumologia.
2. Médica Pneumologista e Preceptora da Residência de Pneumologia.

Endereço para correspondência – Rua Campanha, 114, apto. 301 – 30310-770 – Belo Horizonte, MG. Tel. (31) 3223-4442; Fax (31) 3222-4641; E-mail lemendescampos@globo.com

Recebido para publicação em 9/1/01. Aprovado, após revisão, em 24/7/01.

10.7 for tests A, B, C and D, respectively. The results of tests C and D were significantly superior to those of tests A and B ($p < 0.01$) based on the three methods evaluated. There was no significant difference between the results of tests C and D. **Conclusion:** The antistatic treatment of a small volume spacer device using a solution of water and detergent can improve the antiasthmatic effect of inhaled drugs delivered by metered-dose inhaler, as occurred with the salbutamol in this study. This fact can be more relevant concerning the treatment with inhaled steroids for asthma.

Descritores – Asma. Terapia respiratória. Albuterol. Aerossóis.

Key words – Asthma. Respiratory therapy. Aerosols. Albuterol.

INTRODUÇÃO

Os inaladores diferenciam-se quanto ao grau de deposição pulmonar, mas sua eficácia depende também da técnica de inalação e do grau de obstrução das vias aéreas⁽¹⁻³⁾. Quando se usam aerossóis dosimetrados (ADMs), a deposição pulmonar representa 5-10% da dose nominal liberada ao paciente.

Os espaçadores são capazes de facilitar a técnica de inalação com aerossóis dosimetrados, pois permitem que as partículas em alta velocidade se depositem, através da impactação inercial, nas paredes da câmara, reduzindo a deposição na orofaringe⁽⁴⁻⁶⁾. Os espaçadores de pequeno volume, entretanto, não são capazes de aumentar o grau de deposição pulmonar. Já os espaçadores de grande volume (750ml) chegam a depositar até 20% da dose no pulmão. No caso dos corticóides inalatórios, essa maior deposição pulmonar é capaz de aumentar a potência tópica do tratamento, evitando-se a necessidade eventual de aumento da dose diária.

Os espaçadores de plástico são carregados de carga eletrostática, que atrai para as suas paredes as partículas liberadas pelo ADM, reduzindo a disponibilidade de partículas respiráveis a serem inaladas⁽⁷⁻¹⁰⁾. A eliminação dessa carga estática pode acarretar aumento da disponibilidade de partículas respiráveis dentro da câmara de até 244%⁽¹⁰⁾. Estudo recente demonstrou que era possível eliminar a estática, mergulhando-se o espaçador em solução de detergente iônico e deixando-o secar sem enxágüe⁽¹¹⁾. Foram testados cinco diferentes marcas de detergente, em diversas diluições, e em todos os testes foi possível eliminar a carga estática dos espaçadores. A disponibilidade de partículas menores que 6,8 μ de salbutamol aumentou em 36,8% nos espaçadores lavados com detergente. Entretanto, como todos esses estudos foram realizados com espaçadores de grande volume (*Fisonair*[®]), não se sabe se esses resultados podem ser reproduzidos com os espaçadores pequenos, mais práticos, simples e econômicos.

Siglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

PFE – Pico de fluxo expiratório

ADM – Aerossol dosimetrado

VEF₁ – Volume expiratório forçado no primeiro segundo

FEF_{25-75%} – Fluxo expiratório forçado entre 25-75%

NS – Não significativo

O que é mais importante para a deposição pulmonar de uma droga inalada: o tamanho e volume do espaçador ou a simples eliminação da carga eletrostática?

PACIENTES E MÉTODOS

Em estudo prospectivo, aberto, aleatório e cruzado, foram selecionados 11 pacientes, entre 18 e 50 anos, com asma estável leve a moderada, pico de fluxo expiratório (PFE) $\geq 60\%$ do previsto, sem história de crise de exacerbação nas últimas quatro semanas e com boa técnica de inalação, adquirida mediante instrução. Todos os pacientes preencheram os critérios para diagnóstico de asma, que foram confirmados através da história clínica e de prova broncodilatadora positiva, caracterizada por $\Delta\text{VEF}_1 \geq 200\text{ml}$ e $> 7\%$ em relação ao previsto⁽¹²⁾ (nove pacientes) ou por $\Delta\text{PFE} > 60$ litros/minuto^(13,14) (dois pacientes), 15 minutos após a inalação de 400 μg de salbutamol administrado através de ADM acoplado a espaçador de pequeno volume (50ml).

