UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Avaliação da deposição pulmonar de partículas liberadas de inaladores pressurizados dosimetrados associados ou não a espaçadores valvulados. Estudo da distribuição do tamanho de partículas *in vitro* e do seu efeito clínico *in vivo* em pacientes com asma mal controlada.

Talita Mota Gonçalves

Recife

2012

Talita Mota Gonçalves

Avaliação da deposição pulmonar de partículas liberadas de inaladores pressurizados dosimetrados associados ou não a espaçadores valvulados. Estudo da distribuição do tamanho de partículas *in vitro* e do seu efeito clínico *in vivo* em pacientes com asma mal controlada.

Trabalho submetido ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para obtenção do Título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Orientação

Prof. Dr. Davi Pereira de Santana

Coorientação

Profº Dr. José Ângelo Rizzo

Profª. Dra. Véronique Andrieu

.
.

Catalogação na fonte
Bibliotecária Gláucia Cândida da Silva, CRB4-1662

G639a Gonçalves, Talita Mota.
Avaliação da deposição pulmonar de partículas liberadas de inaladores pressurizados dosimetrados associados ou não a espaçadores valvulados: estudo da distribuição do tamanho de partículas in vitro e do seu efeito clínico in vivo em pacientes com asma mal controlada / Talita Mota Gonçalves. – Recife: O autor, 2012.
156 folhas : il. ; 30 cm.

Orientador: Davi Pereira de Santana.
Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, 2012.
Inclui bibliografia, apêndices e anexos.

1. Beclometasona. 2. Asma. I. Santana, Davi Pereira de (Orientador). II. Título.

615.3 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2012-199)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Defesa de Tese de Doutorado de **Talita Mota Gonçalves** defendida e **APROVADA,** por decisão unânime, em 29 de agosto de 2012 e cuja Banca Examinadora foi constituída pelos seguintes professores:

PRESIDENTE ORIENTADOR E PRIMEIRO EXAMINADOR INTERNO: Prof. Dr. Davi Pereira de Santana (Depto. Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE).

Assinatura: _____

SEGUNDO EXAMINADOR INTERNO: Prof. Dr. Almir Gonçalves Wanderley. (Depto. de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE).

Assinatura: _____

PRIMEIRO EXAMINADOR EXTERNO: Prof. Dr. Felipe Nunes Bonifácio. (Depto. de Ciências, Inovação e Tecnologia do Instituto de Medicina Integral).

Assinatura: _____

SEGUNDO EXAMINADOR EXTERNO: Prof. Dr. José Ângelo Rizzo. (Depto. de Medicina Clínica da Universidade Federal de Pernambuco-UFPE).

Assinatura: _____

TERCEIRO EXAMINADOR EXTERNO: Prof. Dr. Julianeli Lima Tolentino. (Curso de Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Vale São Francisco).

Assinatura: _____

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

Reitor
Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

Vice-Reitor
Silvio Romero de Barros Marques

Pró-Reitor para Assuntos de Pesquisa e Pós-Graduação
Francisco de Souza Ramos

Diretor do Centro de Ciências da Saúde
Nicodemos Teles de Pontes Filho

Chefe do Departamento de Ciências Farmacêuticas
Dalci José Brondani

Vice-Chefe do Departamento de Ciências Farmacêuticas
Antônio Rodolfo de Faria

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas
Nereide Stela Santos Magalhães

Vice-Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas
Ana Cristina Lima Leite

Dedicatória

"Sou eu que vou seguir você
Do primeiro rabisco até o bê-a-bá
Em todos os desenhos
Coloridos vou estar
A casa, a montanha, duas nuvens no céu
E um sol a sorrir no papel..."

Dedico este trabalho a você, minha Mãe, pelo amor incondicional, e pelos ensinamentos que formaram os alicerces da minha vida, por ser a minha casa, a montanha.

"...Sou eu que vou ser seu colega
Seus problemas ajudar a resolver
Sofrer também nas provas bimestrais
Junto a você
Serei sempre seu confidente fiel
Se seu pranto molhar meu papel..."

E a você, Jairson, meu companheiro, pelo apoio e compreensão, por ter aliviado o meu pranto, por ter acreditado em mim, por me impulsionar para frente, pelo carinho e admiração sempre.

("O Caderno". Trechos da obra de Chico Buarque de Holanda)

..."As pessoas mais felizes não têm as melhores coisas".
Elas sabem fazer o melhor das oportunidades que aparecem em seus caminhos.
A felicidade aparece para aqueles que choram.
Para aqueles que se machucam.
Para aqueles que buscam e tentam sempre.
E para aqueles que reconhecem a importância das pessoas que passam por suas vidas...".
(Clarice Lispector)

A vocês, pessoas que passam por minha vida, as que eu vejo todo dia e aquelas que já não encontro mais:

A Deus

À minha Família - pelo apoio e amor

Marilene Mota (minha mãe), Jairson Rodrigues (companheiro), Ugui (filhote), Maria José Mota e Eugenísio Montenegro (meus avós), Milena e Priscila (minhas primas), Júlio César (irmão de escolha), meus tios e tias, primos e primas, cunhados dos tios e todos.

Aos meus Mestres - pelo suporte, pelos ensinamentos e confiança

Davi Santana, Ângelo Rizzo e Véronique Andrieu.

Aos meus amigos e Colegas – pela força

Bárbara Ramos, Maíra Brito, Aldenize Lima, Marcelo Costa, Maxandra Costa, Catharina, Gastão, Chrystian Ramos, Vitor Frade, Fábio, Murilo, Juciana e Silvio, Aline Araújo, Jane Rodrigues, Laís, Denizá Rodrigues, Fernando Botelho e todos.

Silvio Alan, Julianeli Tolentino, Luciano Ribeiro, Cleônia Roberta, Arlan Gonsalves, Gabriela Maia, David Neri, Luís Valotta, Renata Monteiro, Rosemary Mendes, Braz José, Edigênia Cavalcante, Edilson Beserra, Xirley Nunes, Jackson Guedes, Silvio Leandro, Thereza Cristina, Cheila Nataly, Luciana Macatrão, Fabrício Souza, Melissa Luciano, Roberto Jefferson, Eloiza Gama, César Augusto.

Carla Soares, Iguacy Duque, Elidiane, Amanda Oliveira, Homero Sousa, Virna, Sardon, André Luis, Eduardo Miranda, Profº José Natal, Leila Bastos.

Lane Bergont, Augusta Maranhão, Felipe Nunes, Juliana Alencar, Caroline Ornieto, Alain Nicolay, Mme Le Claire, Lídia, Estela, Romain, Kamel ALHANOUT, Gui.

Pedro Henrique, Jéssica Santana, Amanda Brito, Raphaelly Amorim, Paula Nayara, Maria Eduarda, Allinne Primo, Fernando Lundgren, José Arimatéia, Marcos Tormente, Rosalva Perazzo, Adriana Nunes, Januária, Selma Monteiro.

Ao Profº Jean-Pierre Reynier pela confiança, pelo carinho, pela acolhida e suporte na realização deste trabalho.
Aos funcionários e demais professores da UFPE.
Aos componentes da Banca Examinadora.
Aos pacientes e equipe de trabalho.

Meu muito obrigada.

Resumo

Avaliação da deposição pulmonar de partículas liberadas de inaladores pressurizados dosimetrados associados ou não a espaçadores valvulados. Estudo da distribuição do tamanho de partículas *in vitro* e do seu efeito clínico *in vivo* em pacientes com asma mal controlada.

A quantidade de fármaco depositado ao nível das vias respiratórias inferiores depende, entre outros fatores, do dispositivo utilizado e da forma como é efetuada a técnica inalatória. Através do sistema de Inaladores Pressurizados Dosimetrados (IPDs) a deposição pulmonar do aerossol é otimizada quando associado a espaçadores. Dois importantes problemas inerentes ao uso dos IPDs – coordenação entre premer o dispositivo e inalar (coordenação mão-pulmão) e o depósito da medicação na orofaringe (responsável por seus efeitos extra-pulmonares) – são minimizados pelo acoplamento de espaçadores valvulados. Vários tipos de espaçadores estão disponíveis comercialmente e sua escolha adequada pode repercutir significativamente na prática clínica, pois cada combinação IPD – espaçador apresenta comportamento único. ***Objetivo*****:** O presente estudo teve como objetivo avaliar *in vitro* o perfil de liberação de partículas de combinações de 3 diferentes espaçadores valvulados (Vortex®, AeroChamber Plus® e Able Spacer®) com dois dos IPDs comercialmente disponíveis para o tratamento da asma; Seretide® (GlaxoSmithKline - Fluticasona/Salmeterol 125/25 µg por dose) e Fostair® (Chiesi Farmacêutica - Beclometasona/Formoterol 100/6 µg por dose) e comparar o efeito *in vivo* deste último inalador. ***Métodos*****:** O estudo foi conduzido em duas etapas: a primeira tratou da avaliação do perfil de distribuição do tamanho de partículas *in vitro* para ambos os medicamentos com e sem os espaçadores, usando um aparelho de impactação em cascata - Next Generation Impactor (NGI); na segunda etapa foi conduzido um estudo clínico aberto, randomizado, paralelo (2 grupos), com 37 pacientes de ambos os sexos, idade entre 18-65 anos, portadores de asma mal controlada que utilizaram a associação Beclometasona/Formoterol (100/6 µg por dose Fostair® - 2 aspirações 2 vezes ao dia) para comparação da eficácia entre as duas formas de tratamento (com e sem o espaçador Vortex®). Os pacientes foram acompanhados durante

10 semanas. As variáveis medidas foram a pontuação no questionário *Asthma Control Test* (ACT), como desfecho primário, e o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF1). ***Resultados*:** No estudo *in vitro* foi observado que, com os dois IPDs testados, os 3 espaçadores valvulados reduziram significativamente a maior parte das partículas grosseiras que normalmente se depositam dentro da boca e na garganta. Em relação à dose de medicação em Finas Partículas (DFP – aquelas com diâmetro de 1 a 5 µm), o espaçador Able Space® reduziu a DFP para ambos os medicamentos, indicando menor eficácia. O emprego dos espaçadores Vortex® e AeroChamber® Plus resultou em médias de DFP comparáveis àquelas obtidas quando o Fostair® e o Seretide® foram testados sem espaçador. No estudo *in vivo*, os resultados sugerem que os dois grupos de tratamentos (Fostair® com e sem espaçador Vortex®) apresentaram melhora clínica, funcional e estatisticamente significativa no controle da asma. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em nenhum momento de avaliação, entretanto, em ambos os grupos, foi observada diferença estatisticamente significativa entre os valores basais e aqueles verificados aos 30 e 60 dias de tratamento. **Conclusão**: O desempenho *in vitro* destes dispositivos pode servir como indicativo para sua escolha em situações clínicas específicas, mas não anula a necessidade de estudos clínicos para confirmar as consequências terapêuticas destes resultados.

Palavras-chave: beclometasona/formoterol, fluticasona/salmeterol, controle da asma, espaçador valvulado, deposição pulmonar.

Abstract

Study of the particle size distribution from pressurized metered-dose inhalers with or without valved holding chambers *in vitro* and *in vivo* clinical effect in patients with poorly controlled asthma.

The amount of drug deposited at small airways depends, among other factors, on device and inhalation technique. For pressurized metered-dose inhalers (pMDIs) pulmonary deposition of aerosol is optimized when they are coupled with spacers. Two major problems inherent to pMDIs - the "hand-lung" coordination and oropharynx medication deposition (responsible for its extra-pulmonary effects) - are minimized by coupling them to Valved Holding Chambers (VHCs). Several types of spacers are commercially available and their appropriate choice can significantly impact on clinical practice, because each pMDI - spacer combination have unique behaviors. **Objective:** This study aimed to evaluate in vitro the particle profile of combinations of three Valved Holding Spacers (Vortex®, AeroChamber Plus® and Able Spacer®) with two commercially available pMDIs for the treatment of asthma, (Seretide ®, GlaxoSmithKline - Fluticasone/Salmeterol 125/25 µg per dose and Fostair®, Chiesi Pharmaceuticals - Beclomethasone/formeterol 100/6 µg per dose) and compare in vivo effect of the last inhaler with or without the help of a VHC (Vortex®). **Methods:** The study was conducted in two steps: the first dealt with the evaluation of the profile distribution size of particles in vitro for both products with and without spacers, using a Cascade Impactor device - Next Generation Impactor (NGI); in the second steps a randomized clinical trial was conducted with poorly controlled asthma in spite of the use of a Formoterol/Budesonide (24/800 µg/day) who were changed to the association Beclomethasone/formeterol (100/6 µg per dose, Fostair ® - 2 puffs 2 times daily) to compare its efficacy used with or without the VHC Vortex®. Patients were followed for 10 weeks. The measured variables were the scores of the questionnaire Asthma Control Test (ACT) as a primary outcome, and forced expiratory volume in the first second (FEV_1). **Results:** In the in vitro study it was observed that with the two tested pMDI, all VHCs significantly reduced the coarsest particles which are typically deposited in the mouth and throat. The Able Space® reduced the amount of drugs in fine

particles – FPD - (medication dose contained in particles with diameter of 1 to 5µm) from both tested combinations, indicating less effectiveness. The FPD for both Fostair and Seretide pMDIs alone were comparable to that obtained with the addition of the Vortex® or AeroChamber Plus®. In the *in vivo* study, results suggest that the two treatment groups (Fostair® with and without Vortex®) showed improvement clinical, functional and statistically significant in the control of asthma. There was no statistically significant difference between the groups at any evaluation time, however, in both groups a statistically and clinically significant difference in ACT and FEV_1 were observed between baseline and at 30 and 60 days of treatment. **Conclusion:** The in vitro performance of these devices can serve as an indicator for clinician's choice in specific clinical situations, but does not eliminate the need for clinical studies to confirm the therapeutic consequences of these results.

Keywords: beclomethasone / formoterol, fluticasone / salmeterol, asthma control, spacer

Lista de Figuras

FIGURA 1 - PROCESSO DE DESENVOLVIMENTO DA ASMA. 6
FIGURA 2 - BRÔNQUIO COM PROCESSO INFLAMATÓRIO NA ASMA E BRONCOESPASMO. 7
FIGURA 3 - RESPOSTA INFLAMATÓRIA NA ASMA 8
FIGURA 4 - VOLUMES E CAPACIDADES PULMONARES. 15
FIGURA 5 – ESTRUTURA QUÍMICA DO DIPROPIONATO DE BECLOMETASONA. 21
FIGURA 6 – ESTRUTURA QUÍMICA DO PROPIONATO DE FLUTICASONA. 21
FIGURA 7 – ESTRUTURA QUÍMICA DO FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO. 24
FIGURA 8 – ESTRUTURA QUÍMICA DO XINAFOATO DE SALMETEROL 25
FIGURA 9 - O PRIMEIRO NEBULIZADOR PORTÁTIL 27
FIGURA 10 - ESQUEMA DA DISPOSIÇÃO DOS FÁRMACOS INALADOS. 30
FIGURA 11 - DIAGRAMA DOS TRÊS PRINCIPAIS MECANISMOS DE DEPOSIÇÃO PULMONAR EM FUNÇÃO DO DIÂMETRO AERODINÂMICO DAS PARTÍCULAS. FONTE: JASPART, 2007 32
FIGURA 12 - MECANISMOS DE DEPOSIÇÃO DE PARTÍCULAS NO SISTEMA RESPIRATÓRIO. 35
FIGURA 13 - DIAGRAMA SIMPLIFICADO DE UM IPDS 40
FIGURA 14 - PRINCIPAIS TIPOS DE CÂMARAS DE INALAÇÃO. 46
FIGURA 15 - PRINCIPAIS CAUSAS DE PERDA DE IPD AEROSSOL COM O USO DE ESPAÇADORES. 48
FIGURA 16 - APARELHO PARA MEDIR A UNIFORMIDADE DE DOSE LIBERADA A PARTIR DE INALADOR PRESSURIZADO. 53
FIGURA 17 - EFEITO DO TAMANHO DA PARTÍCULA SOBRE A DEPOSIÇÃO DAS PARTÍCULAS DO AEROSSOL NO TRATO RESPIRATÓRIO HUMANO APÓS UMA INALAÇÃO LENTA E UMA APNÉIA DE 5 SEGUNDOS. 56
FIGURA 18 - DISTRIBUIÇÃO AERODINÂMICA DE PARTÍCULAS EM RELAÇÃO AO DIÂMETRO UTILIZANDO UM IMPACTADOR DE CASCATA NGI (30L/MIN). 58
FIGURA 19 - NEW GENERATION PHARMACEUTICAL IMPACTOR (NGI). 59
FIGURA 20 - PERCENTAGEM DE MASSA ACUMULADA *VERSUS* TAMANHO DE PARTÍCULA (MMAD) 62
FIGURA 21 - RESUMO DOS MÉTODOS *IN VIVO* DE DEPOSIÇÃO PULMONAR. 63

Lista de Tabelas

TABELA 1 - CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DA ASMA 12

TABELA 2 - NÍVEIS DE CONTROLE DA ASMA 17

TABELA 3 - PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS DOS CORTICÓIDES INALATÓRIOS. 22

TABELA 4 - EVOLUÇÃO HISTÓRICA DOS DISPOSITIVOS INALATÓRIOS 26

TABELA 5 - PRINCIPAIS VANTAGENS E DESVANTAGENS DOS IPDS, IPSS E NEBULIZADORES. 36

TABELA 6 - FATORES QUE PODEM RESULTAR EM DEPOSIÇÃO INCONSTANTE DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS COM A CÂMARA DE INALAÇÃO. 50

TABELA 7 - RESUMO DOS MÉTODOS USADOS PARA CARACTERIZAR O DE TAMANHO DE PARTÍCULAS DE IPD. 55

TABELA 8 - CARACTERÍSTICAS DOS IMPACTADORES DE CASCATA. 60

Lista de Abreviaturas e Siglas

ACT	Teste de Controle da Asma*, do inglês Asthma Control Test*
BD/BDO	Biodisponibilidade/Biodisponibilidade Oral
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CFC	Clorofluorcarbono
CITDAS	Software de Análise de Dados da Copley*/ Copley Inhaler Test Data Analysis Software*
CL	Clearence
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
Cmax	Concentração plasmática máxima
COM	Coletor terminal de micro-furos
CPT	Capacidade Pulmonar Total
CR	Centro Respiratório
CV	Capacidade Vital
DAMM /MMAD	Diâmetro aerodinâmico de massa médio/ *Mass median aerodynamic diameters*
DPB	Dipropionato de beclometasona
DPF	Dose de Finas Partículas
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DUSA	Amostrador para medida das doses isoladas, utilizado para o teste de uniformidade de dose liberada
ECD	Diâmero de corte efetivo/ Effective Cut-off Diameter
EMEA	*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*
FDA	*Food and Drug Administration*
FF ou F	Fumarato de Formoterol dihidratado

