

Avaliação do Desempenho de Três Câmaras de Expansão



Evaluation of the Performance of Three Spacers

Sofia ABREU, Luís F. SILVA, Senhorinha TEIXEIRA, Helena C. MARQUES, Nuno RAMALHETE, Henedina ANTUNES
Acta Med Port 2012 Jan-Feb;25(1):4-9

RESUMO

Introdução: Existem vários factores que afectam a distribuição do fármaco nas vias áreas inferiores, onde podemos destacar os factores associados ao próprio dispositivo de inalação. Este trabalho tem como objectivo avaliar o desempenho da libertação de fármaco em três câmaras de expansão, assim como a quantidade de agente activo depositada no seu interior.

Materiais e Métodos: Foi utilizado o Impinger Líquido de vários estágios (MSLI) de modo a avaliar o comportamento das partículas da suspensão Ventilan®HFA acoplado a três câmaras de expansão (Volumatic®, AeroChamber MAX® e NebuChamber®), de acordo com a Farmacopeia Portuguesa. A massa de sulfato de salbutamol recolhida nos diferentes compartimentos do impinger e no corpo da câmara foi determinada por espectrofotometria de modo a determinar a percentagem de massa cumulativa para cada câmara, determinando-se a fracção de partículas finas. Utilizou-se a Análise de Variância simples (One-way ANOVA) com o teste Post-Hoc de Bonferroni para a comparação dos resultados.

Resultados: A deposição do sulfato de salbutamol ocorreu fundamentalmente no corpo das três câmaras, aproximadamente entre 40 a 50 %. Esta deposição é ligeiramente inferior na NebuChamber® (média±desvio-padrão: 43,8 % ± 11,6 %), mas não significativa relativamente à Volumatic® (p=0,351) ou à AeroChamber MAX® (p=0,115). A fracção de partículas finas assume valores de: 28,2 % ± 4,1 %, 29,6 % ± 2,4 % e 30,9 % ± 6,7 % para a Volumatic®, AeroChamber MAX® e NebuChamber®, respectivamente.

Conclusão: As câmaras de expansão estudadas apresentam eficácias semelhantes na veiculação de sulfato de salbutamol aos estágios mais inferiores, não tendo sido encontrada relação entre os resultados e as suas características de volume, forma e material constituinte. Deste modo, a Volumatic® aparenta ser a câmara ideal para um hospital, uma vez que o seu grande volume não constitui uma desvantagem, sendo que o seu preço, inferior relativamente às anteriores, constitui uma vantagem de extrema importância para os hospitais públicos.

ABSTRACT

Introduction: Several aspects are known to influence the drug distribution within the low respiratory tract, with particular emphasis on those related to the inhalation device. The aim of this work was to assess the performance of three spacers in the drug release, and also the quantity of active agent deposited inside these devices.

Materials and Methods: In order to evaluate the behaviour of particles in suspension delivered through the Ventilan®HFA inhaler coupled to three different spacers (Volumatic®, AeroChamber MAX® and NebuChamber®) the Multistage Liquid Impinger (MSLI) was used, according to the Portuguese Pharmacopoeia. The mass of salbutamol sulphate deposited on the different impinger compartments and inside the spacer was determined by spectrophotometry, with the purpose of determining the percentage of cumulative mass for each spacer, and then the fine particle fraction. The results were compared statistically using a one-way analysis of variance (one-way ANOVA) with a Bonferroni post-hoc test.

Results: About 40 to 50% of salbutamol sulphate was found deposited in the body of the three spacers. This deposition was slightly lower for NebuChamber® (average ± standard deviation of 43.8 % ± 11.6 %), in relation to Volumatic® (p=0.351) or AeroChamber MAX® (p=0.115). The fine particle fraction reached values of 28.2 ± 4.1%, 29.6 ± 2.4% and 30.9 ± 6.7% for Volumatic®, AeroChamber MAX® and NebuChamber®, respectively.