Para serem incluídos no estudo, os pacientes deveriam preencher critérios de asma leve a moderada segundo a classificação do *Expert Panel Report II, Guidelines for the diagnosis and management of asthma*, 1997⁽¹⁵⁾, de acordo com os escores de sintomas, uso de β_2 -agonista, PFE e critérios de gravidade da asma. Para estabelecer a classificação da gravidade da asma, os escores de sintomas e o uso de β_2 -agonista eram determinados nos últimos 30 dias e classificados de 0-3: escore de sintomas diurnos (0 = ausência de sintomas, paciente mantém atividades normais e consegue praticar esporte; 1 = sintomas leves sem prejudicar as atividades normais, mas tem dificuldades para realizar exercícios físicos ou correr; 2 = chiadeira ou falta de ar na maior parte do dia, paciente tem dificuldades para executar tarefas diárias; 3 = sintomas graves, paciente não consegue realizar as tarefas ha-

bituais); escore de sintomas noturnos (0 = ausência de asma noturna, paciente dorme a noite inteira; 1 = paciente dorme bem à noite, porém acorda cedo, com tosse, chiadeira, aperto no peito e/ou falta de ar; 2 = paciente acorda duas-três vezes durante a noite, com tosse, chiadeira, aperto no peito e/ou falta de ar; 3 = paciente praticamente não consegue dormir devido a tosse, chiadeira, aperto no peito e/ou falta de ar); uso de β_2 -agonista durante o dia (0 = paciente não usa a “bombinha” ou a usa apenas ocasionalmente, < uma vez por semana; 1 = paciente usa a “bombinha” no máximo uma vez ao dia; 2 = uso regular, duas-três vezes ao dia; 3 = uso regular, > três vezes ao dia); uso de β_2 -agonista durante a noite (0 = paciente não usa a “bombinha” ou a usa apenas ocasionalmente, \leq uma vez por mês; 1 = paciente usa a “bombinha” até uma vez por semana; 2 = uso praticamente regular, duas-três vezes por semana; 3 = uso praticamente regular, > três vezes por semana). Além desses escores, foram também considerados outros critérios para determinação da gravidade da asma, tais como história de internação ou visitas a serviços de emergência, uso de corticóide oral de manutenção, número de cursos de corticóide e gasto mensal de “bombinhas” nos 12 meses antecedentes ao início do estudo.

Os critérios de exclusão do estudo foram: 1) pacientes com asma grave ou moderada e PFE < 60% do previsto, escore de sintomas diurnos ou noturnos > 1 nos últimos 30 dias e/ou uso de corticóide inalatório > 1.000 μ g/d; 2) pacientes com asma instável, necessitando de β_2 inalatório de maneira regular (> três vezes ao dia); 3) história de crise de exacerbação nas últimas quatro semanas; 4) uso de teofilina ou β_2 de longa duração; 5) uso de corticóide oral; 6) história de internação por asma e/ou três ou mais visitas a serviços de emergência nos últimos 12 meses; 7) pacientes com dificuldades de comparecer ao Ambulatório de Pneumologia do Hospital Júlia Kubitschek nos quatro dias estabelecidos para os testes.

Durante a visita inicial, os pacientes foram orientados quanto ao uso correto do ADM e dos espaçadores de pequeno volume (50ml) e *Fisonair*[®] (750ml) (Figura 1). Em seguida, foram agendadas, para cada paciente, quatro visitas ao ambulatório para os testes de inalação, com intervalo de pelo menos dois dias entre cada visita.

Após abstenção do uso de qualquer broncodilatador por, pelo menos, oito horas antes de cada teste e um breve repouso de, pelo menos, dez minutos, determinou-se a frequência cardíaca e realizaram-se três testes de pico de fluxo expiratório, sendo registrado o maior valor obtido. Para maior uniformidade dos dados durante o estudo, todos os testes de PFE foram realizados com um mesmo aparelho (*Mini-Wright Peak Flow Meter*). Todos os pacientes foram submetidos aos quatro testes de inalação, em seqüência aleatória. Antes de cada teste, os pacientes