FFP	Fração de Finas partículas
FP/ PF	Propionato de Fluticasona
GINA	*Global Initiative for Asthma*
GSD	Desvio padrão geométrico/ *Geometric standart desviation*
HFA	Hidrofluoralcano
IPD/ pMDI	*Inalador pressurizado dosimetrado/pressurized metered-dose inhaler*
IPS/ DPI	Inalador de pó seco/ Dry powder inhaler
ISSAC	*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*
Kg	Quilograma
L	Litro
L/s	Litro/segundo
LABA	Broncodilatador de longa duração/ Long acting ß2-agonista
Min	Minuto
mL/min	Mililitro/minuto
N/D	Não disponível
ng/mL	Nanograma/ mililitro
NGI	Nova Geração de Impactadores*/ New Generation Pharmaceutical Impactor*
PFE	Pico de Fluxo Expiratório
Pré – bd	Pré – broncodilatador
ProAR	Projeto para o controle da asma e rinite alérgica
SUS	Sistema Único de Saúde
SX ou S	Xinofoato de Salmeterol
$T_{1/2}$	Tempo de meia-vida
UDL	Uniformidade de dose liberada
Vd	Volume de distribuição

VEF	Volume expiratório forçado
VR	Volume Residual
VRE	Volume de Reserva Expiratório
VRI	Volume de Reserva Inspiratória
µg	Microgramas
µg/mL	Micrograma/mililitro

Sumário

Resumo ..... **I**

Abstract ..... **III**

Índice de Figuras ..... **V**

Índice de Tabelas ..... **VI**

Siglas e Abreviaturas ..... **VII**

1 INTRODUÇÃO **2**

2 REVISÃO DE LITERATURA **6**

2.1 Asma 6

2.1.1 Epidemiologia da Asma 8

2.1.2 Impacto Social e Econômico da Asma 10

2.1.3 Classificação da Gravidade da Asma 11

2.1.4 Diagnóstico da Asma 13

2.1.5 Controle da Asma 17

2.2 Medicamentos para o tratamento da asma 19

2.2.1 Corticóides 20

2.2.2 Broncodilatadores 23

2.3 Terapia Inalatória 25

2.3.1 Fatores que podem Influenciar a deposição pulmonar 28

2.4 Mecanismos de deposição do aerossol nas vias respiratórias 32

2.4.1 Impactação 33

2.4.2 Sedimentação 33

2.4.3 Difusão 34

2.5 Dispositivos para Inalação 35

2.5.1 Preparações Líquidas Dispensadas Através de Nebulizadores 37

2.5.2 Preparações dispensadas por meio de Inaladores de pós seco - IPSs 38

2.5.3 Preparações líquidas dispensadas através de inaladores pressurizados dosimetrados (IPDs). 39

2.5.4 Tecnologia Modulite® 43

2.5.5 Câmara de inalação 45

2.6 Métodos de avaliação da deposição pulmonar das partículas de inaladores de dose medida 51

2.6.1 Medidas in vitro da deposição pulmonar..... 52

2.6.2 Métodos in vivo de avaliação da deposição pulmonar..... 62

3 OBJETIVOS 69

4 Artigo 1 - In vitro performance of Fluticasone/Salmeterol Pressurized Metered Dose Inhaler in combination with three different Valved Holding Chambers.....70

5 Artigo 2 - Comparative in vitro performance of three small volume Valved Holding Chambers with Beclomethasone/Formoterol Pressurized Metered Dose Inhaler.....84

***6 Artigo 3* - Comparação da Eficácia da formulação em partículas extrafinas Formoterol/Beclometasona com e sem espaçador valvulado em paciente com asma não controlada.....97**

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS 116

8 PERSPECTIVAS.....119

9 REFERÊNCIAS 121

ANEXOS.....137

APÊNDICES 147

[GONÇALVES, T.M. 2012]

1. Introdução

Avaliação da deposição pulmonar de partículas liberadas de inaladores pressurizados dosimetrados associados ou não a espaçadores valvulados. Estudo da distribuição do tamanho de partículas *in vitro* e do seu efeito clínico *in vivo* em pacientes com asma mal controlada.

1 INTRODUÇÃO

Desde a sua introdução na década de 50, a preparação líquida dispensada por meio de um inalador pressurizado dosimetrado (IPD) evoluiu muito (LEACH *et al.*, 1998; DONNELL, 2001) e se tornou o dispositivo para liberação de fármacos mais comum no tratamento da asma e outras afecções respiratórias como a doença pulmonar obstrutiva crônica (WAGNER *et al.*, 1998), já que o medicamento administrado por meio deste dispositivo alcança diretamente o local de ação (BARNES *et al.*, 1999; DOLOVICH, 1999). As câmaras de inalação (espaçadores) de diferentes tipos e tamanhos também têm sido desenvolvidas para serem utilizadas em combinação com este dispositivo (WILDHABER *et al.*, 2000; NEWMAN, 2004).

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, de prevalência e morbidade crescentes, adquirindo dimensões de um problema de saúde pública mundial. Segundo os dados do *Global Initiative for Asthma* (GINA, 2011), há 300 milhões de pessoas com a doença no mundo, e o número anual de mortes é estimado em 250.000. No Brasil, a asma constituiu-se na quarta causa de hospitalizações pelo Sistema Único de Saúde e a terceira causa de hospitalização entre crianças e adultos jovens. Os custos com a doença aumentam proporcionalmente com a gravidade e o nível de controle da doença (SBPT, 2012).

Em comparação com as demais vias de administração, a via inalatória apresenta a melhor relação risco-benefício para o tratamento da asma. Isto decorre do fato dos medicamentos atuarem de forma direta nos brônquios, resultando eficazes, com rápido início de ação e emprego de pequenas dosagens (em geral, 40 vezes menores do que por via oral) e com baixas concentrações séricas (PEREIRA LFF, 2007).

Segundo a *Global Initiative for Asthma* (GINA, 2011), o objetivo do tratamento da asma é atingir e manter o controle clínico da doença por períodos prolongados, e isso pode ser obtido na maioria dos pacientes, com uma terapêutica farmacológica adequada e executada em parceria entre o médico, o paciente e sua família (SBPT, 2012). Em casos de asma persistente moderada ou grave a recomendação como tratamento de primeira linha é a combinação de corticóides inalatórios (CI) de baixa-média dose associado a Agonistas β2 de

longa duração (LABA) quando a asma não está completamente controlada apenas com CI (GINA, 2011). Esta associação tem se mostrado extremamente benéfica no controle dos sintomas e na normalização da função pulmonar (PAPI *et al*, 2007a, 2007b), sobretudo pela disponibilidade sob a forma de administração de ambas as classes de medicamentos em um único dispositivo inalatório promovendo uma maior adesão do paciente ao tratamento (ROSENHALL *et al*, 2003).

O conhecimento sobre a relação entre a qualidade farmacêutica de uma formulação em forma de aerossol e sobre sua eficácia e segurança são de primordial importância para o processo de produção, regulamentação e a prescrição destes dispositivos (SMYTH, 2003). A eficácia de um tratamento administrado por via inalatória depende da quantidade de substância ativa a ser depositado nos pulmões, ou em regiões específicas do pulmão (WEDA *et al*., 2002; NEWMAN *e* CHAN, 2008). A quantidade de partículas finas (diâmetro < 5 µm), aquelas que se depositam ao nível profundo do pulmão, depende de vários fatores, tais como a formulação farmacêutica (solução ou suspensão), características dos dispositivos de administração, propelente e associação com espaçadores. Por exemplo, para o IPD, é fundamental que o paciente tenha boa coordenação entre pressionar o dispositivo e o início da inspiração (coordenação mão – pulmão) para inalar o máximo de partículas finas até o nível profundo dos pulmões (WILLIAMS *et al*., 1998, GINA, 2011). As câmaras de inalação foram desenvolvidas para minimizar este problema (NEWMAN, 2004; WILDHABER *et al.*, 2000).

A deposição pulmonar de uma substância em aerossol, e a resultante segurança e eficácia, podem ser medidas a partir de métodos *in vitro* e *in vivo*. De acordo com Clark e Borgström (2002) quando se considera o desempenho de um aerossol para inalação, o importante nos parâmetros *in vivo* é a dose total recebida pelo paciente (uma medida da segurança que se relaciona com a exposição total da droga para o corpo) e o padrão de deposição da dose inalada nas vias aéreas (uma medida da droga distribuída entre os sítios farmacologicamente ativos e não ativos, portanto, uma medida de segurança e eficácia).

Com base no exposto, o presente estudo avaliou o desempenho *in vitro* de duas preparações comercializadas para o tratamento da asma administradas por meio de inaladores

pressurizados dosimetrados (Seretide®, Salmetereol/Fluticasona 125/ 25 µg, GlaxoSmithKline e Fostair®, Beclometasona/Formoterol 100/6 µg) propelidos por HFA testados isoladamente e em combinação com três diferentes espaçadores com o objetivo de avaliar seus perfis de deposição e distribuição das partículas/gotículas. Foi realizado também um ensaio clínico aberto, randomizado, controlado para comparar a eficácia entre duas formas de tratamento com o IPD contendo beclometasona/formoterol (100/6 µg, Fostair®), com e sem espaçador, administrados a pacientes com asma mal controlada. O presente trabalho foi realizado em parceria com: Laboratoire de Pharmacie Galénique e o Laboratoire de Chimie Analitique da Faculté de Pharmacie da Université de la Méditerranée, Marseille – França, Serviço de Pneumologia do Hospital das clínicas da UFPE, Serviço de Pneumologia e Tisiologia do Hospital Otávio de Freitas, Hospital de Urgências e Traumas da UNIVASF e as Farmácias do Estado: Farmácia de Pernambuco – Petrolina e Farmácia Metropolitana - Recife.

[GONÇALVES, T.M. 2012]

2. Revisão de Literatura

Avaliação da deposição pulmonar de partículas liberadas de inaladores pressurizados dosimetrados associados ou não a espaçadores valvulados. Estudo da distribuição do tamanho de partículas *in vitro* e do seu efeito clínico *in vivo* em pacientes com asma mal controlada.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Asma

Define-se a asma em função de suas três principais características: inflamação crônica das vias aéreas, reversibilidade da obstrução ao fluxo aéreo e hiperresponsividade brônquica a uma variedade de estímulos (OLIVEIRA *et al.,* 2005; SBPT, 2012). Na sua etiopatogenia estão envolvidos fatores genéticos (principalmente atopia), ambientais (alérgenos) e desencadeantes como infecções de vias aéreas superiores, medicamentos, exercícios, entre outros. A doença produz broncoespasmos episódicos determinados por bloqueio beta-adrenérgico (TARANTINO, 2008). Manifesta-se clinicamente por episódios recorrentes de sibilância, dispnéia, aperto no peito e tosse, particularmente à noite e pela manhã ao despertar (SBPT, 2012). A Figura 1 mostra o processo de desenvolvimento da doença e a Figura 2 mostra o processo de broncoconstrição que caracteriza a asma.

Esta doença acomete adultos e crianças, e é responsável por substancial morbidade e expressiva mortalidade (WARNER e NASPITZ, 1998; MASOLI *et al.*, 2004) embora o risco de morte seja reduzido com intervenções farmacológicas apropriadas (SUISSA *et al.*, 2000; SBPT, 2012).

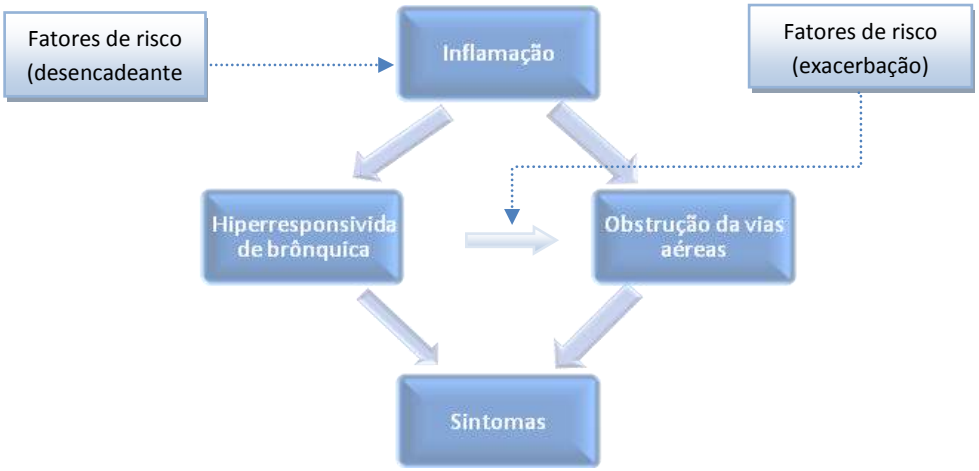


Figura 1 - Processo de desenvolvimento da asma.

Adaptado do Consenso Latino-Americano sobre a asma de difícil controle (2006).

O conceito de que a asma representa uma doença de caráter inflamatório foi estabelecido há mais de cem anos com base na análise de amostras de grandes vias aéreas de pacientes asmáticos obtidas durante necrópsias. Devido à dificuldade em se estudar a periferia pulmonar, foi considerada, por muito tempo, como uma doença de vias aéreas centrais. Entretanto, evidências recentes sugerem que o processo inflamatório se estende das vias aéreas centrais até as periféricas, comprometendo, também, o parênquima pulmonar. Porém, há controvérsias quanto ao local onde a inflamação mostra-se mais intensa (YANI *et al.*, 1992; CARROL *et al.,* 1993; KUWANO *et al.*, 1993).

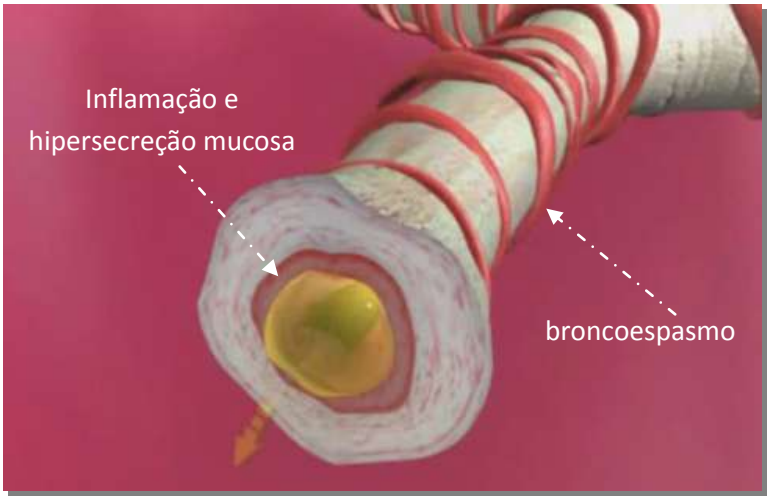


Figura 2 - Brônquio com processo inflamatório na asma e broncoespasmo.[1]

O processo inflamatório na asma tem o linfócito T *helper* 2 (Th2) como principal célula efetora da inflamação das vias aéreas e, de acordo com Lazaar e Panettieri (2004) esta célula é uma subclasse dos linfócitos TCD4^{+}. Estas células são indistinguíveis morfologicamente dos linfócitos T *helper* 1 (Th1) e por isso somente se diferenciam a partir das substâncias secretadas, as citocinas específicas conhecidas como interleucinas (IL) IL-4, IL-5, IL-6, IL-9 e IL-13. O aumento dessas citocinas caracteriza a asma, promovendo o crescimento, a migração e ativação dos eosinófilos, a diferenciação dos mastócitos e a produção de IgE. Os mastócitos, localizados ao longo dos brônquios, liberam substâncias como a histamina e os leucotrienos, que promovem a contração da musculatura lisa, o aumento da secreção e a migração de determinados leucócitos para a área. Acredita-se que certas células nas vias aéreas, particularmente os mastócitos, sejam responsáveis pelo início do estreitamento

[1] Fonte: http://www.youtube.com/watch?feature=endscreen&v=S04dci7NTPk&NR=1

(LAZAAR e PANETTIERI, 2004). A Figura 3 mostra uma representação da resposta inflamatória na asma.

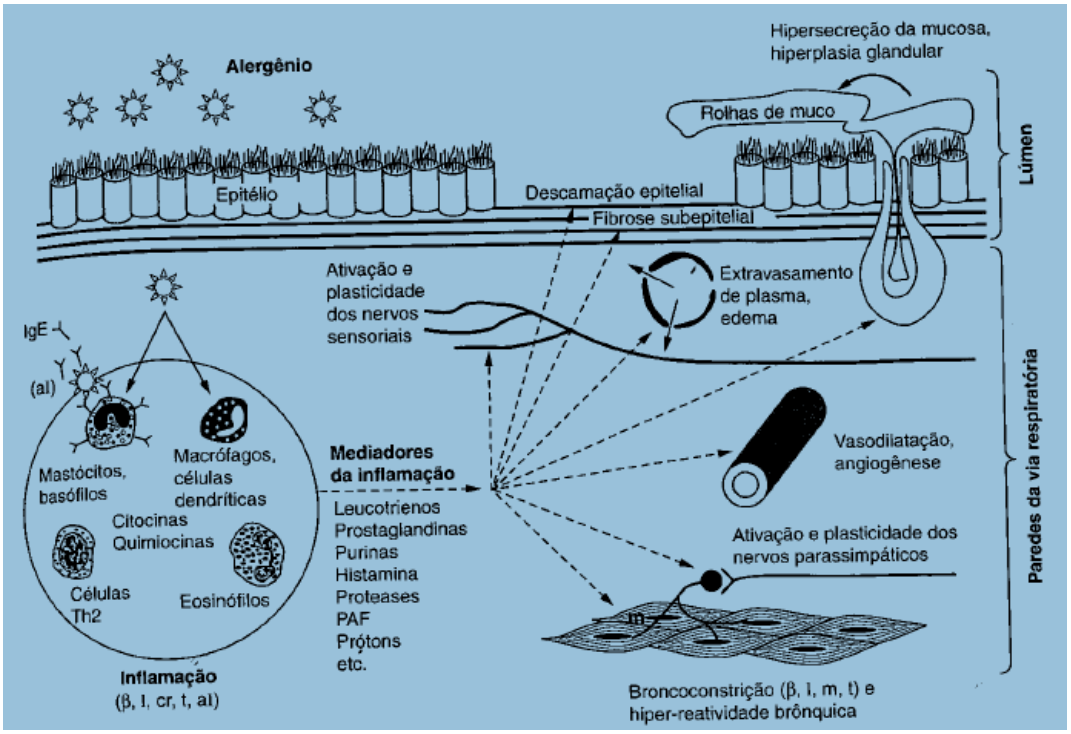


Figura 3 - Resposta inflamatória na asma

Fonte: BRUTON *et al*., 2010

A natureza crônica do processo inflamatório pode levar ao remodelamento da via aérea, acarretando irreversibilidade da obstrução ao fluxo aéreo e prejuízo da função pulmonar (BOUSQUET *et al.*, 2005; XISTO *et al.,* 2005*;* OLIVEIRA *et al., 2005*).