Conclusion: The spacers showed to have similar efficiencies in the delivery of salbutamol sulphate in the last stages, and there was no relation between the results and the spacers characteristics such as volume, shape and material. Therefore, Volumatic® appears to be perfect for hospital use, since its big volume does not constitute a disadvantage, and its lower cost, when compared to the remaining two spacers, represents an advantage of utmost importance for public hospitals

INTRODUÇÃO

As doenças alérgicas, em particular a asma, têm vindo a adquirir uma importância cada vez maior nos países desenvolvidos, quer pelo aumento da sua prevalência e morbidade quer pelo seu crescente impacto económico.¹ A prevalência da asma, calculada a partir de dados internacionais até 2005, é mais elevada na população pediátrica, onde atinge cerca de 10%, sendo de 6% na população adulta. Constitui uma causa frequente de internamento

hospitalar e condiciona a actividade normal dos doentes, como por exemplo, o efeito negativo sobre o rendimento académico em crianças em idade escolar e adolescentes. Em Portugal, recentemente, a prevalência média da asma atinge 4,8%.² Estima-se que atinja mais de 11,0% da população no grupo etário dos 6-7 anos,² 11,8% no grupo dos 13-14 anos e 5,2% no grupo dos 20-44 anos,³ e que o número total de pacientes possa ultrapassar os 600.000, associando-se a custos directos e indirectos elevados.⁴

S.A., L.F.S. Departamento de Engenharia Mecânica, Universidade do Minho, Guimarães. Portugal.

S.T.: Departamento de Produção e Sistemas, Universidade do Minho, Guimarães. Portugal.

H.C.M., N.R.: Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa. Portugal.

H.A.: Serviço de Pediatria, Hospital de Braga e Instituto de Investigação em Ciências da Vida e da Saúde (ICVS), Escola de Ciências da Saúde, Universidade do Minho e ICVS/3B's-Laboratório Associado, Braga/Guimarães. Portugal.

Recebido: 3 de Março de 2010 - Aceite: 14 de Fevereiro de 2011 | Copyright © Ordem dos Médicos 2012

O tratamento da asma tem como objectivos principais o controlo dos sintomas e da inflamação, a prevenção da limitação crónica ao fluxo aéreo, a possibilidade de executar actividades normais (trabalho, escola e lazer), a manutenção da função pulmonar normal ou a melhor possível, a prevenção de crises e consequentemente idas às urgências e hospitalizações, a redução da necessidade do uso de broncodilatadores, a minimização dos efeitos adversos da medicação e ainda a prevenção da morte.^{5,6} A terapêutica farmacológica por via inalatória assume um papel fulcral no tratamento, preventivo ou de urgência, da asma.⁵ A selecção do sistema mais adequado para administração pulmonar depende, para além do próprio tipo de fármaco, do tipo de formulação, da patofisiologia dos pulmões assim como da idade do doente. A prescrição médica em crianças, tanto a nível ambulatorio como hospitalar, é direccionada para a combinação de inaladores pressurizados/câmaras de expansão e nebulizadores com maior incidência nestes últimos.⁷ Contudo existem numerosos estudos que têm vindo a demonstrar os benefícios da combinação inaladores pressurizados/câmaras de expansão comparativamente aos nebulizadores, no tratamento da asma infantil.⁷ As câmaras de expansão, também conhecidas como *spacers*, são dispositivos receptores de aerossol após o accionamento dos inaladores pressurizados. O paciente inala o fármaco a partir da câmara de expansão sem ter necessariamente de coordenar as duas manobras. Uma vez que funcionam como reservatórios de aerossóis, estes dispositivos permitem diminuir a sua velocidade para que possam ser inalados num padrão de fluxo inspiratório mais regular, aumentando assim a deposição pulmonar. Por outro lado, aumentam o tempo de actuação e a distância entre o inalador pressurizado e a boca do paciente, permitindo que haja uma selecção das partículas por tamanhos.⁸⁻¹⁰

Actualmente, existem vários tipos de câmaras de expansão disponíveis no mercado. Estes dispositivos diferem numa série de características, como geometria, material, rigidez (rígido ou colapsável), presença ou ausência do sistema de válvula e interface com as vias respiratórias.¹⁰

Neste contexto, e no âmbito do presente trabalho, é apresentado o estudo experimental realizado em três câmaras de expansão seleccionadas do mercado nacional e internacional tendo em conta as suas características físicas e económicas. Neste estudo utilizou-se um Impinger Líquido de vários estágios (MSLI) de modo a avaliar o comportamento do aerossol ao longo do simulador do tracto respiratório.

