

Aerossolterapia nas doenças respiratórias em equinos

Aerosol therapy of equine respiratory disorders

Miriam Bastos da SILVA¹; Didier H. DUVIDIER¹; Dominique VOTION¹; Tatiana ART¹; Pierre LEKEUX¹

CORRESPONDÊNCIA PARA:
Miriam Bastos da Silva
Université de Liège, Faculté de
Médecine Vétérinaire
Service de Physiologie
Bât. B42, Sart Tilman
B-4000 Liège, Belgique - Bélgica
e-mail: pierre.lekeux@ulg.ac.be /
Miriam.BastosDaSilva@ulg.ac.be /
ddidier@ulg.ac.be /
Dominique.Votion@ulg.ac.be /
Tatiana.Art@ulg.ac.be

1- Université de Liège, Faculté de
Médecine Vétérinaire, Service de
Physiologie, Bât. B41, Sart Tilman,
B-4000 Liège, Belgique

RESUMO

Affecções respiratórias na espécie equina são frequentemente implicadas como uma das causas de fraco desempenho esportivo. A maior frequência ocorre nas doenças do sistema respiratório inferior, como a doença pulmonar crônica obstrutiva (COPD), doenças inflamatórias das vias aéreas e hemorragia pulmonar induzida pelo exercício (HPIE). Classicamente, os tratamentos dessas enfermidades incluem as drogas de administração sistêmica, porém, a aerossolterapia é hoje conhecida por ser especificamente um dos melhores tratamentos dessas doenças. A finalidade deste trabalho é de descrever o equipamento e as drogas normalmente utilizadas na aerossolterapia em equinos.

UNITERMOS: Aerossolterapia; Equinos; Affecções respiratórias.

INTRODUÇÃO

Aerossolterapia ou inalação de uma substância medicamentosa é um método de administração direta, apropriado no tratamento das doenças do sistema respiratório. Como as drogas são depositadas diretamente no trato respiratório, a aerossolterapia permite uma dosagem menor, além de ter rápida ação e diminuir a incidência de efeitos colaterais da toxicidade sistêmica. O aerossol contém as micropartículas de medicamento que, em relação ao seu estado físico, ou seja, líquido, gás ou sólido, podem ser produzidas através de um nebulizador, de um dosador de aerossol (*metered-dose inhaler* – MDI) ou de um inalador de partículas secas.

Deposição de partículas no aparelho respiratório

Primariamente, a deposição das partículas de aerossol terapêutico nas vias respiratórias é determinada através de diferentes tamanhos das partículas, sendo mais profunda caso essas partículas tenham tamanho reduzido. A função de filtração das fossas nasais assegura a absorção das partículas de 5 a 10 μm no sistema respiratório superior, enquanto 90% das partículas menores que 0,5 μm são eliminadas segundo informações de Clarke; Pavia²⁰. A maior parte do conteúdo do aerossol é depositada nos alvéolos, caso o tamanho das partículas seja menor que 2 μm ⁶⁶.

Dois mecanismos físicos principais induzem a deposição dos aerossóis no aparelho respiratório: impactação inerte e sedimentação, descritos por Brain; Valberg¹⁴ (Fig. 1). A impactação inerte é um fenômeno produzido quando uma partícula possui uma energia cinética superior à imposição da força do fluxo aéreo. Por inércia, essas partículas vão penetrar na parede das vias respiratórias. A impactação ocorrerá inicialmente nas curvas e bifurcações das vias

aéreas, onde o fluxo inspiratório é relativamente mais turbulento. A importância da impactação aumenta em função do diâmetro das partículas, sendo que as maiores impactar-se-ão na orofaringe.

A sedimentação corresponde à deposição das partículas maiores, capazes de penetrar na parte periférica do trato respiratório. As partículas do tamanho de 1 a 5 μm são submetidas ao movimento de descida, até que sejam depositadas nas paredes das vias respiratórias. A penetração dessas partículas é favorecida pelo fluxo respiratório fraco provocado pela inspiração lenta e profunda. Isso ocorrerá principalmente nas vias aéreas mais profundas, onde o fluxo de ar é fraco e laminar. A sedimentação dessas partículas dependerá igualmente do tempo da pausa respiratória no fim da inspiração, permitindo o aumento do tempo necessário à deposição das partículas nas paredes dos brônquios.

Outros mecanismos de deposição são devidos à difusão (movimentos brownianos), forças elétricas e intercepção, porém a sua importância é provavelmente de pequena relevância para os aerossóis terapêuticos.

O diâmetro e a deposição das partículas de aerossol são influenciados pelas propriedades do próprio aerossol: viscosidade, densidade, pressão superficial da solução nebulizada e crescimento higroscópico⁵¹, assim como do paciente: anatomia fisiopatológica e modelo respiratório, segundo Pavia et al.⁵⁵ e Timsina et al.⁶⁹. A validação da cintigrafia em grandes animais tem proporcionado melhor compreensão na deposição de pequenas partículas nos seus pulmões, segundo Votion et al.⁷⁵. Esses autores demonstraram, através do emprego desse método, que a deposição de partículas na área pulmonar em equinos é menor do que no homem. Contudo, em bovinos essa deposição é diferente da espécie equina, por causa das propriedades morfológicas e funcionais, como afirmaram Coghe et al.²⁴

Qualidade mínima requerida das drogas na aerossolterapia

Nem todas as drogas normalmente conhecidas no tratamento sistêmico podem ser utilizadas na inalação. De fato, vários fatores físicos e químicos influenciam na ação de um aerossol, como por exemplo a viscosidade e a tonicidade. Geralmente, a solução aerossolizada deve ser isotônica. Alguns autores como Mann et al.⁴⁶ demonstraram que um nebulizador hipotônico ipratrópio bromato causa broncoconstrição e que a reformulação com a solução isotônica pode impedir esse risco. Certos componentes da solução de aerossol podem causar broncoconstrição, como, por exemplo, benzalcônio EDTA, clorbutol, ácido edético e metabissulfito, que não deveriam ser incluídos nos aerossois^{8,78}.

Tipos de procedimentos na inalação

A aerossolterapia é normalmente produzida pela atomização de um líquido, com o emprego de ar comprimido (nebulização pneumática) ou vibração de um quartzo piezelétrico (nebulização ultra-sônica). Os aerossois podem ser administrados pelo uso de um dosador de aerossol (MDI) ou através de um inalador de partículas secas (dry powder inhalers – DPI) Genicot et al.³⁷ Embora todos esses sistemas produzam partículas respiráveis, existe uma grande variação na eficiência de acesso das drogas nos pulmões, dependendo da combinação de compressores e nebulizadores⁷⁴. Além disso, cada sistema de transporte e cada combinação de drogas tem uma característica única de deposição, que deverá ser estudada individualmente. Observa-se também que o material poderá ser contaminado com bactérias ou fungos. Por esse motivo, a desinfecção do equipamento (cúpulas, conectores e máscaras faciais) é muito importante.

1) Nebulizador pneumático

A nebulização pneumática (Fig. 2) possui um potente compressor de ar (no mínimo 6 bar) que gera um fluxo de ar ligado ao medicamento líquido para produzir o aerossol. Através da alteração de relação do fluxo gasoso, o tamanho das partículas de aerossol e também sua distribuição pulmonar podem variar. A principal desvantagem deste tipo de nebulizador é o barulho produzido pelo compressor. A geração de um aerossol com diâmetro menor que 5 µm requer um mínimo de fluxo de ar de 6 a 8 l/min^{22,23}.