2.1.1 Epidemiologia da Asma

Essa doença é de prevalência e morbidade crescentes, adquirindo dimensões de um problema de saúde pública mundial. Segundo os dados do GINA (Global Initiative for Asthma), há 300 milhões de pessoas com a doença no mundo. Se for considerada uma prevalência mundial de 10% para esta doença, estima-se que, no Brasil, aproximadamente 20 milhões de habitantes têm asma (SOLÉ *et al*, 2006 e 2007). Em 2004, foram internadas

367 mil pessoas, e ocorreram mais de 2.000 óbitos devido à asma, com gastos de aproximadamente 123,2 milhões de reais para o SUS (DATASUS, 2011). No Brasil, a asma constituiu-se na quarta causa de hospitalizações pelo Sistema Único de Saúde (SBPT, 2012) e a terceira causa de hospitalização entre crianças e adultos jovens (DATASUS, 2011). De acordo com dados recentes do DATASUS, no período de 2008 a 2009, a doença foi responsável por cerca de 407.184 mil casos de morbidade hospitalar no SUS. Entre 2000 e 2010, as taxas de hospitalização por asma, em indivíduos maiores de 20 anos, reduziram em 49%. Dados mais recentes do DATASUS mostram que em 2011 este número de hospitalizações caiu para 160 mil, para todas as idades.

Sua incidência é bastante expressiva no Brasil, afetando adultos e principalmente crianças, independente da classe social. Segundo dados extraídos do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), realizado nas cidades de Recife, Salvador, Itabira, Uberlândia, São Paulo, Curitiba e Porto Alegre entre escolares de 6 a 7 anos e de 13 a 14 anos, 13% das crianças brasileiras são asmáticas (ISAAC, 2008).

De acordo com a Rede de Atenção Básica em Saúde (ABS), criada pelo Ministério da Saúde (2004), que publicou um documento intitulado “ASMA e Rinite: Linhas de Conduta em Atenção Básica”, a adoção de ações mais efetivas para a atenção às pessoas com asma e rinite constitui o pilar para a redução do número de óbitos e internações desnecessárias no País e para a melhoria da qualidade de vida dessas pessoas.

Em Belo Horizonte - MG de acordo com o DATASUS, a asma foi a segunda maior causa de internações em crianças na faixa etária de 1 a 9 anos. Observando esse problema de saúde pública, foi implantado na capital mineira o Projeto de assistência pública à criança asmática, através de um convênio entre a Secretaria Municipal de Saúde e o Departamento de Pediatria da Universidade Federal de Minas Gerais (IBIAPINA *et al.*, 2003). No Nordeste, foi desenvolvido no estado da Bahia um Projeto para o controle da asma e rinite alérgica, o ProAR. É um projeto de ensino, pesquisa e assistência que integra o SUS e a Universidade pública, baseado no Plano Nacional de Asma. Isto porque a asma também é um problema de saúde pública no estado da Bahia, pois, no mês de janeiro de 2004 foram registradas 209 internações por asma em Salvador, somente no SUS (PONTE *et al.*, 2004).

A mortalidade por asma ainda é baixa, mas apresenta magnitude crescente em diversos países. Estima-se que 250.000 pessoas vão a óbito anualmente em decorrência da doença no mundo inteiro. Nos países em desenvolvimento, corresponde a 5-10% das mortes por causas respiratórias, com elevada proporção de óbitos domiciliares (GINA, 2011; SBPT, 2012).

O *National Asthma Education and Prevention Program* publicou, em 2002, as Diretrizes para o Diagnóstico e Tratamento da Asma (MADOX e SCHWARTZ, 2002). Com o tratamento, busca-se obter o melhor controle possível da asma, sendo utilizados inicialmente medicamentos por via inalatória, como corticóides e broncodilatadores (NIHB/WHO, 1997, 2002).

2.1.2 Impacto Social e Econômico da Asma

Segundo a GINA (2011), fatores sociais e econômicos são fundamentais para o entendimento da asma e do seu manejo, tanto na perspectiva do paciente, do profissional de saúde ou da entidade que financia os custos do tratamento. Estudos da região da Ásia-Pacífico, Índia, América Latina, Reino Unido e Estados Unidos, apontam a ausência na escola e dias de trabalho perdido como consequências socio-econômicas substanciais da asma. Na análise do impacto econômico da asma, merecem destaque as despesas médicas diretas (internações hospitalares e custo de medicamentos) e indiretas, despesas não-médicas (dias de trabalho perdidos e morte prematura). A asma é a maior causa de ausência no trabalho em muitos países como a Austrália, Suécia, Reino Unido, e Estados Unidos. A análise de custos da asma em diferentes regiões permitiu chegar a algumas conclusões:

- O custo do tratamento do paciente depende do nível de controle da asma;
- Tratamento de emergência é mais caro que o tratamento planejado;
- O tratamento preconizado por diretrizes pode ser custo efetivo. Famílias podem sofrer com o impacto econômico do tratamento.

Santos *et al* (2007) demonstraram que a falta de controle da asma é um dos principais motivos da utilização dos serviços de saúde e responsável pelo dobro dos custos diretos (medicação e utilização dos serviços de saúde) e aumento dos custos indiretos (número de dias perdidos na escola e no trabalho), comparados com aqueles com asma controlada.

Apesar do tratamento para controle da asma ser caro, os custos de não tratar a doença de maneira correta são ainda maiores. O tratamento apropriado implica em um desafio para o paciente, profissionais de saúde, organizações de saúde e governos.

2.1.3 Classificação da Gravidade da Asma

A crise asmática é caracterizada por episódios de falta de ar e chiados no peito, que variam de pessoa a pessoa com relação à gravidade e frequência e pode se manifestar em qualquer faixa etária, embora geralmente tenha início na infância (IBIAPINA *et al*, 2003). O paciente necessita de acompanhamento constante, pois está sempre vulnerável aos fatores desencadeadores da crise, como mudanças bruscas de temperatura, poeira doméstica, cigarro e poluição (WILSON *et al*, 1998). Estima-se que 10% dos asmáticos apresentem manifestações graves da doença. A asma grave resulta em ônus desproporcional com custos diretos com assistência de saúde, e perdas financeiras indiretas no ambiente de trabalho e no núcleo familiar do paciente (NASPITZ, 1997; WARNER *et al*., 1998; SUISSA *et al.*, 2000; MASOLI *et al.*, 2004; BOUSQUET *et al.*, 2005). Todavia, suas consequências mais cruéis são o sofrimento pessoal e o familiar, trazidos pela asfixia recorrente. A Tabela 1 apresenta a classificação da Gravidade da Asma conforme as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma (2012).

Tabela 1 - Classificação da Gravidade da Asma [2]

Achado[a]	Leve a moderada	Grave	Muito Grave (insuficiência respiratória)
Impressão clínica geral	Sem alterações	Sem alterações	Cianose, sudorese,exaustão
Estado mental	Normal	Normal ou agitação	Agitação, confusão, sonolência
Dispnéia	Ausente ou leve	Moderada	Intensa
Fala	Frases completas	Frases incompletas No lactente: choro curto, dificuldade alimentar	Frases curtas ou monossilábicas No lactente: dificuldade alimentar
Musculatura acessória	Retrações leves/ausentes	Retrações acentuadas	Retrações acentuadas
Sibilância	Ausentes com MV normal, localizados ou difusos	Localizados ou difusos	Ausentes com MV diminuído
FR, ciclos/min[c]	Normal ou aumentada	Aumentada	Aumentada
FC, bpm	≤ 110	> 110	> 140 ou bradicardia
PFE, % previsto	> 50	30-50	< 30
SpO_2, %	> 95	91-95	≤ 90
PaO_2, mmHg	Normal	Ao redor de 60	< 60
$PaCO_2$, mmHg	< 40	< 45	≥ 45

MV: murmúrio vesicular. [a]A presença de vários parâmetros, mas não necessariamente de todos, indica a classificação geral da crise. [b]Músculos intercostais, fúrcula ou esternocleidomastoideo. [c]FR em crianças normais: < 2 meses, < 60 ciclos/min; 2-11 meses, < 50 ciclos/min; 1-5 anos, < 40 ciclos/min; 6-8 anos, < 30 ciclos/min; e > 8 anos, igual a FR para adultos.

A *Global Initiative for Asthma* (GINA, 2011) classifica os fatores que influenciam no desenvolvimento e expressão da asma em:

Fatores inerentes ao indivíduo:

- Alérgenos domiciliares: ácaro, pelos de animais (cães, gatos e ratos), alérgenos de baratas e fungos;
- Alérgenos externos: ácaros, pólens, animais, esporos de fungos e mofo;
- Infecções (sobretudo virais);
- Sensibilizadores ocupacionais;
- Fumaça de cigarro: fumantes passivos e ativos;
- Poluição do ar;
- Dieta.

Fatores ambientais:

- Genéticos: genes predisponentes à atopia; genes predisponentes à hiperresponsividade;
- Obesidade;
- Gênero (masculino/feminino).

[2] Fonte: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma, 2012.

As exacerbações asmáticas podem ser breves ou persistir por vários dias. Em alguns casos, a asma pode ser ocasional ou persistente. Entre os ataques, a falta de ar pode persistir em alguns pacientes asmáticos, especialmente idosos, pode se tornar permanente e mais ou menos intensa. Crises podem ser desencadeadas por fatores específicos ou aparecer sem motivo. A doença pode se manifestar em diferentes situações: exercício físico; o contato com um alérgeno; inalação de poluentes, tornando o pulmão mais vulnerável (fumo, gás de escape, tintas, aerossóis etc); o frio; certos medicamentos como a aspirina ou anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), alguns anti-hipertensivos, alguns colírios; ingestão de alimentos; o stress e a ansiedade. Esses fatores estão envolvidos em proporções variáveis, dependendo do desenvolvimento da doença (OLIVEIRA *et al,* 2005; SOUZA *et al*, 2009; SBPT, 2012). Hoje, a origem parcialmente genética da asma não está mais em dúvida. No entanto, asma e alergias são doenças multifatoriais.

2.1.4 Diagnóstico da Asma

O diagnóstico da asma baseia-se em condições clínicas e/ou funcionais. De acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma (2012), são indicativos da asma a presença de um ou mais sintomas descritos abaixo:

- Dispnéia, tosse crônica, sibilância, aperto no peito ou desconforto torácico, particularmente à noite ou nas primeiras horas da manhã;
- Variabilidade dos sintomas;
- Desencadeamento dos sintomas (por fumaça, odores fortes e exercício) ou por aeroalérgenos (como ácaros e fungos);
- A piora dos sintomas à noite e a melhora espontânea ou pelo uso de medicações específicas para asma (broncodilatadores e anti-inflamatórios esteróides);

i. Diagnóstico clínico

A asma pode ser frequentemente diagnosticada com base nos sintomas do pacientes e em seu histórico médico. Contudo a confirmação deve ser feita por meio de métodos

diagnósticos como a espirometria, teste de broncoprovocação e medidas seriadas de Pico de Fluxo Expiratório - PFE (SBPT, 2012).

ii. Diagnóstico funcional

Segundo Tarantino (2008) a avaliação dos volumes pulmonares é um dos métodos fundamentais para se testar a função pulmonar. Sua importância decorre do fato de os volumes pulmonares definirem subdivisões anatômicas para a avaliação do desempenho das vias respiratórias (Figura 4). Classicamente, os volumes pulmonares são assim definidos:

1) *Volume corrente* (VC), ou profundidade da respiração, é o volume de ar inspirado ou expirado em cada respiração;
2) *Volume de reserva inspiratória* (VRI) é a quantidade máxima de ar que pode ser inspirado a partir da posição final de uma inspiração normal;
3) *Volume de reserva expiratória* (VRE) corresponde ao volume máximo que pode ser expirado a partir do nível final de uma expiração normal;
4) *Volume residual* (VR) é o volume de gás que permanece nos pulmões ao final de uma expiração máxima.

Conceitualmente, a soma de volumes pulmonares (Figura 4) determina as capacidades pulmonares:

1) *Capacidade residual funcional* (CRF) é composta de dois volumes: de reserva expiratória e residual, e é definida como o volume de gás que permanece nos pulmões após uma expiração tranquila;
2) *Capacidade inspiratória* (CI) é o máximo volume de ar que pode ser inalado a partir da CRF e é decorrente de duas subdivisões: do volume corrente e do volume de reserva inspiratório;
3) *Capacidade vital* (CV) é o máximo volume de ar que pode ser expirado após uma inspiração máxima;
4) *Capacidade pulmonar total* (CPT) é o volume de ar contido nos pulmões após uma inspiração máxima.

De acordo com a GINA (2011) as medidas da função pulmonar não apenas ajudam a confirmar o diagnóstico da asma como também permitem obter informações sobre o grau de severidade e da variabilidade da limitação do fluxo de ar. Desta forma, a espirometria é a técnica mais adequada para medir a limitação do fluxo de ar, variabilidade e sua reversibilidade de forma a estabelecer um diagnóstico da asma, além de ser essencial para a avaliação da gravidade (SBPT, 2012).

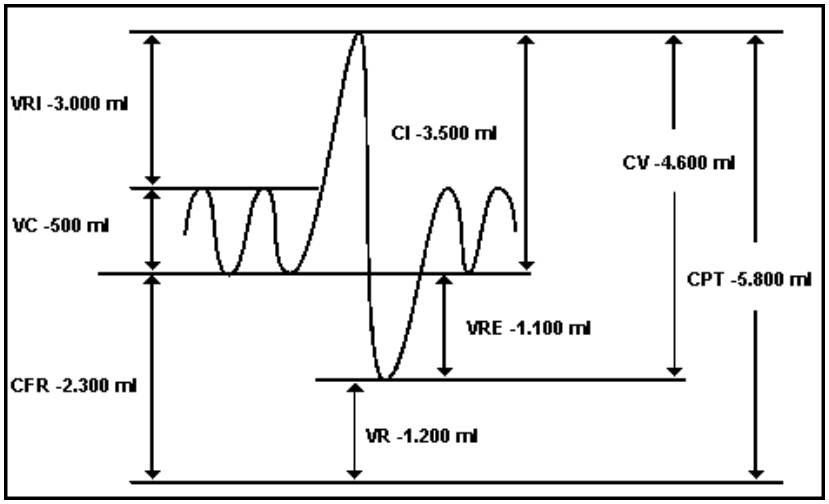


Figura 4 - Volumes e Capacidades Pulmonares.[3]

A espirometria é um procedimento usado na clínica médica que permite medir o volume de ar que entra e sai dos pulmões e os fluxos respiratórios. É um teste que auxilia na prevenção e permite o diagnóstico e a quantificação dos distúrbios ventilatórios. Ela integra a avaliação de pacientes com sintomas respiratórios ou doenças respiratórias conhecidas. A espirometria é um exame peculiar na medicina que exige pessoal capacitado para aplicar técnicas padronizadas a partir do uso de equipamentos adequados (Espirômetros). Esta técnica pode ser realizada com ou sem esforço expiratório, mas depende da colaboração e compreensão do paciente. Quando o método é realizado empregando-se esforço, é utilizada para a mensuração dos volumes e capacidades pulmonares; no segundo caso, quando não há a necessidade de manobra forçada, os volumes são relacionados ao tempo expiratório, determinando-se os fluxos aéreos. Os valores obtidos devem ser comparados a valores previstos adequados para a população avaliada (PEREIRA, 2002; TARANTINO, 2008).

[3] Fonte: http://www.clasa-anestesia.org/revistas/brasil/HTML/BraAnatomia_Funcional_Do_Pulmo.htm

> [...] Considerando que o comportamento mecânico do pulmão é baseado em suas propriedades elásticas e em seu volume, a mensuração dos volumes pulmonares oferece informações que podem ser essenciais para a caracterização do estado fisiopatológico decorrente de anormalidades dos processos pulmonar-ventilatório (BARRETO, 2002).

A medida mais utilizada para o paciente asmático, o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), é a quantidade de ar eliminada no primeiro segundo a partir de uma manobra expiratória forçada. Em pacientes asmáticos, a espirometria costuma demonstrar obstrução ao fluxo aéreo e reversibilidade seja imediatamente com uso de brocodilatador ou mais lentamente pela remissão da doença. Interessam, particularmente, as medidas do VEF_1 e CVF. Costuma-se fazer a medida do VEF_1 e da CFV antes e após o uso de broncodilatador, frequentemente verificando-se uma diferença significativa. No caso do VEF_1, essa diferença após o broncodilatador deve ser de pelo menos 200 mL e 12% do seu valor pré-broncodilatador ou 200 mL do seu valor pré-broncodilatador e 7% em relação ao valor previsto (SBPT, 2012). O consenso da ATS/ERS (2005) considera uma variação significativa quando o VEF_1 e a CVF aumentam em 200 mL e 12% em relação ao valor basal. Uma variação acima de 10% em relação ao previsto aumenta em muito a chance do diagnóstico de asma (TARANTINO, 2008).

Outro parâmetro prático, de fácil obtenção pela espirometria, é o pico de fluxo expiratório (PFE). O PFE é a medida da maior velocidade de saída de ar, obtida durante uma expiração forçada após inspiração máxima (ou seja, expiração forçada a partir da capacidade pulmonar total). Contudo o VEF_1 é a medida de função pulmonar mais útil clinicamente na asma, pois se correlaciona mais com a melhora ou com a piora da broncoconstrição, e seus resultados são expressos em gráficos de volume-tempo e fluxo-volume (ARRUDA *et al*, 2009; SBPT, 2012).