MATERIAL E MÉTODOS

Câmaras de expansão estudadas

A análise efectuada ao mercado nacional e internacional permitiu seleccionar três câmaras de expansão, nomeadamente, a Volumatic® (750 ml; GlaxoSmithKline; Figura 1 (a)), a AeroChamber MAX® (198 ml; Trudell Medical International; Figura 1 (b)) e a NebuChamber® (250 ml; AstraZeneca; Figura 1 (c)). A Volumatic® é uma câmara de grande volume fabricada apenas em policarbonato, sendo utilizada nos hospitais públicos portugueses. Por outro lado, a AeroChamber MAX® e a NebuChamber® são, ao nível do mercado internacional, modelos recentes. Estas são constituídas por materiais antiestáticos, como o polímero *StatBan™* e o aço inoxidável, respectivamente.

Procedimento Experimental

O MSLI (Copley Scientific Limited, Nottingham, UK) opera segundo o princípio de impacto inercial onde cada estágio inclui um ou vários canais de descarga, através dos quais a amostra, deslocada pelo fluxo de ar, é atraída em direc-

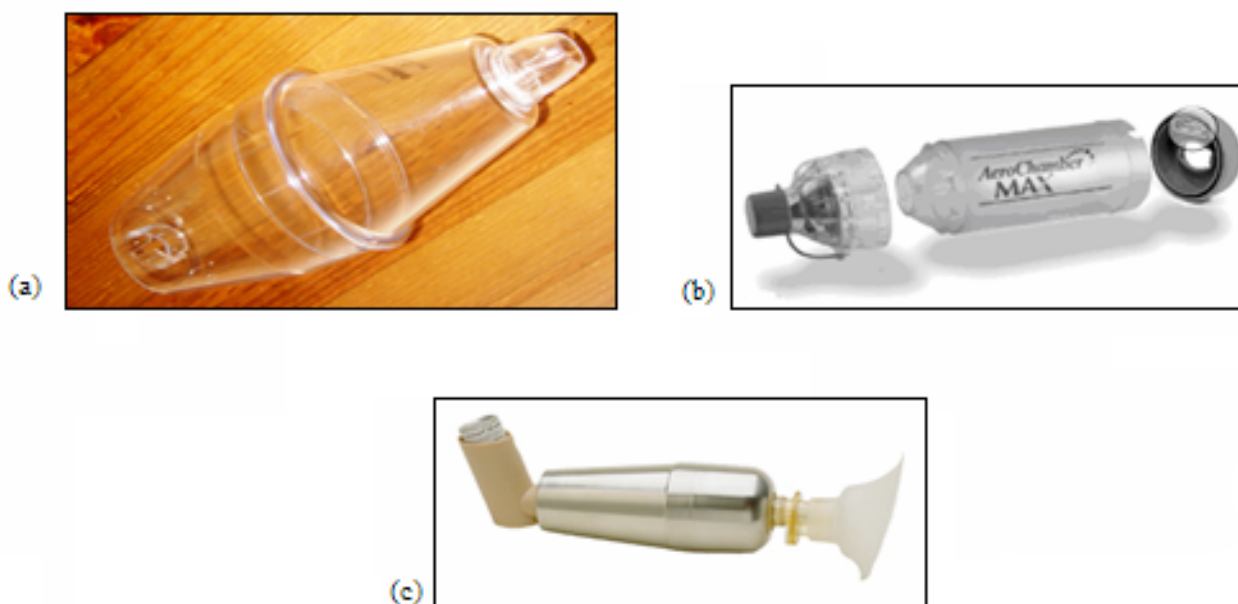


Fig. 1 - Representação das três câmaras de expansão: (a) Volumatic®, (b) AeroChamber MAX® e (c) NebuChamber®.