Os nebulizadores pneumáticos disponíveis comercialmente em medicina humana são baratos e de fácil utilização. Infelizmente, o baixo fluxo de ar e relativamente a baixa pressão tornam esses aparelhos inapropriados para a espécie eqüina. Por esse motivo, um outro aparelho do mesmo tipo foi criado especialmente para cavalos. A eficiência desse novo tipo de aparelho, cujo aerossol deposita seu conteúdo diretamente nos pulmões desses animais, foi demonstrada por Votion et al.⁷⁵.

2) Nebulizadores Ultra-sônicos

Nos nebulizadores ultra-sônicos (Fig. 3), o aerossol é produzido através da vibração do cristal piezelétrico, que emite ondas ultra-sônicas. Esses dispositivos podem produzir maior concentração de aerossol e, segundo Raabe⁵⁷, são relativamente silenciosos. Entretanto, o seu uso é limitado, devido ao seu maior consumo de aerossol e à sua fragilidade. Além disso, o aerossol é produzido com partículas de maior diâmetro, gerando um grande fluxo de ar, melhor que o do nebulizador pneumático³⁴. O efeito da administra-

ção medicamentosa tem sido demonstrado com esse tipo de nebulizador para cavalos que sofrem de DPOC^{60,65} e nos pôneis que são acometidos de obstrução do aparelho respiratório¹⁵.

3) Dosadores de aerossol (MDI)

Chamados de “metered-dose inhaler” (MDI), apresentam-se na forma de um reservatório (Fig. 4). Esses aparelhos mantêm sob pressão o medicamento em suspensão dentro de um solvente volátil, geralmente o clorofluorcarbonato (CFC), que em grandes doses pode sensibilizar o miocárdio, devido à presença das catecolaminas circulantes, provocando assim arritmias ventriculares. Os dosadores de aerossol geram pequenas gotas constituídas de uma fase sólida (partículas do medicamento) em suspensão dentro do solvente. Isso demanda a agitação do reservatório antes da utilização, a fim de obter uma mistura homogênea. A taxa de deposição foi aperfeiçoada graças à utilização das câmaras de expansão (“spacer”), permitindo a diminuição da velocidade de propulsão do aerossol, tendo como consequência direta a redução do impacto orofaríngeo⁷³. Assim, sendo mantido o aerossol na câmara de expansão, o paciente pode inalá-lo sem precisar sincronizar sua inspiração com a liberação manual do medicamento⁷⁵.

A adaptação da inalação por meio do dosador de aerossol na espécie eqüina é efetuada por dois sistemas distintos: o primeiro requer a utilização de uma máscara facial, onde a câmara de expansão e o dosador de aerossol são adaptados, e foi demonstrado no Canadá por autores como Hoffman et al.⁴⁰, Tesarowski et al.⁶⁸, Derksen²⁸. O segundo sistema evita o uso da máscara e consiste de uma câmara de expansão (“spacer”), onde o aparelho e a câmara do MDI são acionados (Fig. 4)^{28,29}. Sua forma adapta-se em uma das narinas. O aparelho indica a inspiração e a exalação do cavalo e permite a sincronização entre o uso manual das drogas e a respiração.

4) Inalador de partículas secas (DPI)

Em medicina humana, os inaladores de partículas secas são fruto de observações das desvantagens dos outros métodos de inalação e da vontade de minimizá-los. Os inaladores de partículas secas (Fig. 5) são aparelhos de ativação respiratória, destinados a gerar o aerossol quando o fluxo inspiratório do paciente cruza o aparelho que contém o medicamento. O fluxo de ar pode ser muito maior na desagregação dessas partículas secas. No entanto, o paciente inspira o medicamento requerido na sincronização entre a liberação manual da droga e a sua inspiração⁶⁹.

Existem dois tipos essenciais de DPI: o primeiro utiliza agentes que preenchem uma cápsula de gelatina, o segundo possui um reservatório que pode ser usado na base de múltiplas doses⁴.

A aerossolização das partículas secas ocorre quando o fluxo inspiratório do paciente através do inalador mantém a substância ativa na forma de pó micronizado. A micronização é um procedimento que ocorre quando o tamanho das partículas não ultrapassa 6 µm e favorece a deposição periférica. Além disso, ela permite que a substância ativa saia do inalador e, uma vez liberada no sistema respiratório, siga o fluxo aéreo³².

A separação da substância ativa ocorre graças ao turbilhão de ar criado pelo fluxo inspiratório dentro do inalador. A dispersão das partículas secas no aerossol é dependente da turbu-

lência do ar criado dentro do inalador em relação ao fluxo aéreo absoluto. Entretanto, para cada modelo de inalador, a turbulência é proporcional ao fluxo inspiratório⁵⁹. O aumento máximo do fluxo respiratório que o paciente poderá receber quando ele inala é inversamente proporcional à resistência específica desse inalador³³. A maioria dos DPIs requer uma relação de fluxo inspiratório de 60 l/min para poder desagregar as partículas secas com eficiência. Por esse motivo, foi criada uma adaptação do DPI para os cavalos, que necessitam da máscara facial sem entrada de ar³².

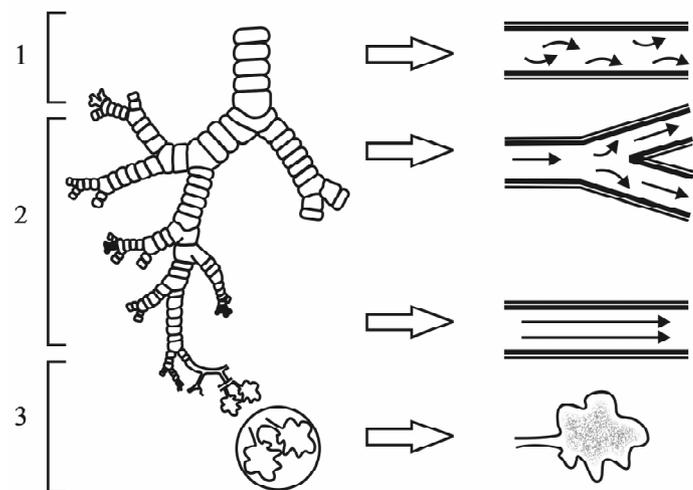


Figura 1

Os três principais tipos de deposição de partículas do sistema respiratório. 1: impactação; 2: sedimentação; 3: difusão.

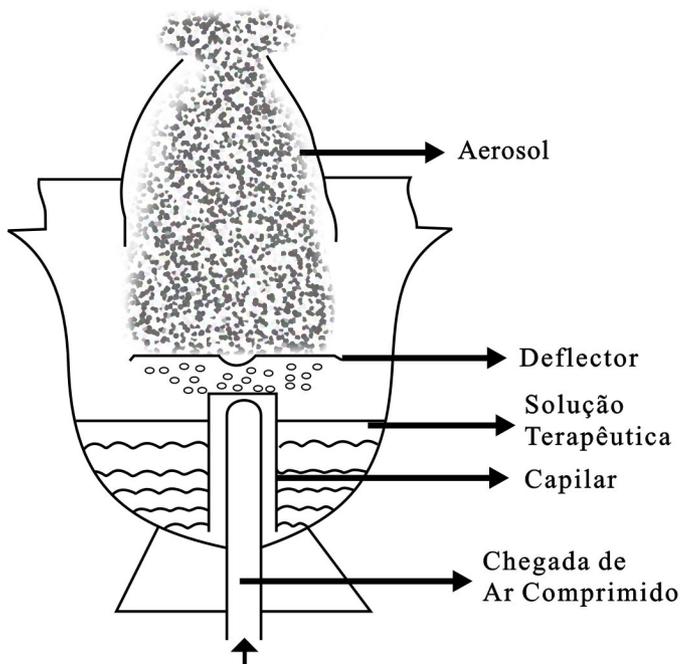


Figura 2

Representação esquemática da cúpula de nebulização pneumática.