2.1.5 Controle da Asma

Segundo a *Global Initiative for Asthma* (GINA, 2011), o objetivo do tratamento da asma é atingir e manter o controle das manifestações clínicas da doença por períodos prolongados. Com base em parâmetros como o uso de medicação de alívio, sintomas, restrição de atividades físicas e intensidade da limitação ao fluxo aéreo, a asma pode ser classificada em três grupos distintos: asma controlada, asma parcialmente controlada e asma não controlada (Tabela 2).

Tabela 2 - Níveis de Controle da Asma[4]

Parâmetros	Asma controlada	Asma parcialmente controlada	Asma não controlada
	Todos os parâmetros abaixo	Um ou dois parâmetros abaixo	Três ou mais dos parâmetros da asma parcialmente controlada
Sintomas diurnos	Nenhum ou ≤ 2/ semana	Três ou mais por semana	
Limitação de atividades	Nenhuma	Qualquer	
Sintomas/ despertares noturnos	Nenhum	Qualquer	
Necessidade de medicação de alívio	Nenhuma ou ≤ 2/ semana	Três ou mais por semana	
Função pulmonar (PFE ou VEF_1)	Normal	< 80% predito ou do melhor prévio (se conhecido)	

Foram desenvolvidos instrumentos de avaliação do controle da asma para suprir a deficiência no gerenciamento do controle da asma. Atualmente, dispõe-se de três questionários para a avaliação de sintomas que refletem a natureza multidimensional da

[4] Fonte: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma, 2012.

doença e que são facilmente administrados e interpretados, são exemplos o *Asthma Control Questionnaire* (ACQ), o *Asthma Control Scoring System* (ACSS) e o *Asthma Control Test* (ACT).

O *Asthma Control Test* (ACT – traduzido e validado para o Português) é um exemplo de questionário útil na prática clínica e em protocolos de pesquisa, por permitir a padronização, a uniformização e a reprodução das medidas propostas a um baixo custo (ROXO *et al.*, 2010). Desenvolvido nos Estados Unidos por Nathan *et al*. (2004), o ACT é um questionário composto por 5 perguntas relacionadas à frequência dos sintomas da asma e ao uso de medicamento de alívio por parte dos pacientes, considerando as últimas quatro semanas. As perguntas dizem respeito aos sintomas, uso de medicação de alívio e efeitos da asma nas atividades diárias sem a necessidade de medidas de função pulmonar. O ACT é responsivo às intervenções terapêuticas e é útil para monitorar o controle da asma ao longo do tempo. Os resultados variam de 5 (ausência de controle) à 25 (controle total) pontos (ALVAREZ-GUTIERREZ *et al.*, 2010). O escore é calculado a partir da soma dos valores de cada questão, as quais valem de 1 a 5 pontos. As respostas que indicam maior controle da asma devem receber maior pontuação. Quanto maior o escore, mais controlada é a asma (ROXO *et al*., 2010). De acordo com as Diretrizes da sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma (2012), um escore entre 20 e 24 pontos indica um controle adequado, e um escore abaixo de 20 significa asma não controlada.

O ACT é amplamente empregado na prática clínica e já foi validado para utilização em diversas partes do mundo como na China (ZHOU *et al.*, 2007), Norte da África (HASNAOUI *et al.*, 2009) Espanha (ALVAREZ-GUTIERREZ *et al.*, 2010) e Brasil (ROXO *et al.*, 2010). Na França foi utilizado, inclusive, para a determinação do fenótipo de pacientes asmáticos (GODARD *et al.*, 2010). Trata-se de um questionário devidamente reconhecido como reprodutível, com consistência interna e responsiva às mudanças clínicas (ROXO *et al.*, 2010).

Em 2006, Schatz *et al.* publicaram um estudo que avaliou a confiabilidade, validade e resposta de pacientes asmáticos que não eram acompanhados por especialista ao ACT. Um total de 313 pacientes completou o ACT em duas visitas médicas. A função pulmonar individual foi medida e o controle da asma quantificado. Os resultados do estudo permitiram concluir que o ACT é um questionário confiável, válido e responsivo às mudanças no controle

da asma através do tempo. Mostrou também que um escore ≤ 19 identifica pacientes com asma pobremente controlada. Neguyen *et al.* (2011), em seu estudo com 323 indivíduos também concluiu que um ponto de corte de 19 permite uma distinção, baseada nas diretrizes preconizadas pela GINA (2011), entre pacientes sem controle da asma e aqueles parcialmente controlados.

A relação do ACT com os níveis de controle estabelecidos pela GINA (*Global Iniciative for Asthma*) foi descrita em 2010 por Álvarez-Guitiérrez *et al* (2010). O estudo foi realizado com 441 pacientes, em uma clínica especializada em doenças pulmonares. Os pacientes foram submetidos à espirometria, teste de quantificação de óxido nítrico exalado (FeNO) e ACT. Ao final do estudo os autores concluíram que os pontos de corte para o ACT, de acordo com a GINA, seriam: ACT ≥ 21 – asma controlada; ACT entre 19 e 20 – asma parcialmente controlada; e ACT ≤ 18 – asma não controlada. Schatz *et al.* (2009) determinaram a variação mínima no escore do ACT que representa uma mudança clinicamente relevante para o paciente. O estudo foi realizado com 4.118 pacientes e concluiu que uma variação de 3 pontos já possua relevância clínica.

2.2 Medicamentos para o tratamento da asma

Os medicamentos para tratar a asma são divididos em medicamentos para o controle e para o alívio. Os medicamentos utilizados para o controle da doença devem ser administrados diariamente por longo período. Dentre eles incluem-se os corticóides inalados (CIs) e corticóides orais (CO), modificadores de leucotrienos, Agonistas β2 de longa ação (LABAs) em associação com CIs, metilxantinas (teofilina de longa ação), cromonas e imunomoduladores. Os medicamentos para alívio são utilizados basicamente quando é necessário reverter a broncoconstrição e aliviar os sintomas. Neles se incluem Agonistas β2 de curta ação, anticolinérgicos inalados, teofilina de curta ação e Agonistas β2 oral de curta ação (BRUNTON, 2010).

De acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma (2012), o tratamento deve ser iniciado de acordo com a gravidade da

doença. A manutenção do tratamento deve variar de acordo com o estado de controle do paciente:

- Para asma *persistente moderada* utiliza-se Agonistas β2 de curta duração para alívio dos sintomas; recomenda-se CIs em doses moderadas (especialmente em crianças) a altas ou CIs em doses baixas a moderadas, associado à LABA; a associação de antileucotrienos ou teofilina em doses baixas pode ser uma alternativa. Nas exacerbações graves pode ser necessária a utilização de corticosteróide oral;
- Para asma *persistente grave* CI em dose alta, especialmente em crianças; recomenda-se CI em dose alta associado à LABA; associar antileucotrieno ou teofilina; utilizar corticosteróide por via oral na menor dose necessária para controle dos sintomas e/ou nas exacerbações.

Dentre os medicamentos que devem ser usados na terapia da asma, os corticóides e os Agonistas β2 apresentam os melhores resultados, sendo preferida a via inalatória para a administração desses medicamentos (MADDOX e SCHWARTZ, 2002).

2.2.1 Corticóides

Nos últimos 20 anos, o controle farmacológico da asma teve o seu enfoque direcionado para os fármacos antiinflamatórios utilizadas por inalação. A partir da década de 80 o uso de corticóides por inalação tornou-se universalmente aceito como terapia de primeira linha para pacientes com asma persistente. Isto deve-se ao fato de serem liberados diretamente no sítio da inflamação (PEREIRA, 1998; FILHO *et al*, 2004).

Os corticóides inalatórios são utilizados para reverter o processo inflamatório instalado nas vias aéreas, melhorando a função pulmonar, reduzindo os sintomas, as exacerbações e a necessidade de medicação de resgate, com efeitos sistêmicos mínimos (SCICHILONE *et al*, 2010). Os efeitos biológicos dos corticóides colocam-nos, sob o ponto de vista terapêutico, entre os agentes antiinflamatórios mais potentes disponíveis para o tratamento de doenças inflamatórias crônicas, fazendo deles a terapêutica mais efetiva para a asma. Sua ação predominante é desativar diversos genes inflamatórios (codificadores de citocinas,

quimiocinas, moléculas de adesão, enzimas inflamatórias, receptores e proteínas) ativados durante o processo inflamatório (CAMPOS, 2007).

A beclometasona (Figura 5) foi o primeiro fármaco utilizado no tratamento da asma e rinite, em 1972 (BROWN *et al*, 1972). É um corticóide halogenado, 5000 vezes mais potente que a hidrocortisona pela atividade tópica de McKenzie (1962). A budesonida é 980 vezes mais potente que a dexametasona e apresenta biodisponibilidade (BD) sistêmica de 11% devido ao efeito de primeira passagem, enquanto que a dexametasona tem BD de 80% (RYRFELDT *et al*, 1982 ; BROGDEN e MCTAVISH, 1992 ; BARNES *et al*, 1993).

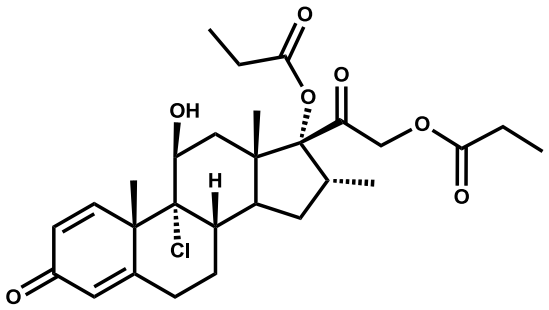


Figura 5 – Estrutura química do Dipropionato de Beclometasona.

O propionato de fluticasona (Figura 6) surgiu após a beclometasona e é duas vezes mais potente que esta e três vezes mais que a budesonida (BARNES *et al*, 1993 ; LUNDBACK, 1993), além disso apresenta um extenso metabolismo hepático tornando sua BD insignificante. Apresenta maior penetração e deposição no tecido pulmonar, com afinidade pelos receptores de corticóides, graças ao seu caráter lipofílico.

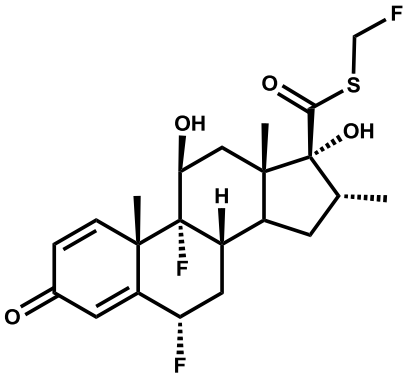


Figura 6 – Estrutura química do Propionato de Fluticasona.

Em geral os corticóides inalatórios apresentam alta potência intrínseca, alta deposição pulmonar e longo tempo de permanência em tecido broncopulmonar. Eles atuam por mecanismos de ação semelhantes, entretanto o que pode influenciar no resultado final são suas propriedades farmacocinéticas, que variam nas substâncias disponíveis, ver a Tabela 3, e o clearence dos corticóides podem influenciar em sua segurança e eficácia. Os vários corticóides comercializados apresentam uma farmacocinética variável e isto pode estar relacionado, em parte, aos dispositivos de inalação utilizados para a sua veiculação.

Tabela 3 - Propriedades farmacocinéticas dos corticóides inalatórios.

Fármaco	BD Oral	BD Inalada	T 1/2	Cmax (pg/mL)	Vd (L/Kg)	CL (L/min)
Beclometasona	15-25%	25% (spray)	0,1 – 0,5	N/D	< 1	2,5
Fluticasona	< 1%	26-31% (spray)	8 – 14	500 (1000 µg)	12,1	-
		17% (Accuhaler)	-	-	-	-
		12-16% (Diskhaler)	3,7-14,4	500 (1000 µg)	3,7 – 12,1	0,9 – 1,3
Mometasona	< 0,1%	<1% (estimado)	4,5	49,8 (400 mg)	4,5	0,892
Budesonida	6-13%	39% (Turbuhaler)	2 – 3	700	2,7 – 4,3	0,9-1,4
		26% (spray)	-	-	-	-
Flunisolida	21%	32-39% (spray)	1,6	2800 (1000 µg)	1,8	1,0
Traincinolona	23%	22% (spray)	1,5 – 3,6	500 (400 µg)	1,3 – 2,1	0,7-1,2

Fonte: GIRODET e MOLIMARD, 2005.

Durante a inalação do corticóide, uma fração se deposita na orofaringe e é deglutida e absorvida pelo trato gastrointestinal, sendo eficientemente inativada pelo metabolismo hepático. Enquanto que uma pequena fração inalada é depositada nos brônquios e pulmões, sofrendo também absorção sistêmica; uma pequena parte desta fração ainda sofrerá nova inativação hepática enquanto que a maior parte será distribuída pelo corpo, podendo

persistir por várias horas. Para uma adequada obtenção do efeito terapêutico com segurança, o ideal corresponde à utilização de um corticóide que tenha alta biodisponibilidade pulmonar e baixa biodisponibilidade oral. O tamanho da partícula é um parâmetro físico de relevância clínica. De acordo com Taburet e Schmit (1994), partículas de 1 a 5 µm são as ideais, depositando-se nas pequenas vias aéreas e cumprindo o seu papel terapêutico.

A BD oral da beclometasona, budesonida e da flunisolida é respectivamente de 25% (DALEY -YATES *et al*, 2001), 13% (RYRFELDT e*t al*, 1982) e 21% (DICKENS *et al*, 2000), enquanto que a fluticasona apresenta uma BD oral < 1% (THORSSON *et al*, 1997; MOLLMANN *et al*, 1998). Como a disponibilidade sistêmica de um fármaco se correlaciona com a taxa de efeitos adversos, estas diferenças farmacocinéticas podem contribuir para variações no efeito farmacodinâmico.

2.2.2 Broncodilatadores

- *Broncodilatadores (Agonistas β2) de curta duração*

Os Agonistas β2, por seu efeito relaxante sobre a musculatura lisa brônquica, continuam o tratamento sintomático de escolha para broncoespasmos agudos que pode ocorrer em pacientes com asma. Os Agonistas β2 de curta duração de ação também são administrados na profilaxia de asma relacionada ao esforço e antes de uma exposição prevista a um alérgeno. Eles devem ser usados apenas quando indicados e em um esquema fixo. Considerando-se que, em geral, é necessário administrar um agonista β2 de curta duração de ação mais de uma vez por dia, deve-se fazer uma reavaliação do tratamento básico com corticóide (BARNES *et al*., 1999).

- *Broncodilatadores (Agonistas β2) de longa duração*

Os agonistas β2 de longa duração (pelo menos 12 horas) (LABA - "Long acting ß2-agonist) são usados por inalação no tratamento de manutenção da asma. Eles são a primeira escolha para adultos como terapia adjuvante em casos de controle inadequado do tratamento da asma com corticóide inalatório (BARNES *et al.*, 1999).

O Formoterol (Figura 7) age tão rapidamente como um agonista β2 de curta duração de ação, mas sua utilização no tratamento da crise asmática aguda deve ser sempre objeto de estudos complementares. O formoterol é um agonista beta-2 adrenérgico seletivo que induz relaxamento da musculatura lisa brônquica, em casos de broncoespasmos. O efeito broncodilatador aparece rapidamente no espaço de 1 a 3 minutos após a inalação, e persiste por até 12 horas após a inalação de uma dose única (FOSTAIR®, 2010).

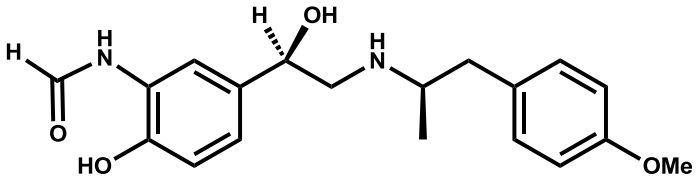


Figura 7 – Estrutura química do Fumarato de Formoterol dihidratado.

O salmeterol (Figura 8) é um agente seletivo dos receptores agonista β2 de ação prolongada que apresenta uma longa cadeia lateral que se liga ao sítio externo do receptor. Essa propriedade farmacológica do salmeterol proporciona uma proteção mais efetiva contra a broncoconstrição induzida pela histamina, em relação à proteção obtida com o uso dos agonistas β2 de ação curta convencional, e produz uma broncodilatação de longa duração (de pelo menos 12 horas). O Salmeterol não é adequado para tratamento dos sintomas agudos da asma porque tem um início lento de ação (10 a 20 minutos após a administração) (SERETIDE®, 2012).

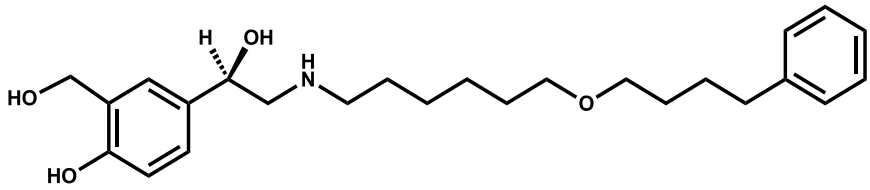


Figura 8 – Estrutura química do Xinafoato de Salmeterol.

Os agonistas β2, broncodilatadores de referência, representam, juntamente com os antiinflamatórios, a base essencial do tratamento da asma. Diferentes estudos mostraram que a junção de um agonista β2 de longa duração permite obter um melhor controle da asma que o aumento da dose cotidiana de corticóides inalatórios (DEVILLIER, 2001). A terapia combinada promoveu um benefício importante para os pacientes com asma: ao simplificar o uso, facilitou o tratamento.

2.3 Terapia Inalatória

A terapia inalatória é uma prática conhecida e usada desde a antiguidade. Por seus diversos benefícios, provados ao longo dos anos, foi alvo ativo de pesquisa, ao nível internacional, permitindo uma racionalização positiva de sua prática e hoje uma das principais armas terapêuticas no tratamento de doenças respiratórias.