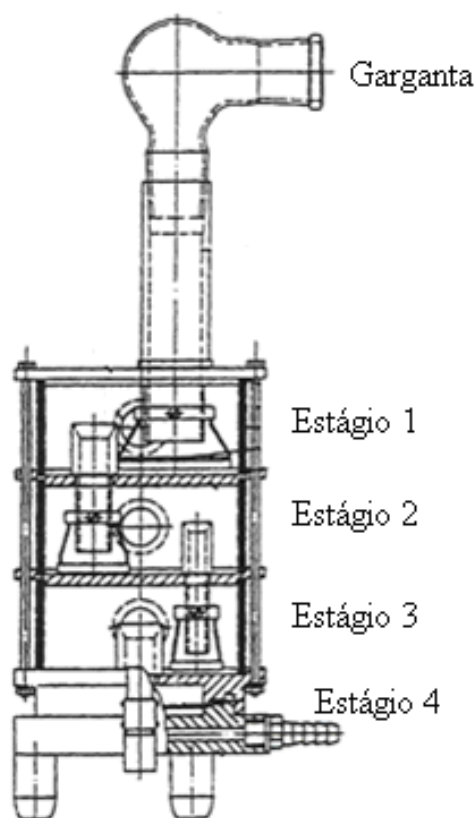


Fig. 2 – Representação do Impinger Líquido de vários estágios (MSLI) utilizado para os testes *in vitro*. (Adapt.¹¹)

ção à superfície da placa de colisão, do estágio em causa, pelas partículas aerotransportadas. O impacto de uma partícula num determinado estágio depende do seu tamanho aerodinâmico. Os estágios encontram-se sobrepostos e, à medida que os canais de descarga se tornam mais pequenos, a velocidade do ar aumenta e o tamanho de deposição das partículas diminui.¹¹ Na Figura 2 encontra-se representado esquematicamente o simulador do tracto respiratório utilizado para os testes *in vitro* nas três câmaras de expansão e, como se observa o MSLI utilizado é constituído por quatro estágios.

Por outro lado, na Figura 3 é possível observar o dispositivo experimental utilizado. Em cada estágio foram introduzidos 20 ml de etanol, e foi colocado um filtro no último estágio de modo a recolher as partículas mais pequenas (diâmetro inferior a 3,1 μm).

O Ventilan[®]HFA (GlaxoSmithKline, 100 μg de sulfato de salbutamol por actuação) foi acoplado às três câmaras de expansão, sendo estas anexadas ao MSLI por meio de um adaptador apropriado instalado na extremidade da garganta, como é possível observar pela Figura 3. A bomba foi ligada à saída do aparelho e o débito do ar, que atravessa continuamente o MSLI, foi regulado para 60 ± 5 l/min. Na primeira utilização de cada inalador, retirou-se a peça bucal, pressionando-se ligeiramente de lado e agitando o inalador, tendo-se de seguida libertado uma dose no ar de modo a certificar o seu funcionamento, de acordo com o

folheto informativo inerente ao Ventilan[®]. O bucal da câmara de expansão foi então anexado ao aparelho por meio de um adaptador, tendo-se posteriormente agitado e acionado o Ventilan[®] de modo a libertar uma dose para a câmara de expansão. A bomba foi colocada em movimento e após 5s foi desligada. Este procedimento de aplicação do inalador (agitar e, de seguida pressurização) e, posterior funcionamento da bomba foi repetido 23 vezes de modo a obter uma quantidade fármaco quantificável.

A garganta e a câmara de expansão foram lavadas com 20 ml de etanol. De cada um dos estágios superiores foi recolhida a solução e, de seguida procedeu-se à extracção da substância activa contida no filtro recorrendo a um banho de ultrassons (Branson 5200). De seguida, determinou-se o teor em substância activa de cada uma destas soluções por leitura no espectrofotómetro (Hitachi U-2000) a um comprimento de onda de 278 nm.

Foram realizadas quatro experiências para cada uma das três câmaras de expansão. Os dados foram informatizados usando o *Statistical Package for the Social Sciences* 15.0 (SPSS Inc., Chicago) recorrendo-se à Análise de Variância simples (*One-way ANOVA*) com o teste Post-Hoc de Bonferroni. Os testes foram efectuados com um grau de confiança de 95%. Os resultados são apresentados na seguinte forma: média \pm desvio-padrão.