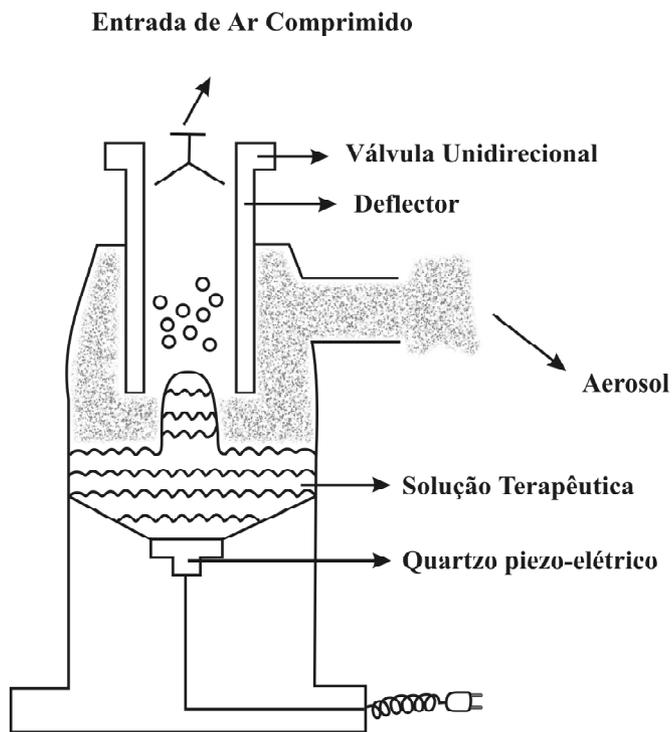


Figura 3

Representação esquemática do princípio da nebulização ultra-sônica.

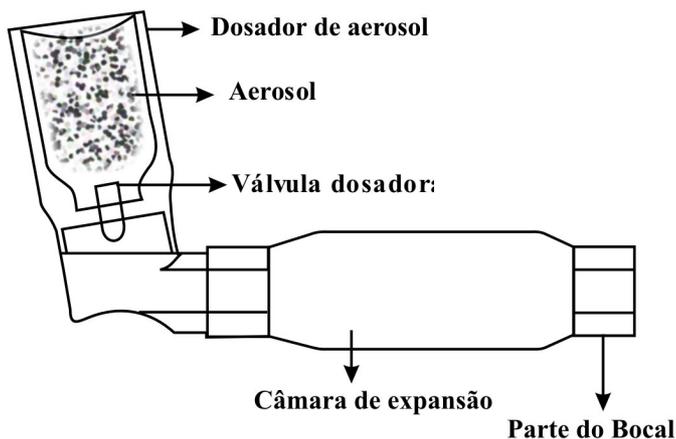


Figura 4

Representação esquemática do dosador de aerosol conectado a uma das câmaras de expansão

Abordagem terapêutica das doenças respiratórias

Os medicamentos terapêuticos empregados em medicina humana continuam a ser indicados em equínos com problemas respiratórios agudos de recuperação rápida. A medicação normalmente utilizada pode ser classificada em relação a sua própria ação no sistema respiratório:

- 1) Broncodilatadores (β_2 agonistas, anticolinérgicos, derivados das xantinas);

- 2) Estabilizadores das células mastócitas;
- 3) Substâncias antiinflamatórias (esteroidais e não-esteroidais);
- 4) Drogas de ação nos espaços mucociliares;
- 5) Antibióticos.

Na Tab. 1 encontram-se a classificação e os objetivos das drogas que são utilizadas em inalação nos cavalos. Existem outras substâncias que são utilizadas no aerossol em medicina humana, mas elas ainda não foram utilizadas em eqüinos e são administradas somente por via sistêmica. Elas serão apresentadas no final deste trabalho.

1) Broncodilatadores

1.1) β_2 Agonistas

Essas substâncias têm uma ação de ligação dos adrenorreceptores na superfície das células dos músculos lisos, induzindo-os a um relaxamento. Podem exercer um papel no controle do transporte do muco da via aérea dos pacientes que sofrem de doença obstrutiva dos pulmões. Alguns estudos demonstraram o efeito dos β_2 agonistas nos espaços mucociliares nos eqüinos e em medicina humana^{3,55,72}. A utilização mais importante dos β_2 agonistas é de induzir ou de manter a broncodilatação em eqüinos afetados com DPOC e nas doenças inflamatórias das vias aéreas inferiores.

Nos pôneis com DPOC, a aerosolterapia com pirbuterol é cumulativa em doses de 2.400 – 3.200 μg , além de produzir transpiração, tremores e excitação²⁶, entretanto, a dose de 800 μg causa efeito final de broncodilatação durante 30 min com um mínimo de efeito colateral. Outro estudo foi realizado por Derksen et al.²⁹ em cavalos com DPOC, no qual se chegou à conclusão de que o pirbuterol pode ser inalado por via MDI, causando broncodilatação com uma dose de 600 $\mu\text{g}/\text{cavalo}$, sem efeitos colaterais. A ação dura aproximadamente uma hora.

1.2) Drogas Anticolinérgicas

Essas substâncias agem como agentes parassimpatolíticos e são inibidoras competitivas da acetilcolina com os receptores

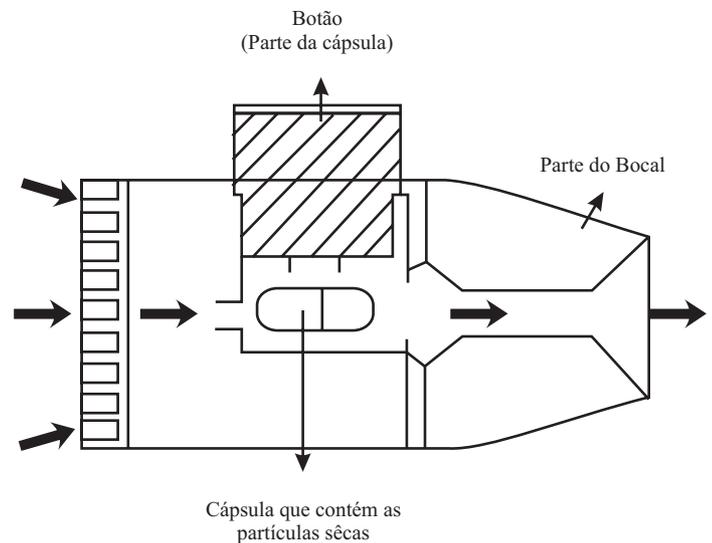


Figura 5

Representação esquemática de um inalador de partículas secas contendo a substância terapêutica na cápsula.

locais^{38,78}. Um componente desta classe de drogas é a atropina. Nos eqüinos, o uso sistêmico da atropina induz ou mantém a estase gastrointestinal³¹, aumentando o risco de cólica, apesar da ação terapêutica ser de curta duração⁵⁶.

A dosagem da atropina de 0,02 mg/kg de peso vivo causa mudanças idênticas nos parâmetros pulmonares, quando é administrada por via sistêmica ou através da inalação, ou seja, causa efeitos colaterais indesejados, como taquicardia, midríase, aumento da viscosidade da secreção bronquial. Por esses motivos, esse medicamento não deve ser prescrito como um agente terapêutico em tratamentos de longa duração⁵². Entretanto, como componente colinérgico, essa substância tem sido identificada nos broncoes-

Tabela 1

Dosagens de aerossol recomendadas em eqüinos.