A tentativa de oferecer tratamento para moléstias pulmonares antecede a Era Cristã. Já neste período podemos observar tentativas terapêuticas na China fazendo uso da planta denominada *Ephedra vulgaris*. Na Índia, a fumaça obtida de uma espécie de planta denominada *Datura* (atualmente reconhecida por sua atividade simpaticolítica) também era utilizada para fins terapêuticos (EVERARD, 2000; FEENSTRA *et al*, 2002). Hipócrates (400 a.C.), não só descreveu a inalação de vapores como terapêutica, mas também, a forma de produzí-los corretamente (PEREIRA, 1998; FILHO *et al*, 2004). O empirismo destas terapêuticas, muito antes do desenvolvimento das primeiras sementes do método científico, ilustra um dos paradigmas do tratamento da asma que se mantém até os tempos atuais: a opção pela melhor via de se administrar medicação para pacientes com asma. A

Tabela 44 mostra a evolução dos dispositivos.

Tabela 4 - Evolução histórica dos dispositivos inalatórios

Há 4000 anos	Inalação de anticolinérgico natural (*Datura sp*)
Há 200 anos	Introdução de Datura na Europa
Há 140 anos	Vaporizador portátil
Década de 30	Modernos estudos sobre aerossóis, adrenalina
Década de 50	Squeeze-bulb, nebulizadores de jato Aerossol dosimetrado com CFC (1956)
Década de 60	Spinhaler (1º inalador de pó)
Década de 70	Rotahaler. Autohaler (1º aerossol dosimetrado auto-disparado pela inspiração)
Década de 80	Espaçadores
Década de 90	Espaçadores de metal Turbuhaler (1º inalador de pó com múltiplas doses) Aerolizer e acuhaler/diskus (1º inalador de pó com marcador de dose) Aerossol dosimetrado com HFA
A partir de 2000	Pulvinal, novolizer, handihaler, HFA Modulite®

Fonte: PEREIRA, 1998.

Em 1930, com a administração de um aerossol de adrenalina no tratamento da asma, teve início a era moderna, culminando com o aparecimento do primeiro inalador pressurizado de dose medida em 1956; e a via inalatória consolidou-se como a principal via para administração de fármacos em doenças obstrutivas. Nas últimas duas décadas houve grandes avanços na eficácia de administração de fármacos inalatórios com o surgimento dos espaçadores, nebulizadores de pó de dose múltipla e com a nova geração de nebulímetros com propelente que não lesa a camada de ozônio, hidrofluoralcano (HFA) (PEREIRA, 1998). A Figura 9 mostra o primeiro nebulizador portátil utilizado na clínica (1858).

Figura 9 - O Primeiro nebulizador portátil

A exigência da troca de propelentes dos IPDs impulsionou a busca de novas terapias para a asma, a partir do acordo internacional de entidades ambientais - o chamado Protocolo de Montreal (1990). Enquanto que os pDMI contendo clorofluorcarbono (CFC) resultam em deposição do fármaco principalmente na orofaringe o que leva a uma indesejável absorção oral, além de não alcançarem adequadamente a inflamação das vias aéreas distais; os IPDs contendo HFA promovem uma maior deposição pulmonar, mesmo que a técnica inalatória não seja a ideal, o que permite o uso de uma dose diária menor de corticosteróide. O HFA-DPB é eficaz, bem tolerado e não ocasiona supressão do eixo hipotálamo – hipófise - adrenal clinicamente significativa nas doses recomendadas (IBIAPINA *et al.,* 2004).

A administração de fármacos por via inalatória tem menor risco/benefício do que por via oral ou parenteral, especialmente quando se considera o rápido início de ação dos broncodilatadores e a baixa incidência de efeitos adversos dos corticóides. Isso ocorre devido à ação direta dos fármacos sobre a mucosa respiratória possibilitar efeito máximo com pequenas dosagens e baixas concentrações séricas (PEREIRA, 1998; FILHO *et al*, 2004). Em um estudo clínico foi avaliada a resposta clínica de 35 episódios agudos de asma em 21 pacientes pediátricos submetidos a três formas de administração de salbutamol (oral, nebulização em sistema aberto contínuo e nebulização em sistema intermitente). Um início mais rápido da ação broncodilatadora foi observado nos pacientes que utilizaram a via

inalatória, bem como uma maior resposta broncodilatadora máxima e uma maior duração do efeito broncodilatador, indicando maior efetividade da via inalatória para tratamento destes pacientes (SCALABRIN e NASPITZ, 1993)**.**

É muito importante reforçar que a disponibilidade do fármaco para o trato respiratório é dependente de inúmeros fatores, que podem comprometer a sua superioridade perante os efeitos clínicos demonstrados. A eficácia da terapia inalatória não depende apenas da atividade terapêutica do princípio ativo contido no medicamento, está relacionada também aos aspectos clínicos individuais do paciente, além das propriedades físicas envolvidas na geração de aerossóis que está intimamente relacionada à deposição deste dentro dos pulmões (FINK e RAU, 2000; FEENSTRA *et al*, 2002; NHLB/WHO, 2002; SKONER, 2002).

2.3.1 Fatores que podem Influenciar a deposição pulmonar

A relação risco–benefício dos fármacos administradas por aerossóis (efeito farmacológico desejável X efeito sistêmico indesejável) pode ser denominada de índice terapêutico. O fármaco ideal, considerando suas propriedades farmacocinéticas, deveria possuir um elevado índice terapêutico, baixa absorção pulmonar, baixa biodisponibilidade oral e elevado *clearance* sistêmico (WITEK, 2000). A biodisponibilidade do fármaco e o seu índice terapêutico podem ser influenciados pelas características do dispositivo gerador, pelas propriedades do fármaco veiculado e pela técnica inalatória.

- Características do dispositivo gerador: além das variabilidades individuais dos diversos sistemas, quanto ao percentual de deposição pulmonar, neste quesito merece destaque a utilização de espaçadores quando acoplados a inaladores dosimetrados. A fração biodisponível do fármaco, secundária à sua absorção pelo trato gastrointestinal, pode ser reduzida de maneira significativa com a utilização do dispositivo (DOLOVICH *et al*, 2000; DUBUS *et al*, 2001).

- Características do fármaco: as propriedades de biodisponibilidade dos corticóides são variáveis, podendo ser menos importantes em fármacos como a budesonida e a fluticasona (que apresentam elevado metabolismo de primeira passagem). Os β-adrenérgicos também são fármacos conjugados pelo trato gastrointestinal, ficando a sua biodisponibilidade exclusivamente dependente da fração depositada na via aérea (BISGAARD, 1997; COLICE, 2000; ALLEN, 2002).

- Técnica inalatória: a manobra de higiene oral após administração de corticóides deve ser considerada, principalmente para os corticóides que sofrem menor metabolismo de primeira passagem.

i. Influência da via aérea sobre a deposição pulmonar.

Algumas características da via aérea podem influenciar a deposição pulmonar do aerossol:

• Calibre da via aérea: Em situações de comprometimento do processo obstrutivo brônquico também influencia a deposição do aerossol para a via aérea mais terminal.

• Frequência respiratória: a taquipnéia pode diminuir o tempo de residência da partícula no pulmão, diminuindo a sua deposição. Contrariamente, manobras de pausa inspiratória parecem contribuir para o aumento da deposição pulmonar.

• Padrão inalatório: o nariz é uma estrutura com elevado poder de filtração. Partículas maiores que 10 µm são, na sua maioria, retidas com o padrão de respiração nasal. A respiração oral é menos efetiva quanto a esta característica, o que resulta em uma maior deposição de aerossol na via aérea.

• Padrão inspiratório e Fluxo inspiratório: volumes correntes mais elevados parecem influenciar favoravelmente a deposição do aerossol. Fluxos mais elevados tendem a aumentar a deposição do fármaco na via aérea superior por impactação.

• Umidade: de forma geral, as partículas produzidas no exterior da via aérea tendem a diminuir o seu diâmetro em função de uma perda do seu conteúdo hídrico; entretanto, ao

entrarem na via aérea, podem aumentar de diâmetro em função de suas propriedades hidrofílicas.

ii. Influência das propriedades farmacológicas dos fármacos administrados sobre a deposição pulmonar.

Independentemente da característica ou do sistema utilizado, sempre há deposição de partículas na orofaringe, que serão deglutidas e absorvidas pelo trato gastrointestinal, tipicamente 80% (LIPWORTH, 1995) a 90% (BRUTON *et al*., 2010). No trato gastrointestinal produz-se a primeira metabolização e inativação do fármaco. Após absorvido, ele é conjugado no fígado e retorna à circulação sistêmica (metabolismo de primeira passagem) (COLICE, 2000; ALLEN, 2002). O sistema gerador de aerossol utilizado, a faixa etária do paciente e a técnica inalatória empregada são determinantes importantes para esta distribuição, podendo variar significativamente com pequenas modificações. A Figura 10 apresenta uma representação esquemática da disposição dos fármacos inalados.

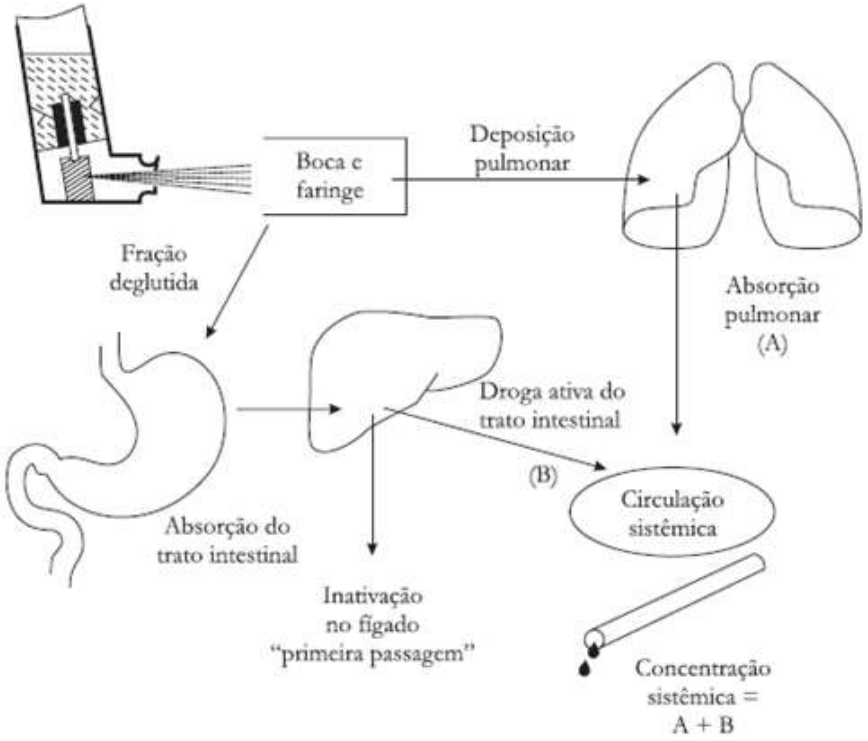


Figura 10 - Esquema da disposição dos fármacos inalados.

A fração de aerossol gerado que se deposita na via aérea, sem entrar em contato com o receptor específico, é absorvida diretamente para a circulação sistêmica sem sofrer metabolismo de primeira passagem (COLICE, 2000; ALLEN, 2002). A fração biodisponível do fármaco atinge a circulação sistêmica a partir das absorções pelos tratos gastrointestinal e respiratório, e em função de seu tempo de meia-vida esta permanecerá um determinado tempo na circulação antes de ser eliminada do organismo (COLICE, 2000; WITEK, 2000; ALLEN, 2002). O conhecimento sobre as propriedades farmacológicas dos diversos medicamentos utilizados por via inalatória tem importância clínica (BISGAARD, 1997; CALPIN *et al.*, 1997; COLICE, 2000; ALLEN, 2002).

iii. Influência das propriedades físicas envolvidas na geração de aerossóis sobre a deposição pulmonar.

A deposição pulmonar média de um aerossol é de aproximadamente 10% (BRUTON *et al*., 2010) da dose inalada, variando de 6 a 32%, dependendo do dispositivo, fármaco, técnica de uso e grau de obstrução das vias aéreas, bem como do tamanho da partícula (PEREIRA, 1998, 2007; MESQUITA *et al*, 2004).

O tamanho da partícula é um parâmetro físico de relevância clínica. Este parâmetro físico é dependente de dois fatores básicos: o sistema utilizado para geração da partícula e as características da substância a ser veiculada. Partículas maiores que 10 µm depositam-se na boca e orofaringe, enquanto que partículas menores que 0,5 µm alcançam os alvéolos, sendo exaladas sem se depositar na superfície brônquica. Partículas de 1 a 5 µm são as ideais, depositando-se nas pequenas vias aéreas cumprindo o seu papel terapêutico (PEREIRA, 1998). A Figura 11 representa os três principais mecanismos de deposição das partículas e sua relação com o tamanho das partículas (expresso como diâmetro geométrico para partículas esféricas de densidade 1, que é igual ao diâmetro aerodinâmico).

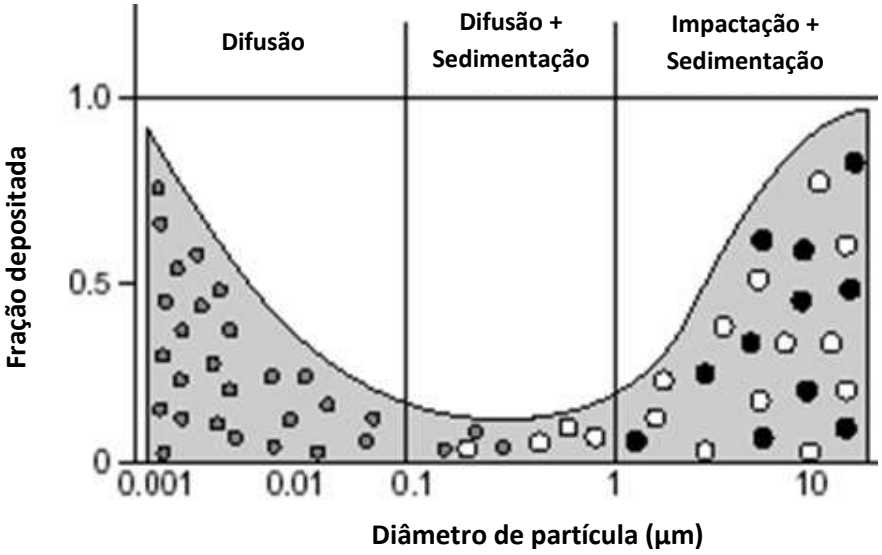


Figura 11 - Diagrama dos três principais mecanismos de deposição pulmonar em função do diâmetro aerodinâmico das partículas. Fonte: JASPART, 2007

A oferta de aerossol para o pulmão está relacionada: ao diâmetro médio da massa aerodinâmica, que determina a principal característica das partículas geradas a ser considerada no processo de deposição pulmonar; a técnica inalatória utilizada e as características da via aérea do paciente. Mesmo considerando situações ideais, a fração final depositada nos pulmões é muito baixa e depende dos vários mecanismos como: impactação inercial, sedimentação gravitacional e difusão browniana (NEWHOUSE e DOLOVICH, 1986; O'CALLAGHAN, 1997; DOLOVICH, 2000; DOLOVICH *et al*, 2000; FINK e RAU, 2000).

2.4 Mecanismos de deposição do aerossol nas vias respiratórias

A deposição de partículas em uma determinada área requer não apenas que as partículas atinjam o sítio de ação, como também que elas parem nesta região. Para que uma partícula atinja um determinado nível da árvore respiratória, não é necessário que ela se deposite em quantidade, é necessário considerar que a velocidade de inspiração do aerossol seja suficiente para levar o aerossol ao seu sítio. O sítio de deposição de uma partícula é determinado principalmente pelo seu tamanho (DAUTZENBERG *et al*, 2000; ZANEN *et al*, 2002). As condições físicas locais (tamanho e velocidade das partículas, diâmetro e curvatura

das vias aéreas) devem permitir um encontro entre a partícula e a parede, através de um dos três seguintes mecanismos de deposição:

2.4.1 Impactação

A impactação ocorre quando uma partícula não consegue seguir o fluxo de ar e então ela se impacta contra uma curva ou uma bifurcação. Geralmente ocorre nas vias aéreas superiores. A impactação depende do diâmetro e velocidade das partículas: quanto maior é a partícula (diâmetro aerodinâmico médio de massa MMAD, mais de 3 µm), mais ela vai de forma rápida e maior é a chance dela colidir nas paredes das vias aéreas, nas bifurcações. As partículas maiores (MMAD > 10 µm) se impactam ao nível da orofaringe, enquanto as menores penetram mais profundamente na árvore brônquica. A impactação representa o principal obstáculo para alcançar os bronquíolos e as áreas mais profundas.

A velocidade de inspiração dos pacientes tem um efeito sobre a impactação das partículas do aerossol ao nível da cavidade oral. Anderson *et al*. (1990), mostraram que o aumento do fluxo de inspiração provoca um aumento na deposição de partículas de MMAD > 3 µm ao nível da orofaringe. A deposição ao nível da cavidade oral aumenta de 20 a 38% se o fluxo de inspiração aumenta 0,4-1,2 L/s.

2.4.2 Sedimentação

Corresponde ao depósito de partículas sob a ação de forças gravitacionais que provocam nas partículas um movimento descendente em direção à parede brônquica. Ela é espacialmente interessante para as pequenas partículas (MMAD de 1 a 5 µm). Este é o mecanismo de deposição mais importante e predominante ao nível dos brônquios e bronquíolos. É independente do movimento das partículas, mas é influenciado pela sua massa (CARVALHO *et al*., 2011).

Neste processo, o tempo de permanência das partículas deve ser longo o suficiente para permitir sua sedimentação completa. O tempo de permanência de partículas nas vias aéreas superiores é muito curto devido a alta velocidade das partículas. A baixa velocidade de partículas nas vias aéreas inferiores e na região alveolar provoca um tempo de permanência prolongado. Por esta razão, a sedimentação é o mecanismo predominante de deposição nas vias aéreas inferiores e alvéolos para as partículas de 0,5 a 3 µm (CARVALHO *et al*., 2011).

Um maior tempo de permanência de partículas nas vias aéreas resulta em um aumento da deposição de partículas finas. Existem dois fatores que podem aumentar o tempo de permanência das partículas nas vias aéreas: é um aumento do volume de ar pulmonar durante a inalação e um aumento do tempo de permanência do ar dentro dos pulmões (CARVALHO *et al*., 2011).