RESULTADOS

Pela análise conjunta da Tabela 1 e da Figura 4 observa-se que a deposição do sulfato de salbutamol ocorre fundamentalmente no corpo da câmara (aproximadamente entre 40 a 50%). Esta deposição é ligeiramente inferior na câmara constituída por aço inoxidável, ou seja, na NebuChamber[®] ($43,8\% \pm 11,6\%$). Contudo não existem diferenças significativas entre esta câmara relativamente à Volumatic[®] ($p=0,351$), assim como à AeroChamber MAX[®] ($p=0,115$). Por outro lado, a deposição na Volumatic[®] e na AeroChamber MAX[®] são praticamente iguais, $50,1\% \pm 7,4\%$ e $49,3\% \pm 4,4\%$, respectivamente.

A câmara NebuChamber[®], pela análise da Figura 4, é aquela que veicula um maior teor de sulfato de salbutamol ao estágio 4 ($19,6\% \pm 4,3\%$). Também é possível constatar que, nas três câmaras de expansão estudadas, a fracção emitida se distribui maioritariamente entre os dois últimos estágios. Por outro lado, a garganta é o compartimento onde ocorre menor deposição de sulfato de salbutamol, excepto na câmara NebuChamber[®].

Verifica-se ainda que a Garganta e o Estágio 1 (Figura 4) são os únicos compartimentos do MSLI para os quais se detectaram diferenças estatisticamente significativas na deposição de fármaco, entre as três câmaras de expansão em estudo.

DISCUSSÃO

A distribuição do fármaco, tanto na câmara como ao longo do MSLI, é semelhante na Volumatic[®], AeroChamber MAX[®] e NebuChamber[®], dado não haver diferenças signifi-



Fig. 3 - Representação do Impinger Líquido de vários estágios (MSLI) observando-se a correspondência dos quatro estágios de acordo com o tamanho aerodinâmico de deposição das partículas (para 60 l/min). Visualizam-se também as três câmaras de expansão testadas.

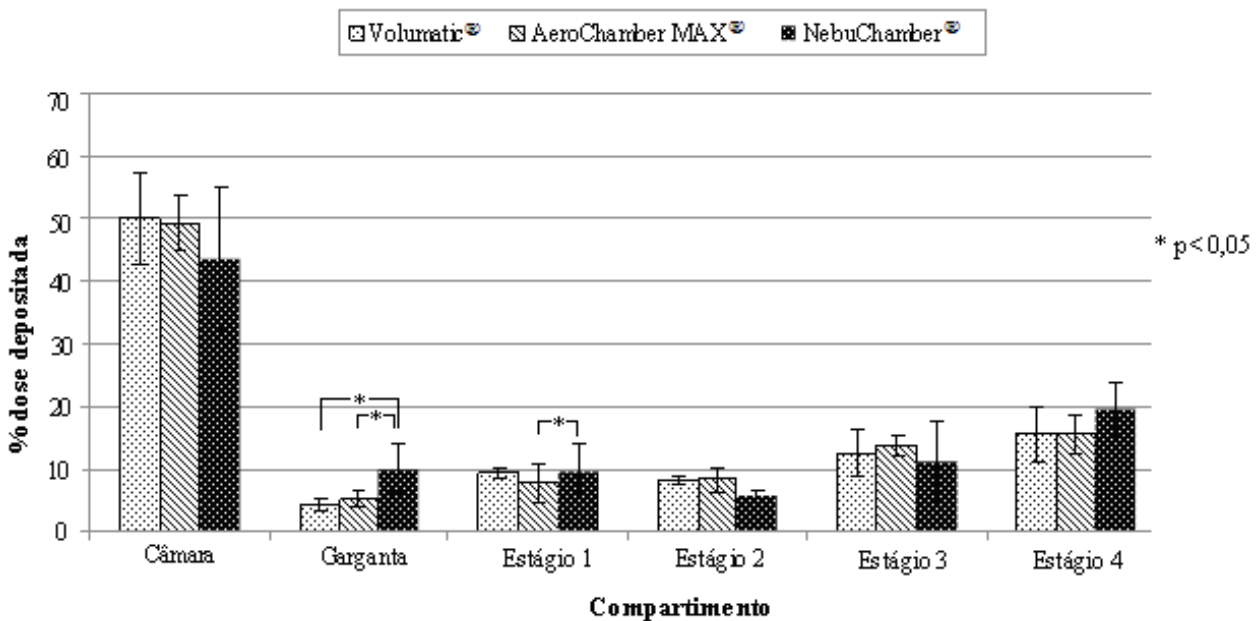


Fig. 4 - Distribuição de sulfato de salbutamol pelos vários compartimentos do Impinger Líquido de vários estágios (MSLI), assim como no interior das três câmaras de expansão em estudo.