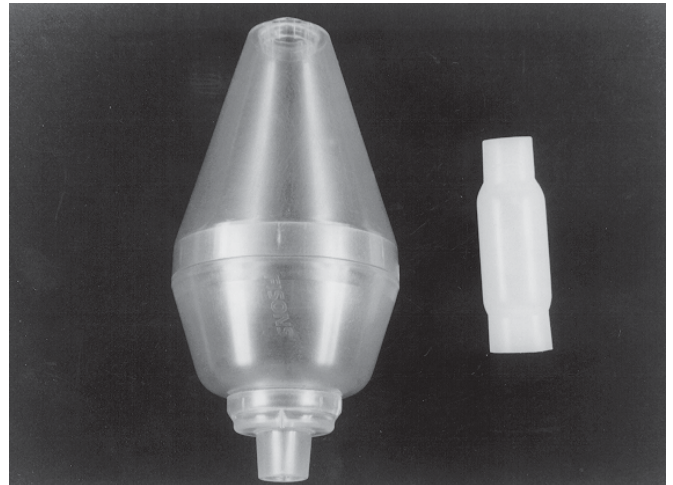


Figura 1 - *Fisonair*[®] (750ml) e o espaçador de pequeno volume (50ml)

eram novamente treinados quanto à técnica de inalação utilizando-se um ADM contendo placebo. Em todos os testes a inalação foi imediata, lenta, até o máximo, e com pausa de dez segundos. Para aumentar a sensibilidade, os testes foram realizados com a dose de 100 μ g de salbutamol (um jato), ou seja, uma dose abaixo do platô na curva dose/resposta^(2,16,17). Antes de cada teste, o ADM de salbutamol (*Aerolin*[®] spray) era acionado por uma ou duas vezes no ar ambiente, para comprovar o seu adequado funcionamento.

O tratamento antiestático consistiu em mergulhar o espaçador em uma solução de água e detergente neutro por dez minutos e deixá-lo secar livremente, sem enxágüe. A diluição da solução de água e detergente não foi padronizada, porque estudo anterior havia demonstrado que a eliminação da carga eletrostática independia do tipo de detergente e da diluição empregada⁽¹¹⁾.

Os quatro testes realizados no presente estudo foram os seguintes:

A) inalação através de ADM posicionado a 4cm da boca bem aberta;

B) inalação através de ADM acoplado a espaçador de pequeno volume (50ml) sem tratamento antiestático prévio;

C) inalação através de ADM acoplado a espaçador de pequeno volume (50ml) com tratamento antiestático prévio;

D) inalação através de ADM acoplado a espaçador de grande volume (750ml), *Fisonair*[®], com tratamento antiestático prévio.

Todos os testes foram administrados e acompanhados pelos investigadores, que também foram responsáveis pelo tratamento antiestático dos espaçadores.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FHEMIG e todos os pacientes assinaram o “Termo de consentimento pós-informado”.

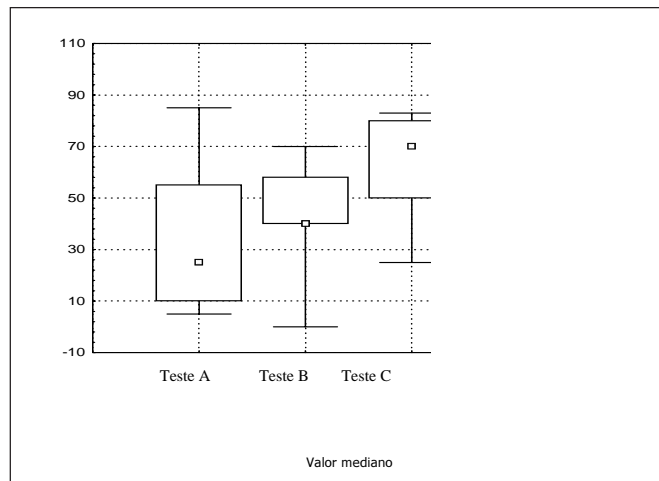


Figura 2 – Variação absoluta do PFE (l/min) após os quatro testes: A – inalação através de ADM posicionado a 4cm da boca bem aberta; B – inalação através de ADM acoplado a espaçador de pequeno volume (50ml) sem tratamento antiestático prévio; C – inalação através de ADM acoplado a espaçador de pequeno volume (50ml) com tratamento antiestático prévio; D – inalação através de ADM acoplado a espaçador de grande volume (750ml), Fisonair®, com tratamento antiestático prévio.

Parâmetros de resposta: O principal parâmetro do estudo foi a resposta broncodilatadora do salbutamol 15 minutos após cada teste, avaliada através dos três seguintes métodos:

1) variação absoluta do PFE em l/min (Δ PFE l/min) = PFE l/min pós-BD – PFE l/min pré-BD;

2) variação do PFE em relação ao basal (Δ PFE % basal) = [(PFE l/min pós-BD – PFE l/min pré-BD) ÷ PFE l/min pré-BD] x 100;

3) variação do PFE em relação ao previsto (Δ PFE % previsto) = [(PFE l/min pós-BD ÷ PFE l/min previsto) x 100] – [(PFE l/min pré-BD ÷ PFE l/min previsto) x 100].