Classe	Substância	Nome Comercial	Tipo de Aerosol	Dose	Frequência
Anticolinérgicos	Ipratropium bromide	Atrovent	nebulização	2.0-3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$	c 4-6 h
			MDI	90-180 μg	c 4-6 h
			DPI	1200 μg	c 4-6 h
Agonistas β_2	Albuterol		MDI	450-900 μg	c 4-6 h
	Salbutamol		MDI	500-1000 μg	c 4-6 h
	Fenoterol		MDI	1-3 mg	c 4-6 h
	Salmeterol		MDI	210 μg	c 12-24 h
	Clenbuterol	Ventipulmin	nebulização	0.4 mg/kg	c 12 h
Estabilizadores de células mastócitas	Cromoglicato de sodio	Cromovet	nebulização	80 mg	
		Lomudal	nebulization	1 ampola	c 24 h
Esteróides	Budesonida	Pulmicort	MDI	2 ampolas	c 24 h
	Beclometasona	Beconase	MDI	3750 mg	c 12 h
Antibióticos	Ceftiofur	Excenel	nebulização	2 mg/kg	c 12-24 h
Espaço Mucociliar	Acetilcisteína	Lysomucil	nebulização	3 ml/50 kg	
Outros	Furosemida	Dimason	nebulização	0.5-1.5 mg/kg	

c = cada; MDI = Dosadores de aerossol (metered-dose inhaler); DPI = Inalador de partículas secas (Dry powder inhaler).

pasmos observados em equinos com DPOC¹⁶ e é indicada também como um dos tratamentos ideais nesse tipo de doença do sistema respiratório.

O ipratrópio bromato é uma amônia quaternária, derivada da atropina, e virtualmente livre de efeito central quando utilizado na aerossolterapia, graças às suas propriedades químicas que o impedem de atravessar as barreiras das membranas alvéolo-capilares. Quando administrado pelo aerossol, induz a diminuição da relação de absorção nas vias aéreas e a sua concentração sanguínea é muito menor⁵³. Em equinos com DPOC, a nebulização com ipratrópio bromato causa broncodilatação durante 6 horas na dosagem de 2,0 - 3,0 µg/kg de peso vivo⁶⁰. Foi demonstrado que nessa mesma dose a inalação de partículas secas desses agentes melhora a função pulmonar dos cavalos afetados³³.

Essa substância pode ser potencialmente benéfica no tratamento das doenças inflamatórias de pequeno grau das vias aéreas inferiores, desde que algumas evidências que também ocorrem nessa afecção, como a broncoconstrição de causa vagal, possam ser comprovadas⁴⁰. Nesse caso, vários estudos devem ser ainda realizados para confirmar essa suspeita.

1.3) Derivados da Xantina

A teofilina e a aminofilina são conhecidos derivados da xantina. Nos cavalos, esses medicamentos são normalmente administrados pelas vias oral ou parenteral. Em medicina humana, muitos estudos demonstraram a eficácia dessas drogas durante a inalação, mesmo que a broncodilatação seja menor do que a obtida depois da inalação com os β_2 agonistas^{13,25}. Essas substâncias agem nos espaços mucociliares, o que tem sido atribuído ao estímulo do transporte mucoso na via aérea central¹⁹.

Somente 5% dos cavalos afetados com DPOC demonstraram uma resposta eficaz durante a administração intravenosa dos derivados da xantina⁵⁶. Outro estudo determinou a correlação entre a concentração plasmática da teofilina por via intravenosa e seus efeitos na mecânica ventilatória pulmonar nos pôneis com obstrução da via aérea recorrente⁴⁸. Esses autores concluíram que a teofilina é um broncodilatador eficaz numa concentração plasmática de 59 µmol/l. Contudo, doses acima de 84 µmol/l causam efeitos colaterais sistêmicos, ou seja, excitação e taquicardia. A eficácia terapêutica dos derivados da xantina é real para a espécie equina, mas a sua margem terapêutica é menor que nos homens³⁰ e nenhum estudo foi publicado até hoje, nessa espécie, no que concerne à utilização dessa substância no aerossol.

2) Estabilizadores das células mastócitas

Acredita-se que o cromoglicato de sódio inibe a liberação de mediadores químicos nas células mastocitárias do músculo liso bronquial, e também previne o ataque da broncoconstrição¹⁹. O cromoglicato de sódio continua a ser bastante utilizado na profilaxia das doenças respiratórias, sem exercer nenhum efeito direto no músculo liso bronquial, bem como no antagonismo direto contra os mediadores inflamatórios¹. No entanto, além de reduzir o estímulo vagal bronquial aferente, essa droga também pode reduzir o reflexo de broncoconstrição, diminuindo em seguida a hiper-reatividade bronquial não específica⁵⁸.

Vários estudos testaram a ação preventiva da nebulização com o cromoglicato de sódio em cavalos com DPOC. Por exem-

plo, parece que a nebulização dessa droga em uma dose de 80 mg diários em 1 a 4 semanas previne os sinais de DPOC durante 3 semanas depois da exposição inalatória^{21,70}. Contudo, Soma et al.⁶⁵ constataram que a nebulização em cavalos, com uma dose acima de 500 mg de cromoglicato de sódio durante 2 dias consecutivos, antes da sua exposição ao estábulo, não foi suficiente como medida preventiva dessa doença.

3) Substâncias antiinflamatórias

3.1) Corticosteróides

A maioria das informações clínicas a respeito dos efeitos da inalação das drogas antiinflamatórias esteroidais são conhecidas no homem. Nesses pacientes, a inalação com corticosteróides é muito eficaz no controle da asma^{43,50}. De maneira geral, elas inibem a secreção liberada pelas células inflamatórias e reduzem as concentrações dos produtos de origem da metabolização do ácido araquidônico, através da ciclooxigenase (prostaglandinas) e pela lipooxigenase (como as leucotrienas)⁷¹. Foi demonstrado por Barnes⁵ que elas suprimem a inflamação das vias respiratórias, diminuindo a transcrição dos genes que se unem com mediadores inflamatórios e com enzimas, ligados a esses processos. As drogas utilizadas são beclometasona, betametasona, triamcinolona, budesonide, fluticasona e flunisolida, que exercem um efeito tóxico nos pulmões, mas são inativadas pelo fígado quando absorvidas pela parede intestinal⁴⁵.

As pequenas doses prescritas de corticosteróides e a baixa taxa plasmática encontrada após inalação minimizam os efeitos colaterais sistêmicos^{6,18}. No homem, os efeitos colaterais da aerossolterapia com corticosteróides incluem a candidíase orofaríngea, disфонia, tosse e rouquidão. Entretanto, essa incidência foi diminuída devido à utilização do MDI, que reduz a taxa de deposição orofaríngea com o aerossol.

Nos cavalos que sofrem de enfermidade das vias aéreas inferiores, é bem conhecida a melhora dos sinais clínicos que segue a terapia sistêmica com corticosteróides. A inalação de histamina induz a uma hiper-reatividade das vias aéreas, mas a injeção intramuscular de prednisolona durante um período de 3 dias diminui esses efeitos⁴². É possível que a administração sistêmica de corticosteróides cause efeitos colaterais indesejados, tais como supressão adrenal, predisposição para laminite e infecções. Por isso, esses medicamentos não devem ser utilizados com muita frequência e devem ser prescritos em pequenas doses⁹.