cativas entre os valores obtidos. Estes resultados estão de acordo com os obtidos por Janssen,¹² que compararam a resposta clínica do Ventilan® libertado pelas câmaras Volumatic® e NebuChamber® em adultos asmáticos, assim como a caracterização *in vitro* destas câmaras recorrendo a um impactor em cascata com oito estágios. Contudo, é de referir que, embora sem diferenças significativas, a NebuChamber® apresenta uma distribuição mais distinta. De facto, esta câmara aparenta ser a mais eficaz, uma vez que a percentagem de dose depositada na mesma é inferior à das restantes câmaras, sendo também a que proporciona uma deposição superior ao nível mais inferior do tracto respiratório (estágio 4), embora as diferenças não sejam

significativas. Esta observação pode dever-se ao material que a constitui (aço inoxidável), já que apresenta características antiestáticas que reduzem a deposição das partículas na câmara. No entanto, a AeroChamber MAX® é, de igual modo, feita de um material antiestático (polímero StatBan™) que deveria induzir também uma menor deposição relativamente à Volumatic®, constituída pelo polímero estático policarbonato, o que não se verifica. Este facto pode dever-se ao próprio material utilizado, que poderá não ser tão eficaz como o aço inoxidável da NebuChamber®, assim como a outros factores como o formato da câmara e o seu volume. A lavagem das câmaras de expansão com um detergente comercial (Fairy®) entre os diferentes ensaios,

especialmente na Volumatic®, poderá justificar as idênticas percentagens de fármaco depositado nas paredes da Volumatic® (50,1% ± 7,4%) e da AeroChamber MAX® (49,3% ± 4,4%). Alguns estudos demonstram que quando a carga electrostática de uma câmara de expansão de plástico é minimizada com detergente iónico, o seu desempenho farmacológico é idêntico ao das câmaras de materiais antiestáticos.¹³⁻¹⁵ Esta técnica de lavagem das câmaras de expansão é prática comum nos hospitais.

Ainda relativamente à NebuChamber®, é de referir que a percentagem de dose que ficou retida na garganta é superior para esta câmara, apresentando diferenças significativas relativamente à Volumatic® e à AeroChamber MAX® (Figura 4). As partículas de sulfato de salbutamol que saem da câmara NebuChamber® parecem apresentar uma distribuição bimodal, uma vez que apesar da percentagem de dose emitida por esta câmara ser superior (Figura 4), ocorre imediatamente uma elevada deposição de fármaco na garganta (10,1% ± 4,0%), resultados consistentes com os obtidos por Janssen.¹² Deste modo, o facto da NebuChamber® apresentar uma superior libertação de dose *in vitro* seria clinicamente irrelevante, porque parte desta quantidade de dose consiste em partículas não respiráveis, que irão posteriormente depositar-se na garganta.

Apesar das vantagens associadas à utilização de câmaras de expansão, pela Figura 4 constata-se que a maior percentagem, aproximadamente 50 %, da dose farmacológica fica retida nestes dispositivos, sendo significativamente superior aos valores de deposição verificados nos compartimentos do MSLI. Comparando a deposição do fármaco nestes compartimentos, pela Figura 4 verifica-se que esta é superior nos estágios 3 e 4 para todas as câmaras de expansão, embora sem diferenças estatisticamente significativas relativamente aos restantes estágios.