O parâmetro secundário foi a variação da frequência cardíaca em relação à basal 15 minutos após a inalação, método este também indicativo de maior ou menor efeito sistêmico do salbutamol.

Análise estatística: Para a comparação das variáveis, foram feitos testes estatísticos não-paramétricos, por serem estes mais adequados ao tamanho da amostra. Usaram-se o teste de Wilcoxon para comparações em um mesmo teste inalatório e o teste de Friedman e comparações múltiplas para a comparação global dos quatro testes.

RESULTADOS

Todos os 11 pacientes selecionados completaram os quatro testes de inalação. Os pacientes tinham idade

TABELA 1
Características demográficas dos 11 pacientes portadores de asma leve a moderada

Característica	Resultados
Idade (anos)	34 (18-48)*
Altura (cm)	168 (150-193)*
Tempo de doença (anos)	11 (2-28)*
Sexo (M/F)	6/5
Tabagismo (N/S)	9/2
Sintomas diurnos (N/S)	6/5
Sintomas noturnos (N/S)	8/3
PFE basal (l/min)	420 (330-550)*
PFE basal (% previsto)	87 (69-112)*
PFE previsto (l/min)	527 (372-677)*
VEF ₁ basal (l)	2,58 (1,90-4,80)**†
VEF ₁ basal (% previsto)	81,7 (64,8-106)**†

* Mediana (mín.-máx.). † nove pacientes.

M = Masculino; F = Feminino; N = Não; S = Sim.

TABELA 2
Mediana de variação do PFE após os quatro testes

Varição do PFE (mediana)	Teste A	Teste B	Teste C	Teste D
Δ absoluta (l/min)	25,0	40,0	70,0*	60,0*
Δ % basal	7,6	11,0	15,0*	13,3*
Δ % previsto	6,0	8,7	12,7*	10,7*

* p < 0,01 em relação aos testes A e B.

mediana de 34 anos (18-48), seis pacientes eram assintomáticos e apenas três apresentavam escore 1 de sintomas noturnos. O PFE basal mediano foi de 420l/min (330-550) e de 87% (69-112) em relação ao previsto. O VEF₁ basal mediano de nove pacientes foi de 2,58l (1,90-4,80) e de 81,7% (64,8-106) em relação ao previsto. Os valores basais medianos do PFE dos testes A, B, C e D foram, respectivamente, de 420, 421, 400 e 405l/min (ns). Esses dados confirmam que o grupo era formado de pacientes com asma estável leve a moderada. As características demográficas do grupo são demonstradas na Tabela 1.

Após a inalação de 100µg de salbutamol, houve aumento significativo do PFE nos quatro testes realizados (p < 0,01). A Figura 2 mostra a variação absoluta do PFE em l/min após os quatro testes. Os resultados dos testes C e D foram significativamente superiores aos dos testes A e B (p < 0,01), mas sem diferença entre si. A mediana (mín.-máx.) de variação absoluta do PFE foi de 25 (5-85), 40 (0-70), 70 (25-83) e 60 (15-90) l/min para os testes A, B, C e D, respectivamente. A Tabela 2 mostra a mediana de variação do PFE em relação aos três métodos. Compara-

ções múltiplas registraram diferenças significativas nos três métodos, confirmando a superioridade dos resultados dos testes C e D em relação aos dos testes A e B ($p < 0,01$). Essas mesmas comparações múltiplas demonstraram equivalência entre os resultados dos testes A e B, assim como entre os dos testes C e D. Não houve diferença significativa na frequência cardíaca dos pacientes antes e depois de cada um dos testes (dados não discriminados em tabela).