Outro estudo demonstrou que a injeção intramuscular de triamcinolona foi eficaz para diminuir a obstrução das vias aéreas em cavalos com DPOC, mas esse efeito não foi significativo para equinos que sofriam de dispnéia, nos quais os sintomas clínicos não foram reversíveis com a aplicação da atropina⁴⁴. Esses autores sugeriram que as lesões pulmonares irreversíveis impedem a cura da obstrução respiratória nos cavalos.

O dipropionato de beclometasona é um esteróide comum utilizado no tratamento dos homens asmáticos¹⁷. Essa droga é disponível para os equinos através da utilização com o MDI, em uma dose administrada de 3.750 µg de peso vivo durante um período de 2 semanas, via aeromáscara. Foi demonstrada no Canadá durante a redução da disfunção respiratória nos cavalos DPOC².

3.2) Drogas antiinflamatórias não-esteroidais

Recentes estudos sugeriram que a inalação de medicamentos antiinflamatórios não-esteroides como nimesulida, indomethacina e ácido acetilsalicílico é eficaz no tratamento dos processos inflamatórios pulmonares, como foi demonstrado na prevenção da broncoconstrição em cobaias¹⁰.

Os sinais clínicos nos eqüinos com DPOC são o resultado da obstrução e inflamação pulmonar²⁷ e o controle dessa resposta inflamatória é o objetivo mais importante da terapia dessa doença, assim como em outras enfermidades respiratórias. Entretanto, a administração do flunixin meglumine inibe a ciclooxigenase em pôneis com DPOC e não modifica o grau de obstrução das vias aéreas, devido à inalação da poeira contida no feno³⁶. Apesar dessa afirmação, nenhum outro estudo foi consagrado à eficácia do aerossol não-esteroidiano em eqüinos.

4) Drogas que agem nos espaços mucociliares

A remoção do muco nas vias aéreas é determinada através de um número de fatores, tais como viscosidade, quantidade de muco e atividade ciliar. Esses processos são influenciados por várias afecções, como as infecções virais e bacterianas nos cavalos, além da DPOC.

As drogas mucocinéticas são usadas nos tratamentos das doenças pulmonares em eqüinos. As drogas mucociliares podem ser divididas em 5 grupos de acordo com os seus mecanismos de ação:

- 4.1) Drogas mucolíticas (água esterilizada, solução salina esterilizada, acetilcisteína, bicarbonato de sódio, glicolpropileno), que diminuem a viscosidade do muco e permitem uma atividade ciliar eficaz;
- 4.2) Drogas de ação sobre a pressão de superfície (glicerol, álcool etílico) que hidratam e emulsificam as secreções respiratórias;
- 4.3) Agentes broncomucotrópicos (expectorantes como a bromexina, iodeto de potássio etc.) que aumentam o volume e diminuem a viscosidade das secreções;
- 4.4) Promotores da ciliatura respiratória (β_2 simpatomiméticos) que aumentam a frequência dos batimentos;
- 4.5) Broncodilatadores (β_2 simpatomiméticos e as bases xantinas), que permitem a dilatação das vias respiratórias obstruídas e melhoram a expectoração da secreção.

Muitas dessas substâncias mucolíticas eficazes atuam na pressão superficial e algumas drogas broncomucotrópicas podem ser aplicadas através da aerossolterapia nos eqüinos³⁰. A ação de alguns desses medicamentos não está bem esclarecida, o que dificulta o entendimento do fraco efeito durante a recuperação clínica dos animais que receberam o aerossol.

5) Antibióticos

A execução da administração em aerossol tem sido sugerida quando a ação oral dos antibióticos não for eficaz. A via inalatória é uma alternativa mais atraente que a via oral, pois, de maneira geral, quando os antibióticos são administrados por via oral, o aumento da concentração plasmática é necessário para se alcançar um efeito máximo nas vias aéreas. Como consequência, a prescrição de grandes doses aumenta o risco de aparecimento de efeitos secundários. Os efeitos secundários potenciais devido à inala-

ção de antibióticos incluem a resistência bacteriana e a seleção progressiva das camadas de resistência. A aerossolterapia com aminoglicosídeos, penicilina de largo espectro ou cefalosporinas tem sido utilizada para o tratamento das infecções pulmonares por *Pseudomonas*⁷¹.

Em cavalos adultos, as pneumonias bacterianas são causadas pelo estresse, que induz uma imunodeficiência transitória, como aquela provocada por uma infecção viral⁶¹. Nos casos de pneumonia em potros, tem sido relatada a eficácia da nebulização com a gentamicina, sulfato de kanamicina e sulfato de polimixina⁷⁷. Para as doenças respiratórias infecciosas em cavalos adultos, alguns veterinários clínicos usam o ceftiofur sódico (Excenel) I para inalação. Esse antibiótico pode ser misturado com etanol antes do uso na aerossolterapia. A sua eficácia clínica tem sido demonstrada nas broncopneumonias em bovinos por Sustronck⁶⁷, mas não em eqüinos. De fato, a eficácia da inalação com antibióticos em cavalos adultos ainda não foi publicada.

Outros agentes

1) Furosemida

Nos homens, a inalação com furosemida é bem conhecida por prevenir a asma induzida pelo esforço físico¹¹ e pela proteção contra a indução com alergênico de reação asmática¹². Em eqüinos, o furosemida é um potente agente natriurético que pode também deprimir a resposta de muitos agonistas no músculo liso e induzir o estímulo nervoso⁸⁰. Essa atenuação da pressão pulmonar vascular tem sido atribuída na diurese induzida pela diminuição no volume do plasma e na redução do retorno venoso. Entretanto, a furosemida pode também favorecer o aumento da produção de prostaglandinas, resultando no aumento da capacidade vascular, assim como na diminuição do retorno venoso para o coração³⁵.

A inalação e a administração intravenosa de furosemida na dose de 1 mg/kg de peso vivo possui um efeito broncodilatador quando dado aos pôneis com obstrução das vias aéreas¹⁵. Da mesma maneira, nos cavalos com DPOC, a administração intravenosa de furosemida causou broncodilatação durante cinco horas. Esse efeito foi provocado graças aos prostanóides⁶². Em cavalos com HPIE, a furosemida tem sido relatada como redutora do volume hemorrágico⁴⁹. Contudo, mais investigações a esse respeito devem ser executadas.

2) Agentes antifúngicos

Apesar dos iodetos e seus derivados terem sido utilizados durante muito tempo e de possuírem ação aparentemente secretolítica, ajudando na expectoração, a sua utilização na espécie eqüina não tem sido criticamente relatada. Essas substâncias broncomucotrópicas ativam a digestão proteolítica do muco presente na entrada das vias respiratórias, o que provoca a diminuição da viscosidade, facilitando a expectoração.

Quando administrados por via sistêmica, esses agentes não possuem efeito antiinflamatório ou broncodilatador. O epitélio respiratório pode ativar o transporte de íons de iodetos dentro do lume das vias aéreas, assim como pode aumentar a digestão proteolítica do muco pelas enzimas presentes em secreção purulenta⁹. O seu modo exato de ação e sua eficácia são desconhecidos. A nebulização pela anfotericina B tem sido utilizada em potros no tratamento da pneumonia fúngica⁶³.