2.4.3 Difusão

O mecanismo de difusão está relacionado com o movimento browniano das partículas finas (MMAD ≤ 0,5 µm). É o movimento incessante de partículas microscópicas suspensas em um gás ou um líquido, devido à agitação térmica das moléculas de fluxo. Esse mecanismo de deposição é observado apenas na área alveolar e bronquio-alveolar. Cerca de 80% dessas partículas permanecem suspensas e são eliminados durante a expiração. A quantidade de fármaco transportado por estas partículas é desprezível (CARVALHO *et al*., 2011).

Difusão browniana é o mecanismo primário de deposição para partículas menores que 3 µm de diâmetro. Neste tamanho, a deposição parece ser muito influenciada pelo fluxo inspiratório (inferior a 60L/min) e pelo volume corrente (inferior a 1 litro). Quando menores que 1 µm, permanecem suspensas no ar, com baixa deposição, sendo facilmente exteriorizadas pelo fluxo expiratório, conforme ilustrado na Figura 12, a seguir (CARVALHO *et al*., 2011).

.

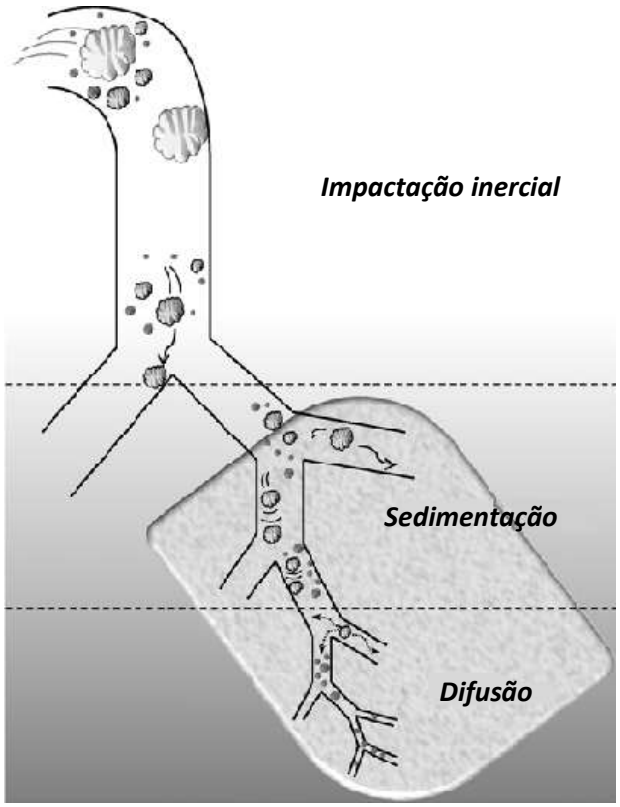


Figura 12 - Mecanismos de deposição de partículas no sistema respiratório.[5]

2.5 Dispositivos para Inalação

Cada sistema de inalação existente no mercado (MDI, DPI e nebulizador) apresenta vantagens e desvantagens. Idealmente, a escolha do sistema deve levar em consideração a opção do usuário, sua capacitação em utilizá-lo e o objetivo do tratamento (Tabela 5), sendo a eficiência global modulada por todos estes fatores. Segundo as diretrizes sugeridas pela GINA (2011), os inaladores devem ser portáteis, exigir uma técnica de inalação simples (especialmente para crianças), com mínima necessidade de cooperação e coordenação, não necessitar de energia e ser de fácil manutenção. Portanto, fazem-se fundamentais novas pesquisas para desenvolver inaladores capazes de produzir uma ampla distribuição pulmonar e, ao mesmo tempo, serem acessíveis a diferentes classes de usuários.

A administração de medicamentos inalatórios é um componente fundamental no tratamento clínico de pacientes com doença pulmonar, uma vez que a via inalatória é a via

[5] **Fonte: adaptação de CARVALHO *et al.*, 2011.**

de administração preferencial de medicamentos para o sistema respiratório. Atualmente, um número crescente de dispositivos inalatórios tem sido desenvolvido na tentativa de proporcionar ao medicamento maior deposição pulmonar e conforto na sua utilização (OLIVEIRA *et al*., 2005; SIMTH *et al.*, 2010).

Tabela 5 - Principais vantagens e desvantagens dos IPDs, IPSs e Nebulizadores.

Dispositivos	Vantagens	Desvantagens
Nebulizadores	Não necessitam de espaçadores	A inalação do fármaco tem longa duração
	Capazes de administrar altas dose do medicamento	Alto custo
	Convenientes para pacientes hospitalizados e crianças	Necessitam de fonte de energia
	Dispensa coordenação mão-pulmão	Pesados e incômodos
DPIs	Ativados pela respiração	A maioria necessita de alto fluxo inspiratório
	Pequenos	Alta variabilidade da dose que chega aos pulmões
	Manobra inalatória de curta duração	Sinais de irritação nas vias aéreas em pacientes sensíveis à inalação de pó seco
	Portáteis	Não está disponível para todas as formulações utilizadas no tratamento da asma
	Não necessita de propelente	Mais caros que os IPDs
IPDs	Pequenos	Requerem câmaras de inalação
	Manobra inalatória de curta duração	Alta deposição na orofaringe
	Portáteis	Necessitam de manobra inalatória
	Mais baratos que os DPIs	Não está disponível para todas as formulações utilizadas no tratamento da asma

Os medicamentos inalatórios são administrados diretamente nas vias aéreas e propiciam maior concentração local e menor risco de efeitos colaterais sistêmicos (OLIVEIRA *et al*, 2005). Durante anos, os nebulizadores de jato foram os únicos dispositivos inalatórios disponíveis; porém, o surgimento de outros dispositivos (aerossóis dosimetrados, com e sem espaçadores, e inaladores de pó) permitiu melhorar a oferta de fármacos para os pulmões e diminuir os efeitos colaterais locais e sistêmicos (LAUBE, 1996; MUCHÃO *et al*, 2008).

As preparações para inalação podem ser formulações líquidas (líquido para inalação) ou sólidas (pó para inalação) a serem administradas nos pulmões em forma de vapor ou aerossol, para uma ação local ou sistêmica. Eles contêm um ou mais ingredientes ativos, que podem ser dissolvidos ou dispersos em um excipiente adequado.

Preferências individuais, conveniência, facilidade de uso e fatores econômicos podem influenciar a eficiência, a adesão ao tratamento e o controle da doença. Programas de educação, tanto para crianças quanto para adultos, têm papel central no treinamento de pacientes para a aquisição da técnica correta de utilização dos dispositivos inalatórios (FERNANDES *et al*, 1996; OLIVEIRA *et al.*, 1999). A Tabela 4 lista as principais vantagens e desvantagens de cada um dos três tipos de inaladores.

Os aerossóis podem ser gerados e administrados através de três dispositivos básicos:

a) Inaladores dosimetrados pressurizados;
b) Inaladores de pó seco (Nebulizadores de pó seco);
c) Nebulizadores propriamente ditos (de jato ou ultra-sônicos).

2.5.1 Preparações Líquidas Dispensadas Através de Nebulizadores

A opção de gerar o aerossol através de nebulizadores mecânicos faz com que um fluxo de ar ou de oxigênio nebulize a solução contendo o medicamento (OLIVEIRA *et al,* 2005).

Os nebulizadores antecederam os inaladores dosimetrados, predominando do final do século XIX até 1955, quando foi lançado o primeiro MDI. Esses aparelhos representam alternativas sem propelentes para a terapia inalatória e não necessitam de uma manobra respiratória coordenada ou esforço inspiratório grande e, por conseguinte, são bastante utilizados em idosos, crianças e pacientes hospitalizados. Além disso, os nebulizadores constituem a única forma disponível para se administrar doses muito altas de alguns fármacos inalados, como, por exemplo, antibióticos e mucolíticos para o tratamento da fibrose cística. Nesses casos, a dose necessária para se alcançar eficácia excede a capacidade de carga de DPIs e IPDs (WEBER *et al*, 1997; DESSANGES, 2001).

Os nebulizadores podem ser de dois tipos: nebulizador do tipo jet (ou pneumático), que utiliza ar comprimido ou oxigênio para aerossolização de um líquido, e nebulizador ultrasônico, que utiliza o efeito piezoelétrico de um cristal para gerar o aerossol. Ambos produzem uma percentagem de partículas de 1-5 µm entre 25 a 50% (WEBER *et al*, 1997; REYCHLER *et al*, 2004). A penetração intra-pulmonar do fármaco, estimada pela técnica de cintigrafia para o nebulizador do tipo *jet*, aproxima-se de 4,2% da dose prescrita (REYCHLER *et al*, 2004).

As preparações dispensadas por nebulização são soluções, dispersões ou preparações sólidas que normalmente são adicionados à água quente e o vapor gerado é inalado. São utilizadas para tratar distúrbios das vias aéreas superiores e não são usados no tratamento da asma.

2.5.2 Preparações dispensadas por meio de Inaladores de pós seco - IPSs

A inalação da medicação através dos inaladores de pó seco (*Dry Powder Inhalers,* DPIs) depende apenas do fluxo inspiratório gerado pelos usuários (OLIVEIRA *et al,* 2005). Os inaladores de pó seco (IPSs) foram desenvolvidos após os IPDs. Diferentemente dos IPDs que usam gases propelentes, os IPSs produzem um aerossol mais estável e, em geral, usam glicose ou lactose em pó para transportar os fármacos. O fluxo aéreo desenvolvido no início da inspiração desagrega o pó que fica aglomerado no recipiente armazenador, devido a forças de coesão, determinando o tamanho das partículas do aerossol (LÖFDAHL *et al*, 1997; NEWHOUSE *et al*, 2003).

Os IPSs foram criados com o intuito de minimizar os problemas comuns relacionados aos IPDS, como a necessidade de coordenação mão-pulmão, uma vez que é ativado pela respiração (ROBSON *et al*, 1981). Há no mercado IPSs que administram múltiplas doses (como o Diskus®, o Turbuhaler® e o Pulvinal®), doses únicas (como o sistema de cápsulas para inalação, Aerolizer® e o Handihaler®), recarregáveis e até aqueles que oferecem ao paciente um feedback quanto à correta manobra de inalação (MUNZEL *et al*, 2005). Há vários modelos de IPSs no mercado, sendo a maioria desenhada para liberar o medicamento

por fluxo inspiratório alto durante a manobra de inalação, assim potencializando a deposição pulmonar do mesmo. De fato, estudo utilizando a cintigrafia bidimensional em indivíduos saudáveis demonstrou a dependência da deposição pulmonar em relação ao fluxo inspiratório (NEWMAN *et al*, 2000).

A necessidade de um fluxo de ar relativamente alto para suspender o pó em quantidade suficiente, funciona como uma desvantagem para os IPSs, limitando o seu uso em crianças pequenas, idosos e pacientes com exacerbações asmáticas significativas. Já existe no mercado DPIs novos que atuam com fluxos inspiratórios mais baixos, em torno de 15L/min (Spiros®) o que o torna vantajoso para esses pacientes (NELSON *et al*, 1999; AHRENS *et al*, 1999).

Devido à grande variabilidade de fluxo inter e intra-paciente, a proporção da dose que chega aos pulmões varia consideravelmente (LÖFDAHL *et al*, 1997; NEWHOUSE *et al*, 2003). Além disso, quando utilizados de forma inadequada, o pó contido no reservatório destes inaladores pode absorver umidade do fluxo expiratório dos pacientes, aumentando significativamente a coesão das partículas e diminuindo a geração de partículas diminutas. Portanto, apesar de se basear em uma técnica de inalação mais simples que a dos IPDs, muitos usuários cometem erros durante o uso dos DPIs, como a geração de um fluxo lento durante a inalação e a expiração para dentro do aparelho (MELANI *et al*, 2004).

2.5.3 Preparações líquidas dispensadas através de inaladores pressurizados dosimetrados (IPDs).

Os inaladores dosimetrados pressurizados (IPDs, Figura 13) são dispositivos inalatórios portáteis, convenientes e fornecem múltiplas doses. O medicamento encontra-se em solução ou suspensão em um frasco pressurizado com o gás propelente que pode ser o hidrofluroalcano (HFA) ou o clorofluorocarbono (CFC). Os HFAs apresentam algumas vantagens em relação aos CFCs, como por exemplo, o fato de não destruírem a camada de ozônio e de permitirem que algumas formulações, como o dipropionato de beclometasona, apresentem maior percentagem de partículas menores que 2,7 μm no aerossol, resultando

em maior deposição. A dose estipulada é liberada mecanicamente pelo paciente, que deve inspirar lentamente em sincronia com a produção de *spray* pelo aparelho. Uma técnica de inalação correta é imprescindível para se obter uma deposição pulmonar adequada. A coordenação necessária para usar um inalador dosimetrado pode ser facilitada quando este é usado com um espaçador (SMITH e PARRY-BILLINGS, 2003; OLIVEIRA *et al.*, 2005).

Os IPDs são também conhecidos como nebulímetros, "bombinha", sprays, inalador ou aerossol dosificador ou dosimetrado. São os dispositivos geradores de aerossóis mais utilizados universalmente.

Os IPDs necessitam de um propelente para gerar o aerossol (KUNKEL *et al.*, 2000; KALLSTROM, 2004). Quando usado um sistema IPD, a deposição pulmonar do aerossol é otimizada com o uso de espaçadores. Dessa forma, torna-se maior a quantidade do fármaco depositada nas vias aéreas, e aquela depositada na cavidade oral (responsável pelos efeitos extra-pulmonares da medicação) fica reduzida (GOLDBERG *et al*, 2001; FOWLER *et al*, 2001).

Uma das maiores vantagens dos IPDs é a disponibilidade para uso de quase todos broncodilatadores e corticóides, e a maior desvantagem é sua técnica refinada de uso. Com técnica de uso otimizada, aproximadamente 80% do aerossol se deposita na orofaringe, 10% atinge as vias aéreas inferiores, 9% permanece próximo à válvula do IPD e 1% é exalado (COLE, 2000; DOLOVICH *et al*, 2000; FINK, 2000; FRITSCHER e SOLÉ, 2002).

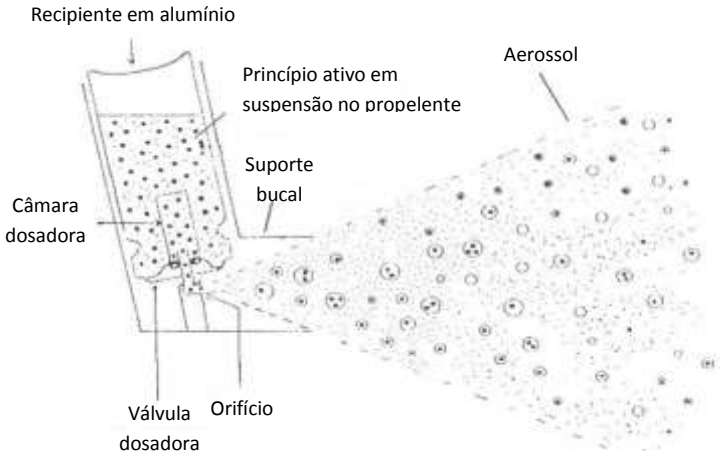


Figura 13 - Diagrama simplificado de um IPDs

i. Formulação de um IPD

Um IPD típico é composto por:

a) Substância ativa: partícula micronizada ou atomizada em suspensão.

b) Até três gases propelentes diferentes: para dispersar as partículas da substância ativa em suspensão e para a lubrificação da válvula.

c) Um ou mais agentes surfactantes ou lubrificantes: que misturam as partículas da substância ativa ao gás propulsor.

Em seu reservatório a substância ativa está na forma de partículas micronizadas (cristais) misturada a propelentes, surfactantes e lubrificantes sob o regime de alta pressão (400 kPa). Após agitar o nebulímetro, a solução penetra na câmara dosadora, onde permanece até ser disparada e inalada (PEREIRA, 1998). A liberação do propelente carreia as partículas do fármaco, transformando-se em aerossol ao entrar em contato com a atmosfera, por ocasião de sua liberação da câmara dosadora do sistema. As partículas do aerossol liberado tem inicialmente grande diâmetro (40 μm), que se reduz progressivamente com a evaporação do propelente, e alta velocidade (100km/h ou 30m/s) (PEREIRA, 1998).

As partículas dos propelentes contidos nos pDMIs se movem com grande velocidade e, por isso, facilmente colidem e ficam retidas nas mucosas da boca e da orofaringe. Como resultado, somente uma pequena fração da dose alcança os pulmões (PEREIRA, 1998). Como consequência da rápida expulsão do aerossol pelo inalador, muitos pacientes têm dificuldades em coordenar a ativação do aparelho com a inspiração e acabam por realizar uma técnica de inalação inadequada (ARIYANANDA *et al*, 1996; PEREIRA, 1998; MELANI *et al*, 2004). Além disso, alguns pacientes interrompem a inalação quando o aerossol atinge a orofaringe, principalmente quando o propelente é o clorofuorcarbono - CFC (MELANI *et al*, 2004). Tais limitações fazem variar a quantidade e o local de deposição do fármaco nas vias aéreas, além de contribuir para os efeitos sistêmicos adversos.

Algumas medidas foram propostas para tentar contornar as desvantagens dos IPDs. A coordenação necessária para usar um inalador dosimetrado, por exemplo, pode ser

facilitada quando este é usado com um espaçador (NEWMAN *et al*, 1998; GOLDBERG *et al,* 2001; FOWLER *et al*, 2001).

ii. Propelentes utilizados em IPDs

Nos anos 70, foram registradas as primeiras evidências de que o CFC e outras substâncias contendo cloro contribuem para a depleção da camada de ozônio na estratosfera. O acordo internacional de entidades ambientais – o chamado Protocolo de Montreal – que visa combater a produção de substâncias que interferem na camada de ozônio, foi assinado em setembro de 1987. O acordo estabeleceu uma diminuição da produção de CFC em 50% ao ano, até 1998. Em 1992, com a constatação da aceleração da depleção na camada de ozônio, a produção de CFC foi banida até o final de 1995, sendo permitida apenas em medicamentos até 2005. Assim, os IPDs constituem a única exceção à produção e comercialização do CFC, por terem sido considerados essenciais no tratamento da asma.

Porém, em 1995, dois propelentes seguros e eficazes – hidrofluoralcano 134a (HFA 134 a) e hidrofluoralcano 227ea (HFA 227ea) – foram reconhecidos pela União Européia. Em 1996 a agência americana *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso de HFA 134a em inaladores.