DISCUSSÃO

Os aerossóis dosimetrados liberam partículas altamente carregadas, que são atraídas para as paredes dos espaçadores de plástico em decorrência da estática. A eliminação dessa carga eletrostática pode resultar em maior disponibilidade de partículas respiráveis dentro da câmara, maior deposição pulmonar e maior efeito antiasmático das drogas inaladas. O efeito broncodilatador de 100 μ g de salbutamol foi igualmente superior quando se acoplaram ao ADM espaçadores tanto de pequeno (50ml) quanto de grande volume (750ml) com tratamento antiestático prévio. Isso sugere que a eliminação da carga eletrostática possa ser fator mais importante do que o tamanho e o volume do espaçador utilizado. A resposta broncodilatadora, avaliada através dos três métodos descritos, foi significativamente superior nos testes em que se empregaram espaçadores antiestáticos do que naqueles realizados sem espaçador algum (boca aberta) ou com espaçador de pequeno volume sem tratamento antiestático prévio. Conforme demonstrado pela mediana de variação absoluta do PFE, após eliminação da carga eletrostática do espaçador pequeno, o efeito broncodilatador de 100 μ g de salbutamol foi, respectivamente, 180% e 75% superior ao verificado nos testes de inalação com boca aberta e com espaçador de pequeno volume sem tratamento antiestático prévio. Os valores basais semelhantes de PFE antes de cada teste, a utilização de um único aparelho de pico de fluxo expiratório e a resposta broncodilatadora com a dose de 100 μ g de salbutamol corroboram os nossos achados e reforçam que as diferenças entre os valores obtidos são reais e não simples variações espontâneas do fluxo aéreo em pacientes asmáticos ou variações entre aparelhos de pico de fluxo expiratório.

É preciso considerar algumas limitações do nosso estudo. O principal parâmetro de resposta, a variação do PFE, embora seja método rotineiro e reproduzível, é sabidamente menos sensível que outros parâmetros espirométricos como o VEF₁ ou o FEF_{25-75%}. Ressalte-se, entretanto, que, se com esse método já foi possível demonstrar a superioridade dos resultados dos testes C e D em relação aos dos testes A e B, as diferenças entre eles poderiam ter sido inclusive maiores se tivéssemos utilizado métodos mais sensíveis de resposta.

Os estudos farmacocinéticos atuais permitem determinar, com precisão, a deposição pulmonar de salbutamol, através da concentração plasmática e da excreção urinária da droga, entre 0-30 minutos após a inalação⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Esses estudos demonstram que o pico plasmático e a excreção urinária da droga nesse período são decorrentes da fração inalada que é depositada no pulmão e absorvida via pulmonar. O pico plasmático da droga que é depositada na orofaringe, e a seguir deglutida, acontece mais tardiamente. Os estudos farmacocinéticos teriam sido, portanto, métodos mais sensíveis para determinar o grau de deposição pulmonar após os quatro testes.

Embora os efeitos sistêmicos dos β_2 -agonistas administrados por via inalatória decorram também da fração que é depositada no pulmão e absorvida, não conseguimos demonstrar diferenças entre as variações de frequência cardíaca após os quatro testes, o que provavelmente decorreu da dose de 100 μ g utilizada no estudo, ou seja, abaixo do platô na curva dose/resposta sistêmica.

Finalmente, é preciso considerar que os pacientes estudados eram portadores de asma estável leve a moderada e tinham boa técnica de inalação. Os resultados aqui encontrados não podem, portanto, ser extrapolados para pacientes com asma grave e maior grau de obstrução de fluxo aéreo. Pacientes que não conseguem coordenar e sincronizar bem as manobras "mão-pulmão", durante a inalação com o ADM, muito provavelmente se beneficiam mais com os espaçadores valvulados e de grande volume.

Podemos concluir que o procedimento de lavar um espaçador de plástico com solução de água e detergente, deixando-o secar sem enxágüe, constitui medida bastante simples e prática para eliminar sua carga eletrostática. Além disso, a eliminação da carga eletrostática não parece depender do tipo de detergente nem da concentração da solução, o que torna o método ainda mais prático e simples de ser empregado⁽¹¹⁾.

Após o tratamento antiestático de espaçadores de pequeno ou de grande volume, o efeito broncodilatador de 100 μ g de salbutamol é equivalente entre pacientes com asma leve a moderada e boa técnica de inalação. O efeito broncodilatador do salbutamol inalado através de espaçador de pequeno volume tratado com solução antiestática foi 75% maior do que o obtido com espaçador de mesmo volume sem tratamento antiestático prévio e foi 180% superior quando comparado com o verificado na inalação feita com a boca aberta. Nossos achados contrastam com estudo semelhante, no qual o efeito broncodilatador do salbutamol inalado através do *Fisonair*[®] foi superior em 21% quando comparado com o do administrado através de espaçador *Jet* de pequeno volume⁽²¹⁾. Nesse estudo, entretanto, a eliminação da carga eletrostática foi conduzida através da simples administração de três jatos do aerossol na câmara, antes da inalação. É provável que o

tratamento antiestático empregado no nosso estudo tenha sido mais eficaz; além disso, os diferentes espaçadores empregados poderiam também explicar os diferentes resultados.