Estes resultados demonstram a eficácia relativa na veiculação de sulfato de salbutamol aos pulmões, pelas três câmaras de expansão em estudo, apesar de uma elevada percentagem do fármaco ficar inicialmente retida na câmara. Por outro lado, observa-se que a garganta é o compartimento onde ocorre menor deposição de fármaco, com excepção da câmara NebuChamber®. Em termos de administração pulmonar, este resultado tem particular interesse, uma vez que um dos efeitos secundários associados a esta terapêutica consiste nas infecções orofaríngeas que resultam, precisamente, da deposição de fármaco nesta região, quando são utilizados corticosteróides. A percentagem de dose pressurizada depositada nos dois últimos estágios do MSLI (correspondendo a partículas com diâmetro inferior a 6,8 µm) é definida por fracção de partículas finas (FPF_{6,8µm}).¹¹ Esta fracção respirável assume valores semelhantes nas três câmaras de expansão (Tabela 1), embora a NebuChamber® apresente um valor (30,9% ± 6,7%) ligeiramente superior, evidenciando uma libertação do fármaco potencialmente melhorada. A superior deposição de agente activo nas câmaras Volumatic® e AeroChamber MAX® relativamente à NebuChamber®, e devido ao facto das FPF serem semelhantes nas três câmaras (Tabela 1) indica que a emissão de partículas com maior diâmetro é menor nas duas primeiras câmaras. Por sua vez, as partículas grandes emitidas pela NebuChamber® depositam-se na orofaringe. Estes resultados são consistentes com o estudo desenvolvido por Dubus¹⁶ e posteriormente por Janssen.¹² De facto, a primeira equipa observou que o inalador Airomir® (suspensão pressurizada de sulfato de salbutamol e HFA 134a) apresentava um FPF similar em todas as câmaras mas ligeiramente superior na NebuChamber®. Por outro lado, os resultados obtidos são contraditórios com os alcançados por Rau.¹⁷ Esta equipa comparou a massa emitida total e

Tabela 1 – Deposição do sulfato de salbutamol libertado pelo inalador pressurizado através de um Impinger Líquido de vários estágios (MSLI) a 60 l/min usando as três câmaras de expansão

Distribuição da dose média emitida (%) ± DP*				
	Diâmetro das partículas recolhidas nos vários estágios (µm)	Volumatic® (n = 4)	AeroChamber MAX® (n = 4)	NebuChamber® (n = 4)
Câmara		50,1 ± 7,4	49,3 ± 4,4	43,8 ± 11,6
Garganta		4,1 ± 1,1	5,1 ± 1,2	10,1 ± 4,0
Estágio 1	>13,0	9,4 ± 0,9	7,8 ± 3,2	9,6 ± 4,5
Estágio 2	6,8 - 13,0	8,2 ± 0,6	8,2 ± 2,1	5,7 ± 0,7
Estágio 3	3,1 - 6,8	12,6 ± 3,9	13,9 ± 1,6	11,3 ± 6,4
Estágio 4**	<3,1	15,6 ± 4,2	15,7 ± 3,0	19,6 ± 4,3
FPF***		28,2 ± 4,1	29,6 ± 2,4	30,9 ± 6,7

* Desvio padrão;

** Estágio de filtração;

*** Fracção de partículas finas = Estágio 3 + Estágio 4 (partículas com diâmetro inferior a 6,8 µm).

a FPF do Ventilan[®]HFA libertado por duas câmaras com propriedades antiestáticas (AeroChamber MAX[®] e Vortex[®]) e cinco câmaras constituídas por materiais não condutivos (OptiChamber Advantage[®], ProChamber[®], Breathrite[®], Pocket Chamber[®], ACE[®]). Observaram que a FPF libertada pelas câmaras de expansão antiestáticas foi significativamente superior às câmaras constituídas por polímeros não condutivos, verificando-se o inverso relativamente à massa de fármaco depositada nas câmaras. Contudo, no presente trabalho as FPF obtidas pela Volumatic[®] (28,2% ± 4,1% formada por material polimérico não condutivo) e pela AeroChamber MAX[®] (29,6% ± 2,4%) são praticamente iguais, para além de não existirem diferenças significativas na percentagem de agente activo depositado nas três câmaras de expansão. Estas divergências com o estudo referido podem dever-se, essencialmente, a diferenças no método experimental, onde se pode destacar o uso do Amostrador Granulométrico Andersen com oito estágios a 28,3 l/min, a utilização de uma garganta com geometria diferente e a determinação da massa de sulfato de salbutamol por cromatografia líquida de alto desempenho.¹⁷

Na literatura, o volume e a forma das câmaras de expansão são alvo de uma atenção especial, sendo que Janssen¹² indicam que as câmaras de pequeno volume proporcionam uma menor quantidade de fármaco que atinge os pulmões. A Volumatic[®] apresenta um volume três vezes superior ao da NebuChamber[®], e uma forma dife-

rente. Contudo, com os resultados obtidos neste trabalho observou-se que as câmaras de pequeno volume e com diferentes formas (AeroChamber MAX[®] e NebuChamber[®]) libertam, sensivelmente, a mesma quantidade de fármaco para as vias aéreas do que a câmara de grande volume (Volumatic[®]), indicando que estes factores não são os únicos a influenciar a libertação pulmonar.