Em 1997, foi realizada a Convenção das Nações Unidas sobre Mudanças Climáticas – o Protocolo de Kyoto –, que criou mecanismos para combate às alterações climáticas, visando, principalmente, à redução dos gases que contribuem para o aquecimento global. Os seis gases do efeito estufa (dióxido de carbono, metano, óxido nítrico, hidrofluoralcano, perfluorcarbono e hexafluorido sulfuroso) foram reunidos em um único grupo. A aplicação de HFA em IPD é uma opção de tratamento médico de inegável valor para a saúde (IBIAPINA *et al.*, 2004).

As vantagens do HFA, além de não agredir a camada de ozônio, é a maior taxa de produção de partículas inaláveis. Enquanto os nebulímetros baseados em CFC conseguem apenas uma deposição média de partículas de 10-15% no sistema repiratório inferior, aqueles com HFA podem alcançar taxas de 40-60%. Além disso, como os nebulímetros com HFA produzem

aerossol muito menos heterodisperso do que aqueles com CFC, mesmo o seu uso sem aerocâmara permite um aproveitamento muito maior, com menor deposição orofaríngea. O resultado disso é que doses muito menores de medicação inalatória podem ser utilizadas. Isso é importante principalmente para os CIs (TARANTINO, 2008).

2.5.4 Tecnologia Modulite®

A inflamação na asma envolve tanto as grandes vias aéreas quanto as pequenas (< 2 mm de diâmetro). O comprometimento das pequenas vias aéreas está relacionado à severidade da asma, já que suas paredes externas foram reconhecidas, recentemente, como o maior local de remodelamento em pacientes com asma fatal (DOLHNOKOFF *et al*, 2009). Com base em evidências que alterações inflamatórias e estruturais ocorrem em todas as vias aéreas, torna-se clara a necessidade de tratamentos que atinjam ambas (grandes e pequenas vias aéreas). Contudo, nem todos os dispositivos inalatórios conseguem levar o medicamento até as pequenas vias aéreas, sendo a maior parte das drogas depositadas nas vias aéreas centrais. Uma maneira de superar essa limitação na distribuição das drogas é diminuindo o tamanho médio de partículas dos medicamentos, e aumentando o percentual de partículas extrafinas, necessárias para que as drogas atinjam também as vias aéreas periféricas (BJERMER, 2001; SCICHILONE, 2010).

Dessa maneira, formulações contendo partículas extrafinas foram desenhadas com o objetivo de otimizar a quantidade de medicamento que chega até os pulmões, e minimizar a quantidade de medicamento que poderia representar uma potencial relação com as reações adversas sistêmicas devido às partículas mais grossas. Como partículas extrafinas implicam em maior deposição pulmonar, a dose nominal de medicamentos por acionamento do dispositivo inalatório deve ser reduzida, diminuindo assim a quantidade de Ci absorvido pela circulação sistêmica (PAGGIARO *et al.*, 2008). O tamanho de partícula é, provavelmente, o mais importante parâmetro determinante da eficácia de corticoides inalados (LOTVALL e O'BYRNE, 1999).

Atualmente foram desenvolvidas IPD contendo partículas extrafinas, livre de CFC, com a adição de um agente co-solvente não volátil, como o glicerol (GANDERTON *et al*, 2002), ou ainda o etanol (WOODCOCK *et al*, 2002) às formulações contendo CI e/ou LABA permitindo maior solubilidade dos constituintes no propelente, HFA 134a. Com o desenvolvimento de tal tecnologia, conhecida como Modulite® (Chiesi Farmacêutica, Parma, Itália), é possível a obtenção de soluções ao invés de suspensões, favorecendo uma distribuição mais homogênea das substâncias ativas e uma maior precisão da dose (PAGGIARO *et al*, 2008).

De acordo com GANDERTON *et al*, 2002, WOODCOCK *et al*, 2002 e PAGGIARO, 2009 a formulação de partículas extrafinas, caracterizada por um tamanho reduzido de partículas, facilita a coordenação de geração de dose com a inspiração, reduz a deposição orofaríngea e fornece um mecanismo para o direcionamento de liberação das substâncias ativas em diferentes partes do pulmão.

Estudos clínicos controlados, randomizados realizados com formulações de Ci e Ci/LABA em partículas extrafinas têm mostrado que tais formulações são eficazes e promovem efeitos clínicos benéficos comparados às formulações de partículas não extrafinas (VANDEN *et al*, 2000) ou ao placebo (COHEN *et al*, 2008). O IPD de beclometasona/formoterol (BDP/F 100/6 µg/dose, FOSTAIR®) é a primeira associação de partículas extrafinas, em uma solução de HFA, desenvolvida usando a Tecnologia Modulite® (ACERBI *et al*, 2007), é caracterizada por promover alta deposição pulmonar e uniformidade de distribuição das partículas através das diferentes regiões das vias aéreas (NICOLINI *et al*, 2008; FABBRI *et al*, 2008). Uma vez que as partículas extrafinas produzem uma deposição pulmonar elevada, a dose nominal de BDP na formulação BDP/ F foi reduzida de 250 µg (dose BDP em IPDs de partículas não-extrafinas) para 100 µg, reduzindo assim a quantidade de CI absorvido para a circulação sistêmica por vias extratorácicas. Ensaios clínicos em asma provaram a equivalência de 100 µg / por dose de BDP partículas extrafinas em relação a formulação de BDP 250 ug /por dose de partículas não-extrafinas (DHILLON e KEATING, 2006)

De acordo com Paggiaro (2009) a formulação Beclometasona/formoterol em IPD apresenta, para ambas as substâncias, um diâmetro aerodinâmico médio de massa na faixa de 1,4 – 1,5 µm. Em nosso estudo *in vitro* com a referida formulação obtivemos valores de MMAD em

torno de 1.80 µm para as duas substâncias que foi reduzido para 1,2 – 1,3 µm com a utilização de espaçador valvulado. Esta é uma faixa de MMAD que caracteriza as partículas finas responsáveis pelo efeito terapêutico e redução da quantidade de substância que normalmente se deposita ao nível da orofaringe (NICOLINI *et al*, 2008; PAGGIARO, 2009).

Dois estudos clínicos compararam a nova formulação BDP/F em partículas extrafinas com outras associações pré-existentes (fluticasona/formoterol e budesonida/formoterol) em pacientes com asma persistente moderada-grave. Ambos os estudos incluíram pacientes com asma parcialmente controlada em tratamento regular com CIs (< 1000 µg de BDP ou equivalente) que foram randomizados e receberam, por 12 semanas, um tratamento com a associação de BDP/F partículas extrafinas (100/6 µg, 4 vezes ao dia) ou uma das duas formulações usadas para comparação: fluticasona/ formoterol (250/50 µg , 2 vezes ao dia, no primeiro estudo) ou budesonida/formoterol (400/12 µg, 2 vezes ao dia, no outro estudo). Para os dois estudos, a formulação de BPD/F mostrou-se equivalente em termos de eficácia e tolerabilidade em relação às duas associações pré-existentes (PAPI *et al*, 2007a, 2007b).

2.5.5 Câmara de inalação

São dispositivos médicos utilizados em combinação com preparações líquidas para inalação de forma a disponibilizar mais facilmente o medicamento para as vias aéreas. Para as soluções pressurizadas para inalação, o aerossol deixa o inalador a uma velocidade muito alta. Por isso, a coordenação mão-pulmão é muito difícil, o que provoca uma considerável deposição do aerossol ao nível da orofaringe e, desta maneira, provoca uma grande variação na dose de partículas que penetram ao nível profundo do pulmão (BISGAARD *et al*, 2002a, 2002b).

As câmaras de inalação foram desenvolvidas para minimizar as dificuldades de coordenação e aumentar a deposição pulmonar. Tais efeitos são possíveis pela desaceleração sofrida pelo aerossol que precisará percorrer uma distância maior até alcançar a boca do paciente, ao mesmo tempo em que o propelente evapora, contribuindo, também, para diminuir a velocidade do *spray* (DEMIRKAN *et al*, 2000).

Os principais tipos de espaçadores são: A) tubo simples e B) câmaras de contenção (de pequeno ou grande volume, geralmente contendo uma válvula unidirecional no bocal). A Figura 14 apresenta esquematicamente os principais tipos de espaçadores.

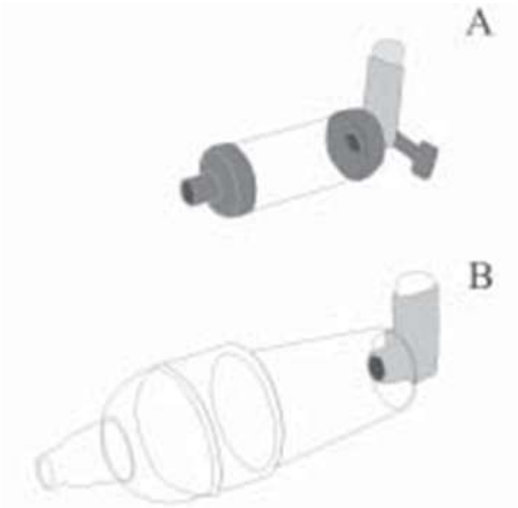


Figura 14 - Principais tipos de câmaras de inalação.

A - espaçador tipo tubo simples; B - espaçador tipo aerocâmara.

Segundo Pereira (2007), em relação à forma física os espaçadores podem variar quanto ao:

- Formato – pêra, cilindro, cone e arredondado;
- Material para fabricação – plástico, policarbonato, metal e papel;
- Volume – desde 90 a 800 mL;
- Adaptador de MDI – universal ou específico para determinado MDI;
- Durabilidade – descartáveis ou para uso prolongado;
- Presença ou não de válvula;
- Sinalizador de fluxo – apitam se o paciente gera fluxo inspiratório superior a 30 L/min;
- Tipo de fabricação – caseira ou industrializada.

i. Vantagens da câmara de inalação

As câmaras de inalação são utilizadas com o objetivo de reduzir a necessidade de coordenação mão-pulmão entre a descarga do aerossol e a inspiração, disponibilizando a nuvem do aerossol por um período prolongado. Além disso, com a câmara de inalação, as partículas de aerossol entram no pulmão do paciente através de uma única inspiração, reduzindo a proporção da dose contendo as partículas grandes e aumentando a proporção de partículas finas (BISGAARD, 1997).

Quando um fármaco é inalado através de um espaçador, as partículas de aerossol entram suavemente no pulmão do paciente por uma única inspiração. Isso aumenta a quantidade de aerossol que entra e se deposita dentro do pulmão. Pois, sem a câmara de inalação, o aerossol é produzido a uma velocidade muito alta, e as partículas podem perder o seu alvo: por exemplo, se impactando ao nível da orofaringe. Sem a câmara de inalação, as partículas grandes se depositam nas vias aéreas superiores e podem promover o surgimento de efeitos colaterais ou reações indesejáveis, ou ainda a absorção sistêmica da substância ativa (BISGAARD, 1996).

A câmara de inalação melhora a ação do aerossol por dois mecanismos: Primeiro, ela permite que as partículas maiores se impactem ou se depositem em suas paredes. Em segundo lugar, as partículas lançadas pelo jato do IPD estão úmidas, envolvidas por um gás propelente que se evapora dentro da câmara, causando uma diminuição no tamanho das partículas (MESQUITA *et al*, 2004).

Outras vantagens incluem a redução (em cerca de 10 vezes) dos efeitos adversos na orofaringe, especialmente infecção por cândida devido ao uso dos corticóides; e diminuição da tosse de pacientes com vias aéreas hipersensíveis, após contato com jato de aerossol (PEREIRA, 2007).

ii. Desvantagem da câmara de inalação

Um dos objetivos da câmara de inalação é reduzir a fração de partículas grandes. No entanto, a perda de partículas finas também é observada quando se utiliza a câmara de

inalação, reduzindo assim o custo-efetividade do tratamento (BISGAARD, 1996). Além disso, essa perda de partículas finas é variável, tornando-se difícil prever a dose administrada. As principais causas de perda do aerossol do IPD dentro da câmara de inalação são ilustradas na Figura 15 a seguir. As partículas grandes se impactam nas paredes da câmara de inalação devido à inércia das partículas resultantes do IPD. As partículas sedimentam devido à redução gradual da velocidade do aerossol. Além disso, as partículas podem adsorver nas paredes, se estas forem carregadas eletrostaticamente (MESQUITA *et al*, 2004; MITCHELL *e* NAGEL, 2007).

O tipo de material que constitui a câmara de inalação também está atrelado ao aumento da carga eletrostática. Dispositivos de aço inoxidável ou alumínio apresentam menores problemas relacionados a esta característica, se comparados aos sistemas de plástico. Alguns estudos não constataram diferenças quando a técnica é adequadamente executada, mesmo considerando dispositivos de diversos materiais. Avaliando a eficácia clínica do salbutamol em crianças com asma, observou-se que Nebuchamber® (aço inoxidável), Aerochamber® (plástico) e Volumatic® (plástico) foram igualmente eficazes (WILDHABER *et al*, 2000; DOMPELING *et al,* 2001; MOURA *et al*, 2002).

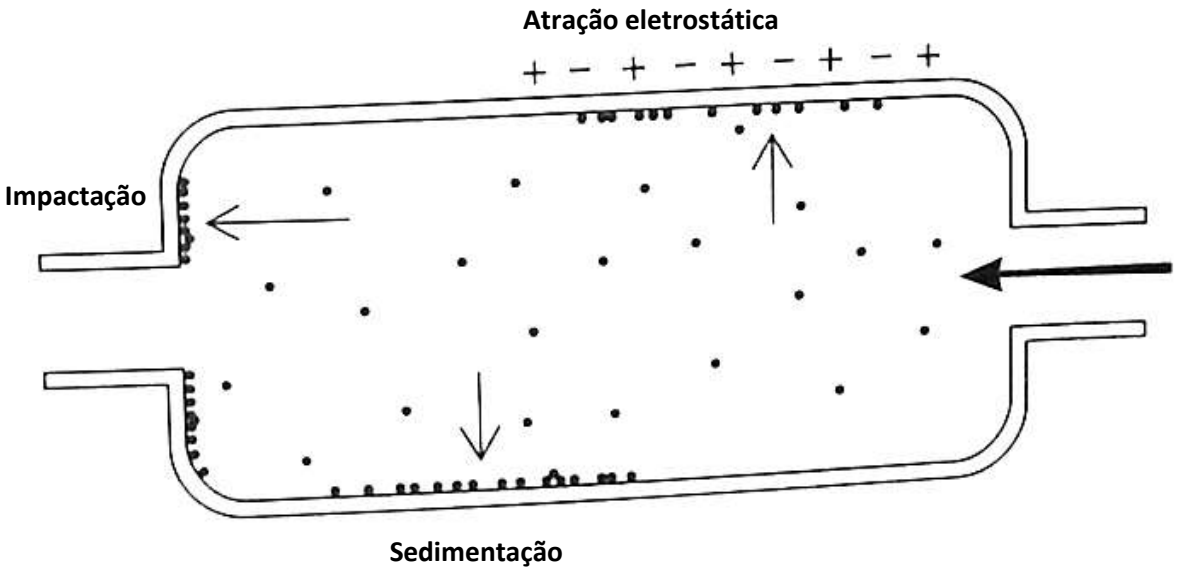


Figura 15 - Principais causas de perda de IPD aerossol com o uso de espaçadores.

A pré-lavagem das câmaras de inalação com água e uma pequena quantidade de detergente iônico é uma alternativa eficiente e simples, uma vez que detergentes são agentes surfactantes dotados da habilidade de se espalhar na superfície formando uma monocamada. Isso ocorre porque surfactantes são solúveis tanto em meio aquoso quanto em meio não aquoso, devido a seu núcleo monopolar de hidrocarboneto lipofílico, combinado com uma porção hidrofílica polarizável ou iônica, em uma das extremidades. A maioria dos fabricantes já incorporou, nos manuais de instrução de seus produtos, recomendações de lavagem dos dispositivos com detergente. Piérart *et al.* (1999) demonstraram que lavando os espaçadores em água contendo detergentes catiônicos, aniônicos ou não-iônicos resultou em uma maior dose de partículas finas emitidas, quando comparados com dispositivos não previamente tratados. O enxágue após a lavagem, contudo, deve ser evitado devido à formação de gotas dentro do dispositivo. A secagem com toalha também deve ser evitada, uma vez que cargas podem ser transferidas em decorrência desses processos (MITCHELL *e* NAGEL, 2007; MITCHELL *et al.*, 2007).

As partículas do aerossol também podem ser retidas ao nível das válvulas, das máscaras faciais e ainda na área do volume morto (a parte entre a válvula e a máscara facial). Finalmente, a ineficácia das válvulas e vários vazamentos podem proporcionar igualmente perdas do aerossol. Dentre as desvantagens, ainda podem ser citadas: a dificuldade de transporte; a necessidade de limpeza periódica, usualmente mensal; a variação na deposição pulmonar de acordo com o conjunto dispositivo/droga/técnica; e o custo de aquisição (PEREIRA, 2007).

iii. Fatores que influenciam o desempenho das câmaras de inalação

Fatores relacionados tanto com o dispositivo quanto com o paciente podem afetar a deposição das partículas no interior das câmaras de inalação (espaçadores), Tabela 6 (MITCHELL e NAGEL, 2007).

Tabela 6 - Fatores que podem resultar em deposição inconstante de medicamentos utilizados com a câmara de inalação.

Fatores relacionados ao dispositivo	Fatores relacionados ao paciente
Carga eletrostática	Escolha da câmara de inalação apropriada para o paciente (bocal ou máscara facial) – bebê, criança, adulto.
Função da válvula inalatória – mais importante em dispositivos utilizados por bebês, que podem apresentar fluxo inspiratório insuficiente para abrir a válvula da câmara de inalação.	Modo de inalação do paciente.
Tamanho (volume) da câmara de inalação em relação ao padrão respiratório do paciente – mais importante para bebês e crianças pequenas.	Modalidade e severidade da doença – podem afetar a habilidade de manuseio do dispositivo.
Escape de medicamento do bocal ou máscara facial – se os lábios não estiverem bem fechados ao redor do bocal, ou se a máscara facial não estiver bem posicionada, pode haver perda de medicamento por esses espaços.	

iv. Utilização da câmara de inalação

Para melhor utilização de uma câmara de inalação, é necessário que o paciente inspire lentamente na câmara de inalação para que a impactação das partículas seja proporcional à sua velocidade e seu tamanho. A inspiração lenta reduz o risco de impactação dos aerossóis ao nível das válvulas das câmaras de inalação e da orofaringe.