3) *Substâncias antiedificadoras*

Trata-se de uma variedade de drogas utilizadas no tratamento de diversas doenças em medicina humana; por exemplo, antagonistas específicos da histamina, serotonina, leucotrienos, antagonistas do fator de ativação plaquetária (platelet-activating factor-PAF), como o WEB 2086 um triazolodiazepine⁷. No momento, outras drogas antiedificadoras, tais como inibidores da síntese de tromboxane, citoquinas, detergentes e drogas antivirais, têm sido utilizadas em experimentos de diversas espécies animais. Como existem similaridades entre as doenças respiratórias no homem e nos eqüinos, diversos tratamentos relacionados a essas drogas em humanos podem oferecer novas perspectivas na terapia para eqüinos. No entanto, todas as extrapolações de uma espécie a outra devem ser validadas por estudos específicos em cada espécie.

A ribavirina é um agente antiviral que é utilizado em medicina humana, principalmente em crianças com infecções respiratórias, mas infelizmente ainda não foi demonstrada em medicina veterinária. Esse nucleosídeo sintético pode ser comparado à guanosina e à iosina, que normalmente modificam a expressão do mensageiro do ácido ribonucléico e impedem a síntese das proteínas virais⁴⁷.

4) *Associação de agentes terapêuticos*

Em medicina eqüina, a associação dos medicamentos é freqüentemente utilizada pelos clínicos. Essa associação agrupa geralmente três tipos de medicamentos: um broncodilatador, um antibiótico e um corticosteróide. Contudo, nenhum estudo científico demonstrou a vantagem ou desvantagem clínica e terapêutica

dessa associação. A administração combinada de medicamentos pode teoricamente conduzir a efeitos terapêuticos sinérgicos sem aumento dos efeitos secundários de uma ou outra substância. Além disso, a ação dessas substâncias será mais rápida e a duração mais prolongada⁴¹.

CONCLUSÕES

O uso de broncodilatadores através do aerossol poderá tornar-se uma das vias comuns no tratamento das enfermidades respiratórias, como no caso da DPOC. Futuras pesquisas poderão demonstrar quais substâncias serão utilizadas em diversas outras doenças respiratórias.

O entendimento das técnicas de aerossol e das modificações fisiopatológicas nas enfermidades respiratórias facilitará o uso da aerosolterapia pelos clínicos especializados em eqüinos. Com as substâncias testadas, adequar-se-á um método terapêutico mais eficaz no tratamento das enfermidades mais freqüentes das vias respiratórias desses animais.

O uso do aerossol permite que os proprietários ou tratadores continuem a administração do tratamento, sem requerer a presença do veterinário, de modo que o cavalo é beneficiado com o emprego de um método simples e eficaz.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Dr. Eduardo da Costa, pela revisão gramatical e ortográfica e às Sras. M. Leblond e I. Sbai pela assistência técnica.

SUMMARY

Respiratory problems are frequently implicated in horses as a cause of poor sportive performances. The most frequently occurring lower respiratory tract disorders are chronic obstructive pulmonary disease (COPD), inflammatory airway disease and exercise-induced pulmonary haemorrhage (EIPH). Classically, their treatment includes systemic administration of drugs, but aerosol therapy is now known to be a more specific way to treat these disorders. This article describes the equipment and drugs currently available for aerosol therapy in horses.

UNITERMS: Aerosol therapy; Respiratory disorders; Equine.

REFERÊNCIAS

- 1- ALABASTER, V. A.; MOORE, B. A. Drug intervention in asthma: present and future. **Thorax**, v. 48, n. 2, p. 176-182, 1993.
- 2- AMMANN, V. J.; VRINS, A. A.; LAVOIE, J. P. Effects of inhaled beclomethasone dipropionate on respiratory function in horses with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Equine Veterinary Journal**, v. 30, n. 2, p. 152-157, 1998.
- 3- ARANSON, R.; RAU, J. L. The evolution of beta-agonists. **Respiratory Care Clinical North American**, v. 5, n. 4, p. 479-519, 1999.
- 4- ATKINS, P. J.; BARKER, N. P.; MATHISEN, D. The design and development of inhalation drug delivery systems. In: **Pharmaceutical Inhalation Aerosol Technology**, 1.ed. New York: Hickey A. J., Marcel Decker Inc., 1992. p. 155-185.
- 5- BARNES, P. J. Molecular mechanisms of anti-asthma therapy. **Annals of Medicine**, v. 27, n. 3, p. 531-535, 1995.
- 6- BARNES, P. J.; PEDERSEN, S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. **American Revue of Respiratory Disease**, v. 148, n. 3, p. S1-S26, 1993.
- 7- BASTOS DA SILVA, M.; GUSTIN, P.; HERION, F.; RASKINET, R.; DAVID, J.-L.; GOUGNARD, T.; PLOMTEUX, G.; DESMECHT, D.; LEKEUX, P. The effect of intravenous administration of WEB2086 on PAF-induced platelet aggregation in healthy friesien calves. **Veterinary Research Communication**, v. 21, n. 7, p. 521-531, 1997.
- 8- BEASLEY, C. R. W.; RAFFERTY, P.; HOLLGATE, S. T. Bronchoconstrictor properties of preservatives in ipratropium bromide (Atrovent) nebulizer solution. **British of Medicine Journal**, v. 294, n. 6581, p. 1197-1198, 1987.
- 9- BEECH, J. Chronic obstructive pulmonary disease. **Veterinary Clinical North American: Equine Practice**, v. 7, n. 1, p. 79-91, 1991.
- 10- BERTI, F.; ROSSONI, G.; ROBUSCHI, M.; MANDELLI, V. Protective effect of fluroxemide combined with non-steroidal anti-inflammatory drugs administered by inhalation route on guinea-pigs anaphylaxis model. **Drug Research**, v. 45, n. 10, p. 1098-10102, 1995.