O presente estudo sugere que o tratamento antiestático de um espaçador de pequeno volume com solução de água e detergente é capaz de aumentar o efeito antiastmático das drogas inaladas através do ADM. Tal fato pode ter relevância ainda maior nos casos de asma tratada com corticóide inalatório.

REFERÊNCIAS

1. Lipworth BJ. Pharmacokinetics of inhaled drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:697-705.
2. Pawels R, Newman S, Borgstrom L. Airway deposition and airway effects of antiasthma drugs delivered from metered-dose inhalers. *Eur Respir J* 1997;10:2127-2138.
3. Pereira LFF. Como administrar drogas por via inalatória na asma. *J Pneumol* 1998;24:133-144.
4. Newman ST, Morén F, Pavia D, Little F, Clarke SW. Deposition of pressurized suspension aerosols inhaled through extension devices. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:317-320.
5. Toogood JH, Baskerville J, Jennings B, Lefcoe NM, Johansson S-A. Use of spacers to facilitate inhaled corticosteroid treatment of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:723-739.
6. O'Callaghan C, Cant M, Robertson C. Delivery of beclomethasone dipropionate from a spacer device: what dose is available for inhalation? *Thorax* 1994;49:961-964.
7. Wildhaber JH, Devadason SG, Eber E, Hayden MJ, Everard ML, Summers QA, et al. Effect of electrostatic charge, flow, delay and multiple actuations on the in vitro delivery of salbutamol from different small volume spacers for infants. *Thorax* 1996;51:985-988.
8. Clark DJ, Lipworth BJ. Effect of multiple actuations, delayed inhalation and antistatic treatment on the lung bioavailability of salbutamol via spacer device. *Thorax* 1996;51:981-984.
9. Lipworth BJ, Clark DJ. Lung delivery of salbutamol by dry powder inhaler (turbuhaler) and small volume antistatic metal spacer (Airomir CFC-free MDI plus nebulizer). *Eur Respir J* 1997;10:1820-1823.
10. O'Callaghan C, Lynch J, Cant M, Robertson C. Improvement in sodium cromoglycate delivery from a spacer device by use of an antistatic lining, immediate inhalation, and avoiding multiple actuations of drug. *Thorax* 1993;48:603-606.
11. Pierart F, Devadason SG, Wildhaber JH, Le Souef PN. Minimizing electrostatic charge on a plastic spacer by use of ionic detergent. *Eur Respir J* 1997;10(Suppl):220s.
12. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. I Consenso Brasileiro sobre Espirometria. *J Pneumol* 1996;22:105-164.
13. Dekker FW, Schrier AC, Sterk PJ, Dijkman JH. Validity of peak expiratory flow measurement in assessing reversibility of airflow obstruction. *Thorax* 1992;47:162-166.
14. Quanjer PH, Lebowitz MD, Gregg I, Miller MR, Pedersen OF. Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a working party of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1997;10(Suppl):2s-8s.
15. Expert Panel Report II. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Institutes of Health 1997;97:1-137.
16. Löfdahl CG, Anderson L, Carlsson LG, et al. Lower nominal dose required of inhaled salbutamol via Turbuhaler® compared with pressurized metered-dose inhaler, for the same bronchodilating effect. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:A219.
17. Kunkel G, Metzner P, Vimkaes C, O'Keefe EO. Comparison of the bronchodilating effect of salbutamol delivered by a novel multiple dose dry powder inhaler or a conventional metered-dose inhaler. *Eur Respir J* 1999;14:61s.
18. Chrystyn H, Corlett AS, Tomlinson HS. Further validation on the use of urinary salbutamol excretion to evaluate the relative bioavailability of salbutamol to the lung following inhalation. *Thorax* 1997;52 (Suppl): A82.
19. Silkstone VL, Corlett AS, Chrystyn H. The relative lung bioavailability of salbutamol following administration by metered-dose inhaler and nebulizer. *Thorax* 1997;52(Suppl):A82.
20. Hindle M, Newton DAG, Chrystyn H. Investigations of an optimal inhaler technique with the use of urinary salbutamol excretion as a measure of relative bioavailability to the lung. *Thorax* 1993;48:607-610.
21. Santos MACS, Pereira CAC. Efeito broncodilatador através das câmaras de suspensão "Jet" e "Fisonair". *J Pneumol* 1997;23:137-140.