CONCLUSÃO

As três câmaras de expansão estudadas não mostraram diferenças significativas pelo que a câmara mais económica Volumatic[®] pode ser usada quando o factor volume não for o parâmetro mais importante em relação à eficácia.

AGRADECIMENTOS

Às empresas GlaxoSmithKline (Portugal) e Astrazeneca (Suécia), pela cedência das câmaras de expansão Volumatic[®] e NebuChamber[®], respectivamente.

CONFLITO DE INTERESES

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

- Brand PL. Key issues in inhalation therapy in children. *Curr Med Res Opin* 2005;21(Suppl 4):S27-S32.
- EEACI: Allergies and asthma in the developing world – a ticking bomb?. The XXVI EAACI Congress in Göteborg Sweden 2007. Retirado de: www.congex.com/eaaci2007/pdf/press/en/Asthma_and_Allergy_in_the_developing_world_eng_070610.pdf. [Acedido em 20/11/2009]
- European Community Respiratory Health Survey (ECRHS): Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks and use of asthma medication in European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1996;9(4):687-695.
- Gaspar A, Almeida MM, Nunes C. Epidemiologia da asma grave. *Rev Port Imunoalergol* 2006;14:27-41.
- Becker A, Bérubé D, Chad Z, Dolovich M, Ducharme F, D'Urzo T, et al. Inhalation devices. *CMAJ* 2005;173:S39-S45.
- Crompton GK, Barnes PJ, Broeders M, Corrigan C, Corbetta L, Dekhuijzen R, et al. The need to improve inhalation technique in Europe: A report from the Aerosol Drug Management Improvement Team. *Respir Med* 2006;100(9):1479-1494.
- Oliveira G, Neto T, Dias C, et al. Uso e Abuso dos Nebulizadores no Domicílio. *Acta Pediatr Port* 2005;36:290-296.
- Newman SP, Clarke SW. Chapter 16. Inhalation devices and techniques. In: Clark TJH, Godfrey S, Lee TH, eds. *Asthma – 3rd Edition*. London. Chapman & Hall 1992;469-499.
- Newman SP. Principles of Metered Dose Inhaler Design. *Respir Care* 2005;50(9):1177-1190.
- Lavorini F, Fontana GA, Pistolesi M. Drug delivery to the lungs – effects of spacer devices. *Eur Respir Dis* 2006;17-19.
- Copley Scientific Limited. Inhaler brochure. Nottingham, United Kingdom 2006.
- Janssen R, Weda M, Ekkelenkamp MB, Lammers JW, Zanen P. Metal versus plastic spacers: an in vitro and in vivo comparison. *Int J Pharm* 2002;245(1-2):93-98.
- Barry PW, O'Callaghan C. Multiple actuations of salbutamol MDI into a spacer device reduce the amount of drug recovered in the respirable range. *Eur Respir J* 1994;7(9):1707-1709.
- Wildhaber JH, Devadason SG, Hayden MJ, Eber E, Summers QA, LeSouëf PN. Aerosol Delivery to Wheezy Infants: A Comparison Between a Nebulizer and Two Small Volume Spacers. *Pediatr Pulmonol* 1997;23(3):212-216.
- 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(5):389-393.
- Dubus JC, Rhem R, Dolovich M. Delivery of HFA and CFC salbutamol from spacer devices used in infancy. *Int J Pharm* 2001;222(1):101-108.
- Rau JL, Coppola DP, Nagel MW, Avvakoumova VI, Doyle CC, Wiersema KJ, et al. The Importance of Nonelectrostatic Materials in Holding Chambers for Delivery of Hydrofluoroalkane Albuterol. *Respir Care* 2006;51(5):503-510.