- 11- BIANCO, S.; VAGHI, A.; ROBUSHI, M.; PASARGIKLIAN, M. Prevention of exercise-induced bronchoconstriction by inhaled furosemide. **Lancet**, v. 2, n. 8605, p. 252, 1988.
- 12- BIANCO, S.; PIERONI, M. G.; REFINI, R. M.; ROTTOLI, L.; SESTINI, P. Protective effects of inhaled furosemide on allergen-induced early and late asthmatic reactions. **New England Journal Medicine**, v. 321, n. 5, p. 1069, 1989.
- 13- BOHADANA, A. B.; PESLIN, R.; TECULESCU, D.; POLU J. M.; BELVILLE, F.; MASSIN, N. The bronchodilator action of theophylline aerosol in subjects with chronic airflow obstruction. **Bulletin European of Physiopathology Respiratory**, v. 16, n. 1, p. 13-24, 1980.
- 14- BRAIN, J. D.; VALBERG, P. A. Deposition of aerosol in the respiratory tract. **American Revue of Respiratory Disease**, v. 20, n. 3, p. 1325-1367, 1979.
- 15- BROADSTONE, R. V.; ROBINSON, N. E.; GRAY, P. R.; WOODS, P. S. A.; DERKSEN, F. J. Effect of furosemide on ponies with recurrent airway obstruction. **Pulmonary Pharmacology**, v. 4, n. 4, p. 203-208, 1991a.
- 16- BROADSTONE, R. V.; LEBLANC, P. H.; DERKSEN, F. J.; ROBINSON, N. E. In vitro responses of airway smooth muscle from horses with recurrent airway obstruction. **Pulmonary Pharmacology**, v. 4, n. 7, p. 191-202, 1991b.
- 17- CHECK, W. A.; KALINER, M. A. Pharmacology and pharmacokinetics of topical corticosteroid derivative used for asthma therapy. **American Revue of Respiratory Disease**, v. 141, n. 2, Pt 2, p. S44-S51, 1990.
- 18- CLARK, T. J. H. Safety of inhaled corticosteroids. **European Journal of Respiratory Disease**, v. 63S, n. 1, p. 122; 235-42, 1982.
- 19- CLARKE, S. W.; NEWMAN, S. P. Therapeutic aerosols 2 - Drugs available by the inhaled route. **Thorax**, v. 39, n. 1, p. 1-7, 1984.
- 20- CLARKE, S. W.; PAVIA, D. Defense mechanisms and immunology, deposition and clearance. In: **Textbook of Respiratory Medicine**, 1.ed. Nadel, J. A., Philadelphia: W. B. Saunders Co, 1988. p. 313.
- 21- CLARKE, A. F. Practicalities of nebulization. **Equine Veterinary Education**, v. 3, n. 1, p. 45-9, 1991.
- 22- CLAY, M. M.; PAVIA, D.; NEWMAN, S. P.; CLARKE, S. W. Factors influencing the size distribution of aerosols from jet nebulizers. **Thorax**, v. 38, n. 3, p. 755-759, 1983a.
- 23- CLAY, M. M.; PAVIA, D.; NEWMAN, S. P.; LENNARD-JONES, T.; CLARKE, S. W. Assessment of jet nebulizers for lung aerosol therapy. **Lancet**, v. 2, n. 4, p. 592-594, 1983b.
- 24- COGHE, J.; VOTION, D.; LEKEUX, P. Comparison between radioactive aerosol, technegas and krypton for ventilation imaging in healthy calves. **Veterinary Journal**, v. 160, n. 1, p. 25-32, 2000.
- 25- CUSHLEY, M. J.; HOLGATE, S. T. Efficacy of inhaled methyl xanthines as bronchodilators in asthma. **Thorax**, v. 38, n. 3, p. 223, 1983.
- 26- DERKSEN, F. J.; ROBINSON, N. E.; BERNEY, C. E. Aerosol pirbuterol: bronchodilator activity and side effects in ponies with recurrent airway obstruction (heaves). **Equine Veterinary Journal**, v. 24, n. 2, p. 107-112, 1992.
- 27- DERKSEN, F. J. 1993 Chronic obstructive pulmonary disease (heaves) as an inflammatory condition. **Equine Veterinary Journal**, v. 25, n. 2, p. 257-258, 1993.
- 28- DERKSEN, F. J. Use of bronchodilator therapy in the horse. In: 4th Congrès de Médecine et Chirurgie Equine, Geneve. **Proceedings of the Swiss Veterinary**, Geneve: 1995, v. 11-S, p. 106-107.
- 29- DERKSEN, F. J.; OLSZEWSKI, M.; ROBINSON, N. E.; BERNEY, C.; LLOYD, J. W.; HAKALA, J.; MATSON, C.; RUTH, D. Use of a hand-held, metered-dose aerosol delivery device to administer pirbuterol acetate to horses with heaves. **Equine Veterinary Journal**, v. 28, n. 1, p. 306-310, 1996.
- 30- DIXON, P. M. Therapeutics of the respiratory tract. In: **Current Therapy in Equine Medicine**, 3.ed. Philadelphia: Robinson, N. E., W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1992. p. 303-310.
- 31- DUCHARME, G.; FUBINI, S. L. Gastrointestinal complications associated with the use of atropine in horses. **Journal American of Veterinary Medicine Association**, v. 182, n. 3, p. 229-231, 1983.
- 32- DUVIVIER, D. H.; VOTION, D.; VANDENPUT, S.; ART, T.; LEKEUX, P. Technical validation of a face mask adapted for dry powder inhalation in the equine species. **Equine Veterinary Journal**, v. 29, n. 6, p. 471-476, 1997a.
- 33- DUVIVIER, D. H.; VOTION, D.; VANDENPUT, S.; ART, T.; LEKEUX, P. Airway response of horses with COPD to dry powder inhalation of ipratropium bromide. **Veterinary Journal**, v. 154, n. 2, p. 149-153, 1997b.
- 34- FLAMENT, M. P.; LETERME, P.; GAYOT, A. T. Factors influencing nebulizing efficiency. **Drug of Development Industrial Pharmacology**, v. 21, n. 3, p. 2263-2285, 1995.
- 35- GEOR, R. J. Performance-limiting conditions of the lungs. In: **The Horse. Diseases & Clinical Management**, 1.ed., Philadelphia: Kobluk, C. N., Ames, T. R., Geor, R. J., W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1995. p. 263-273.
- 36- GRAY, P. R.; DERKSEN, J.; ROBINSON, N. E.; CARPENTER-DEYO, L. J.; JOHNSON, H. G.; ROTH, R. A. The role of cyclooxygenase products in the acute airway obstruction and airway hyperreactivity of ponies with heaves. **American Revue of Respiratory Disease**, v. 140, n. 2, p. 154-160, 1989.
- 37- GENICOT, B.; VOTION, D.; MUNSTERS, K.; CLOSE, R.; LINDSEY, J. K.; LEKEUX, P. Do liquid particles from equipment suitable for drug inhalation in calves reach the most distal parts of the respiratory tract? **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**, v. 151, p. A61, 1995.
- 38- GROSS, N. J.; SKORODIN, M. S. Anticholinergic, antimuscarinic bronchodilators. **American Revue of Respiratory Disease**, v. 129, n. 5, p. 856-870, 1984.
- 39- HOFFMAN, A. M.; VIEL, L.; TESAROWSKI, D. B. Management of severe obstructive pulmonary disease with inhaled bronchodilator treatment in a horse. **Canadian Veterinary Journal**, v. 34, n. 3, p. 493-495, 1993.
- 40- HOFFMAN, A. M. Inhaled medications and bronchodilator in the horse. **Veterinary Clinical North of American: Equine Practice**, v. 13, n. 3, p. 519-530, 1997.
- 41- KAMADA, A. K. Therapeutic controversies in the treatment of asthma. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 28, p. 904-914, 1994.
- 42- KLEIN, H. -J.; DEEGEN, E. Non-specific airway hyperreactivity in horses and the influence of corticosteroids. In: **Lung Function and Respiratory Diseases in the Horse**, 1.ed. West-Germany: E. Deegen, R. E. Beadle, Hippatrika-Verlagsgesellschaft, Calw, 1985. p. 61-64.
- 43- KÖNIG, P. Inhaled corticosteroids: use and abuse? **Allergy Procedure**, v. 5, n. 2, p. 37-38, 1984.
- 44- LAPOINTE, J. -M.; LAVOIE, J. -P.; VRINS, A. Effects of triamcinolone acetonide on pulmonary function and bronchoalveolar lavage cytologic features in horses with chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Veterinary Research**, v. 54, n. 8, p. 1310-1316, 1993.
- 45- LEKEUX, P. Aerosol therapy in veterinary medicine: is it the future? **Veterinary Journal**, v. 160, n. 1, p. 15-16, 2000.
- 46- MANN, J. S.; HOWARTH, P. H.; HOLGATE, S. T. Bronchoconstriction induced by ipratropium bromide in asthma: relation to hypotonicity. **British of Medicine Journal**, v. 289, p. 469, 1984.
- 47- McBRIDE, J. T. Study design considerations for ribavirin: efficacy studies. **Pediatrics Infectious Diseases Journal**, v. 9, n. 9, p. S74-S78, 1990. Supplement.
- 48- McKIERNAN, B. C.; KORITZ, G. D.; SCOTT, J.; BERNEY, C.; ROBINSON, N. E. Plasma theophylline concentration and lung function in ponies with recurrent obstructive lung disease. **Equine Veterinary Journal**, v. 3, n. 3, p. 194-197, 1992.
- 49- MOORE, B. R. Lower respiratory tract disease. **Veterinary Clinical of North American: Equine Practice**, v. 12, n. 3, p. 457-471, 1996.
- 50- MORRIS, H. G. An update in treatment of asthma with inhaled steroids. **Allergy Procedure**, v. 8, n. 2, p. 85-94, 1987.
- 51- MORROW, P. E. Factors determining hygroscopic aerosol deposition in airways. **Physiology Revue**, v. 66, n. 2, p. 330-376, 1986.
- 52- MURPHY, J. L.; MCPHERSON, E. A.; DIXON, P. M. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD): effects of bronchodilator drugs on normal and affected horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 12, n. 1, p. 10-14, 1980.
- 53- PAKES, G. E.; BROGDEN, R. N.; HEEL, R. C.; SPEIGHT, T. M.; AVERY, G. S. Ipratropium bromide: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in asthma and chronic bronchitis. **Drugs**, v. 20, n. 4, p. 2372-66, 1980.
- 54- PAVIA, D.; THOMSON, M. L.; CLARKE, S. W.; SHANNON, H. S. Effect of lung function and mode of inhalation on penetration of aerosol into the human lung. **Thorax**, v. 32, n. 2, p. 194-197, 1977.
- 55- PAVIA, D.; BATEMAN, J. R. M.; CLARKE, S. W. Deposition and clearance of inhaled particles. **Bulletin European of Physiopathology Respiratory**, v. 16, n. 3, p. 335-366, 1980.
- 56- PEARSON, E. G.; RIEBOLD, T. W. Comparison of bronchodilators in alleviating clinical signs in horses with chronic obstructive pulmonary disease. **Journal American Veterinary of Medicine Association**, v. 194, n. 9, p. 1287-1291, 1989.
- 57- RAABE, O. G. In: **Fine Particles**. New York: Academy Press, 1976. p. 57-110.
- 58- RADERMECKER, M. L'aérosolthérapie. **Revue Médicale de Liège XLII**, v. 42, n. 10, p. 433-436, 1987.

- 59- RICHARDS, R.; SAUNDERS, M. Need for a comparative performance standard for dry powder inhaler. **Thorax**, v. 48, n. 11, p. 1186-1187, 1993.
- 60- ROBINSON, N. E.; DERKSEN, F. J.; BERNEY, C.; GOOSSENS, L. The airway response of horses with recurrent airway obstruction (heaves) to aerosol administration of ipratropium bromide. **Equine Veterinary Journal**, v. 25, n. 5, p. 299-303, 1993.
- 61- ROSE, R. J.; HODGSON, D. R. Lower respiratory tract diseases. In: **Manual of Equine Practice**, 1.ed. Philadelphia: Rose, R. J. and Hodgson, D. R., W. B. Saunders Company, 1993. p. 160-169.
- 62- RUBIE, S.; ROBINSON, N. E.; STOLL, M.; BROADSTONE, R. V.; DERKSEN, F. J. Flunixin meglumine blocks furosemide-induced bronchodilation in horses with chronic obstructive pulmonary disease. **Equine of Veterinary Journal**, v. 25, n. 2, p. 138-142, 1993.
- 63- RUOFF, W. W. Fungal pneumonias in horses. **Procedure of American Association Equine Practice**, v. 34, n. 3, p. 423, 1988.
- 64- SILVERMAN, M. Aerosol therapy in the newborn. **Archives of Diseases Childrens**, v. 65, n. 8, p. 906-908, 1990.
- 65- SOMA, L. R.; BEECH, J.; GERBER, N. H. Effects of cromolyn in horses with chronic obstructive pulmonary disease. **Veterinary Research Communication**, v. 11, n. 4, p. 339-351, 1987.
- 66- STAHLFEN, W.; GEBHART, J.; HEYDER, J. Experimental determination of the regional deposition of aerosol particles in the human respiratory tract. **American Industrial Hygienical Association Journal**, v. 41, n. 6, p. 385-398, 1980.
- 67- SUSTRONCK, B. **Farmakokinetische, experimentele en klinische bijdrage tot de behandeling van bronchopeumonie bij kalveren**. 1995. 150 f. Thèse de doctorat, Faculty of Veterinary Medicine, Gent, Belgium.
- 68- TESAROWSKI, D. B.; VIEL, L.; MCDONELL, W. N.; NEWHOUSE, M. T. The rapid and effective administration of a b2-agonist to horses with heaves using a compact inhalation device and metered-dose inhalers. **Canadian Veterinary Journal**, v. 35, n. 4, p. 170-173, 1994.
- 69- TIMSINA, M. P.; MARTIN, G. P.; MARRIOTT, C.; GANDERTON, D.; YIANNESKIS, M. Drug delivery to the respiratory tract using dry powder inhalers. **International Journal Pharmacology**, v. 101, n. 1, p. 1-113, 1994.
- 70- THOMSON, J. R.; MCPHERSON, E. A. Prophylactic effects of sodium cromoglycate on chronic obstructive pulmonary disease in the horse. **Equine of Veterinary Journal**, v. 13, n. 4, p. 243-246, 1981.
- 71- THOMPSON, D. C. Pharmacology of therapeutic aerosols. In: **Pharmaceutical Inhalation Aerosol Technology**, 2.ed. New York: Hickey, A. J., Marcel Dekker Inc., 1992. p. 29-59.
- 72- TURGUT, K.; SASSE, H. H. L. Influence of clenbuterol on mucociliary transport in healthy horses and horses with chronic obstructive pulmonary disease. **Veterinary Record**, v. 125, n. 3, p. 526-530, 1989.
- 73- VIDGREN, M.; KARKAINEN, A.; KARJALAINEN, P.; NUUTINEN, J.; PARONEN, P. In vitro and in vivo deposition of drug particles inhaled from pressurized aerosol and dry powder inhaler. **Drugs Development Industrial Pharmacology**, v. 14;5, p. 2649-2665, 1988.
- 74- VIEL, L.; TESAROWSKI, D. B. Radioaerosol deposition in equids. In: **40th Annual American Association Equine Practitioners Convention**, Vancouver, 1994. p. 93-94.
- 75- VOTION, D.; GHAFIR, Y.; ART, T.; LEKEUX, P. Aerosol deposition in the equine lungs following ultrasonic versus jet aerosol delivery system. **Equine Veterinary Journal**, v. 29, n. 5, p. 388-393, 1997a.
- 76- VOTION, D.; VANDENPUT, S.; DUVIVIER, D. H.; ART, T.; LEKEUX, P. Analysis of equine scintigraphical lung images. **Veterinary Journal**, v. 153, n. 1, p. 49-61, 1997b.
- 77- WILSON, W. D. Foal Pneumonia. In: **Current Therapy in Equine Medicine**, 1.ed. Philadelphia: N.E. Robinson, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1992. p. 466-473.
- 78- WINDOM, H.; BURGESS, C.; CRANE, J.; BEASLEY, R. The airways effects of inhaled chlorbutol in asthmatic subjects. **Thorax**, v. 3, n. 6, p. 725-727, 1990.
- 79- WITEK, T. J. Anticholinergic broncodilators. **Respiratory Care Clinical of North American**, v. 5, n. 4, p. 521-536, 1999.
- 80- YU, M.; WANG, Z.; ROBINSON, N. E.; DERKSEN, F. J. The inhibitory effect of furosemide on the contractile response of equine trachealis to cholinergic nerve stimulation. **Pulmonary Pharmacology**, v. 5, n. 3, p. 233-238, 1992.

Recebido para publicação: 09/03/2000

Aprovado para publicação: 02/07/2001