O IPD deve ser agitado antes de cada uso, caso contrário a dose liberada poderá ser significativamente reduzida (THORSSON *et al*. 1997). Deve-se evitar movimentar a câmara de inalação durante a inalação, pois a movimentação durante a utilização desta pode aumentar a impactação das partículas sobre as paredes da câmara de inalação (EVERARD *et al*., 1992).

Caso sejam prescritas doses múltiplas, ao mesmo tempo, estas devem ser administradas separadamente, uma vez que a administração simultânea provoca uma redução significativa da dose inalada (BARRY e O'CALLAGHAN, 1994; WILDHABER *et al*. 1996). Esse problema é reduzido com a utilização de câmaras de inalação não eletrostáticas.

O número de inspirações necessárias para inalar o aerossol formado dentro da câmara de inalação depende do tamanho desta e da idade do paciente. Um adulto pode esvaziar a câmara de inalação em uma ou duas inspirações, entretanto Zak *et al.* (1999) demonstraram, em um estudo *in vitro* utilizando a câmara de inalação mais comum entre crianças pequenas, que o aerossol formado na câmara é inalado totalmente em duas a quatro inspirações. A recomendação do número de inspirações necessárias para inalar o aerossol dentro da câmara de inalação é de 10 para os recém-nascidos, 5 para crianças pequenas e 2 para crianças e adultos.

Atualmente, os espaçadores ocupam um papel de destaque dentro da terapia inalatória da asma, sobretudo para as crianças. Existem vários tipos de espaçadores, com características individualizadas, que, obrigatoriamente, deve ser de domínio do médico ao se considerar a indicação desta modalidade terapêutica.

2.6 Métodos de avaliação da deposição pulmonar das partículas de inaladores de dose medida

O conhecimento sobre a relação entre a qualidade farmacêutica de uma formulação em forma de aerossol e sobre sua eficácia e segurança são de primordial importância para o processo de produção, regulamentação e a prescrição destes dispositivos (SMYTH, 2003). Como já foi descrito nos parágrafos anteriores, a eficácia de um tratamento por via inalatória depende da quantidade de substância ativa a ser depositada nos pulmões, ou em regiões específicas do pulmão (WEDA *et al*., 2002; NEWMAN *e* CHAN, 2008). A deposição pulmonar de uma substância em aerossol, e a resultante segurança e eficácia, podem ser medidas a partir de métodos *in vitro* e *in vivo*.

De acordo com Clark e Borgström (2002) quando se considera o desempenho de um aerossol para inalação, o importante nos parâmetros *in vivo* é a dose total recebida pelo paciente (uma medida da segurança que se relaciona com a exposição total da droga para o corpo) e o padrão de deposição da dose inalada nas vias aéreas (uma medida da droga distribuída entre os sítios farmacologicamente ativos e não ativos, portanto, uma medida de segurança e eficácia). Avaliar esses parâmetros não é algo simples e requer a aplicação de métodos que possam obter medidas de estimativas reais de liberação da dose (medida *in vivo*) e outros que possam estimar o perfil de deposição e distribuição das partículas/gotículas (medida *in vitro*) oriundas de sistemas em aerossol.

2.6.1 Medidas in vitro da deposição pulmonar

O padrão de deposição nas vias aéreas é controlado por 3 fatores principais: a geometria das vias aéreas que é paciente-dependente, a distribuição aerodinâmica do tamanho de partículas do aerossol e a taxa de fluxo inspiratório com que o aerossol é inalado. Estes dois últimos estão relacionados à característica de liberação dispositivo/formulação. (CLARK *e* BORGSTRÖM, 2002; SMYTH, 2003; NEWMAN *e* CHAN, 2008)

Como já mencionado no item anterior (2.3.1 – iii), o tamanho da partícula ou da gotícula é o parâmetro físico de maior relevância para avaliar a eficiência da deposição pulmonar de sistemas inalatórios como os aerossóis. A partir do controle deste parâmetro físico e do conhecimento de sua distribuição através das vias aéreas, métodos *in vitro* foram desenvolvidos para determinar o perfil de distribuição do tamanho das partículas e as características de liberação da dose através de dispositivos de liberação de fármacos em aerossol (SMYTH, 2003).

Existem diferentes tipos de equipamento para avaliar a deposição *in vitro* de ingredientes ativos liberados através de inaladores. Para a avaliação da uniformidade de dose liberada e da aerodinâmica de partículas finas, a 7ª Edição da Farmacopéia Européia e USP 34 recomendam usar os equipamentos apresentados nos tópicos seguintes.

i. Uniformidade de Dose Liberada (UDL)

O aparelho (Figura 16) é utilizado para coletar as doses emitidas a partir de um inalador pressurizado, avaliando a uniformidade de dose liberada. A dose liberada corresponde à dose que o paciente recebe do inalador. O método está descrito na Farmacopéia Européia 7ª Ed. e na USP 34 e é usado com um fluxo de inspiração de 28,3 L/min $\pm$ 5 %.

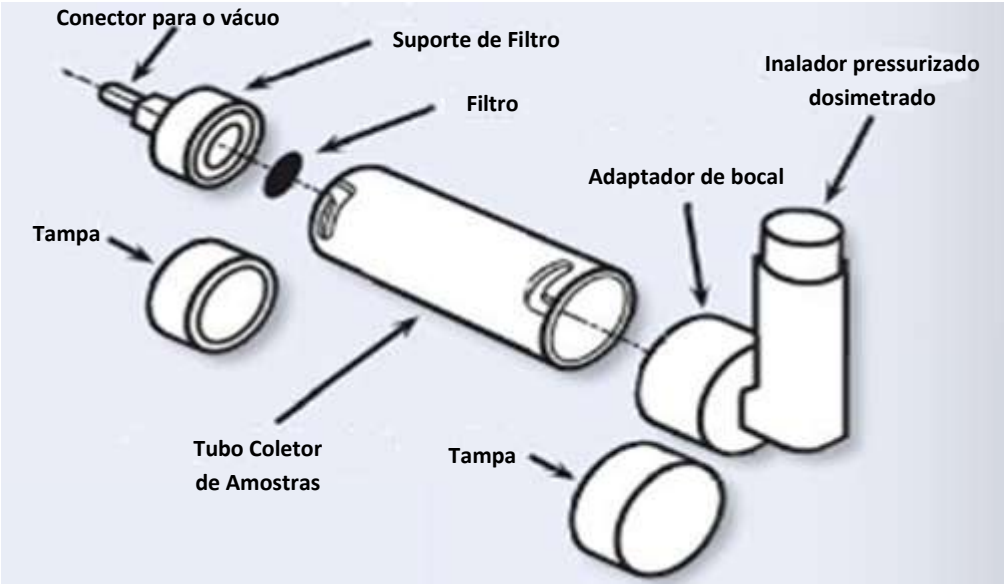


Figura 16 - Aparelho para medir a uniformidade de dose liberada a partir de inalador pressurizado.[6]

ii. Métodos de avaliação da aerodinâmica das partículas finas.

O perfil de distribuição do tamanho de partícula é uma característica importante na determinação do desempenho de um aerossol inalado. Enquanto a forma das partículas e a distribuição do tamanho podem ser determinadas por técnicas de dispersão de luz como a microscopia, fase doppler e difração a laser; a distribuição aerodinâmica do tamanho de partículas é geralmente determinada pelo uso de Impactadores em Cascata (IC) (MITCHELL e NAGEL, 2004). A Tabela 7 apresenta os diferentes métodos *in vitro* utilizados para a caracterização de aerossóis inalados.

[6] FONTE: (http://www.copleyscientific.co.uk/virtual_brochure.asp?c=4)

Métodos *in vitro* baseados na dispersão de luz (Light Interaction Methods Optical Particle Counters - OPCs), em que a discriminação do tamanho de partícula é baseada nas diferenças de intensidade de luz dispersa dentro de um ângulo bem definido, são amplamente utilizados para caracterizar aerossóis no ambiente, assim como em aplicações especializadas, tais como a monitorização de sala limpa, quando as concentrações de partículas são baixas. No entanto, a sua aplicabilidade para estudar aerossóis emitidos a partir de dispositivos farmacêuticos para inalação é severamente limitada por problemas de amostragem, pois muitos instrumentos requerem focar o caminho óptico da partícula individualmente, o que restringe a taxa de fluxo que pode ser alcançada no OPC (RADER *e* 0'HERN, 1993; MITCHELL *e* NAGEL, 2004). Por estas razões, um método robusto e simples, baseado na impactação por inércia das partículas, vem sendo utilizado há algum tempo como o "padrão ouro" para a análise do tamanho de partículas de aerossóis emitidos por dispositivos inalatórios (FAMACOPÉIA EUROPÉIA, 2011; USP, 2011).

O pulmão funciona como um filtro natural de aerossóis onde as partículas grandes podem ser recolhidas nas vias aéreas superiores e as partículas menores se depositam nas áreas mais profundas do pulmão (MITCHELL *e* NAGEL, 2004). A Impactação por Cascata é um método *in vitro* utilizado para classificar o aerossol pelo tamanho de partícula e é usado para avaliar a eficiência de liberação do aerossol produzido por formulação e dispositivo específicos através da análise da(s) substância(s) ativa(s) da amostra (CLARK e BORGSTRÖM, 2002).

O principal parâmetro avaliado é a Diâmetro Aerodinâmico Mediano de Massa (do inglês *Mass Median Aerodynamic Diameter* - MMAD), que se refere ao diâmetro de uma partícula de aerossol inalada que se deposita nas vias aéreas. Este é o diâmetro que divide a massa do aerossol em duas metades iguais. O MMAD tem sido fortemente correlacionado com a deposição de partículas nas vias aéreas (PATTONAND *e* BYRON, 2007), como observado na Figura 17. Para um MMAD de 10 µm, a deposição será exclusivamente nas vias aéreas superiores. Para um MMAD de 6 µm, a deposição se faz próxima da traquéia e brônquios principais. A deposição alveolar das partículas acontece com MMAD entre 1 e 3 µm (DAUTZENBERG *et al*., 2000).

Tabela 7 - Resumo dos Métodos usados para caracterizar o de tamanho de partículas de IPD.[7]

Técnica	Princípio Operacional	Faixa de tamanho	Ensaio para PA	Medida direta do dae
Impactador de Cascata (IC) em líquido de etapas múltiplas (MSLI)	Separação de tamanho inercial em fluxo laminar	Tamanho global 0,1 – 15 µm, com variações de um instrumento para outro. ICs tipicamente possuem de 7-8 estágios. O MSLI em questão possui 4 estágios+filtro de segurança.	SIM	SIM
Impactador de estágio único/Twin Impinger (TI)	Separação de tamanho inercial em fluxo laminar	Tamanho de corte escolhido para separar partículas grossas das finas susceptíveis de penetrar no trato respiratório inferior (e.x. 6,4µm para TI a 60L/min).	SIM	SIM
Partícula time-of-light (TOF)	Aceleração de partícula em fluxo ultra-Stokesiano; limite de transito entre dois detectores.	Aerosizer (não mais disponível): 0,2 – 200 µm, extensível ate 700µm com bico grande. O sucessor é o analisador PSD TSI 3603: 0,2 - 700µm TSI 3321 APS com entrada de impactador 3306: 0,5 – 20 µm.	NÃO	SIM
Difratômero a laser (LD)	Luz de laser com espalhamento de baixo ângulo	Tamanho global entre 0,5 µm e 3 mm, com variações de um instrumento para outro.	NÃO	NÃO
Analisador de tamanho de partícula Phase-Doppler (PDA)	Deslocamento de fase observado por vários detectores observando a interação das partículas com franjas de interferência formadas a partir da interseção de feixes de laser.	0,3 – várias centenas de µm. O tamanho preciso depende da configuração óptica escolhida. A velocidade da partícula também pode ser medica em 1-, 2- ou 3-componentes de direção, a depender da sofisticação do sistema de medida.	NÃO	NÃO

[7] Fonte: Adaptado de Mitchell e Nagel, 2004.

Outros parâmetros são avaliados como a Dose de Partículas Finas (DFP) que representa a massa total de partículas com diâmetro aerodinâmico igual ou inferior a 5 µm e a fração inalada ou a Fração de Partículas Finas (FPF) que é referido como a percentagem do produto efetivamente depositado nas vias respiratórias. A FPF se refere a fração de um aerossol, com MMAD < 5 µm, que apresenta potencial de penetração e deposição nas vias aéreas. Uma estimativa desta fração pode ser calculada através da proporção da dose de partículas finas da dose liberada, multiplicado por 100. O GSD (ou ETG: desvio-padrão geométrico) é a medida da dispersão das partículas em torno do MMAD (LEBELLE *et al,* 1996; DAUTZENBERG et al., 2000).

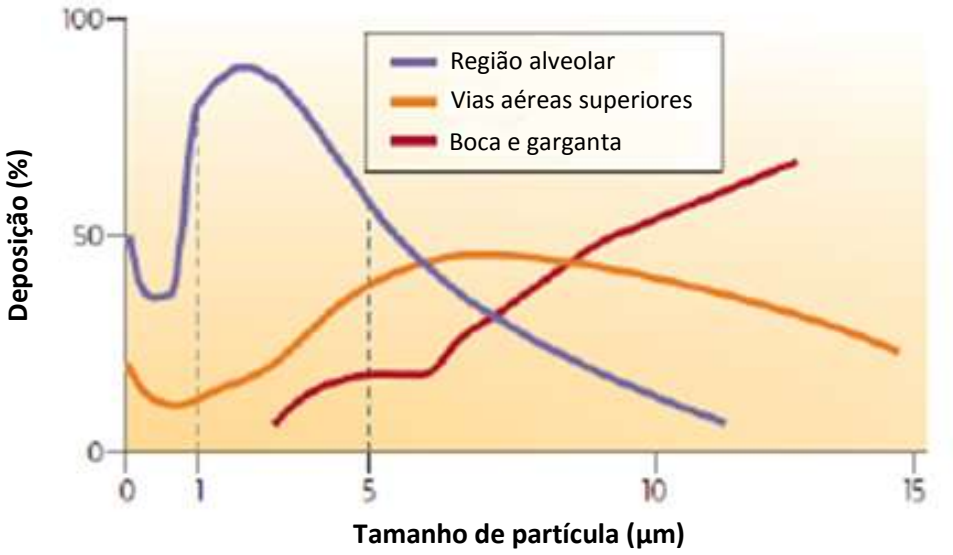


Figura 17 - Efeito do tamanho da partícula sobre a deposição das partículas do aerossol no trato respiratório humano após uma inalação lenta e uma apnéia de 5 segundos.[8]

Esses métodos estão descritos em compêndios oficiais e utilizam equipamentos que se baseiam no princípio da impactação das partículas por inércia (CLARK e BORGSTRÖM, 2002; MITCHELL e NAGEL, 2004).

[8] As partículas maiores se depositam na boca e traquéia e, as menores, na zona alveolar. Partículas menores que 1µm podem ser exaladas (AGU *et al*, 2001).

Impactadores de Cascata (IC)

Mitchell e Nagel (2004) descrevem que um IC não deve ser considerado um simulador de pulmão *in vitro*, tendo em vista que o aparelho opera a uma taxa de fluxo constante, em contraste com a taxa de fluxo natural que varia continuamente associada ao ciclo respiratório. Entretanto, se usados corretamente, os IC são ferramentas importantes para avaliar a qualidade farmacêutica, realizar comparações entre dispositivos e formulações diferentes utilizados para inalação e fornecem informações importantes sobre o tamanho de partícula, com base no seu diâmetro aerodinâmico (dae), além de predizer o perfil de deposição do fármaco no trato respiratório (SMYTH, 2003) como um indicador da eficácia clínica da medicação (MITCHELL e NAGEL, 2004). O dae leva em consideração a influência de duas carcterísticas físicas, a forma e a densidade da partícula.

Todos os impactadores funcionam pelo mesmo princípio: as partículas do aerossol são conduzidas por uma corrente de ar circulante e, apresentam comportamento diferente em função de seu tamanho, e atravessam um orifício de entrada que dá acesso a uma superfície plana (superfície de impactação) do impactador.

O fluxo de ar é forçado a fazer uma curva acentuada (ângulo de 90°) e as partículas maiores, com alta inércia,não conseguem fazer a curva e se impactam, as demais partículas contidas no aerossol vão se depositando em função de suas características físicas em diferentes estágios do impactador. Por isso um impactador é caracterizado por um diâmetro aerodinâmico (d50) correspondente ao diâmetro pelo qual 50% das partículas irão passar através da superfície de impactação. Os aparelhos de impactação funcionam em sistema de cascata ou seja multiplos estágios, onde a corrente de ar que carrega as partículas atravessa várias superfícies de impactação (pratos) que possuem orifícios de entrada de diâmetros diferentes (diâmetro de corte). Os níveis de impactação são organizados por ordem decrescente de tamanho de partículas. Cada estágio sucessivo se destina a aumentar a velocidade da corrente de ar de modo que as partículas grandes, com grande inércia, tendem a se impactar sobre a superfície do IC dos primeiros estágios, enquanto que as partículas pequenas, com baixa inércia, são capazes de seguir o fluxo de ar sem se impactar e se depositam apenas nos últimos estágios do aparelho (MITCHELL e NAGEL, 2004;

FARMACOPÉIA EUROPÉIA, 2011; USP, 2011). O último nível (estágio) corresponde a um filtro que permite a deposição de todas as partículas de tamanho inferior ao penúltimo estágio. Existe uma ligação entre esses diâmetros de corte de diferentes estágios de um impactador e os prováveis locais de deposição das partículas no trato respiratório (HEYDER e SVARTENGREN, 2002), como apresentado na Figura 18.

O Impactador separa as partículas do aerossol de uma corrente de ar em movimento com base na teoria de impactação inercial e converte a massa depositada em medida aerodinâmica que se correlacionam com o tamanho, forma e densidade das partículas provenientes do aerossol (MITCHELL e NAGEL, 2004).

Vários Impactadores de Cascata foram aprovados para determinar as características aerodinâmicas das nuvens de aerossóis geradas pelos dispositivos para inalação como os inaladores dosimetrados, os inaladores de pós seco e os nebulizadores. A Tabela 88 apresenta os diferentes IC disponíveis, suas características de fluxo e número de estágios que os constituem, descritos na Farmacopéia Européia 7 ª ed. e USP 34.

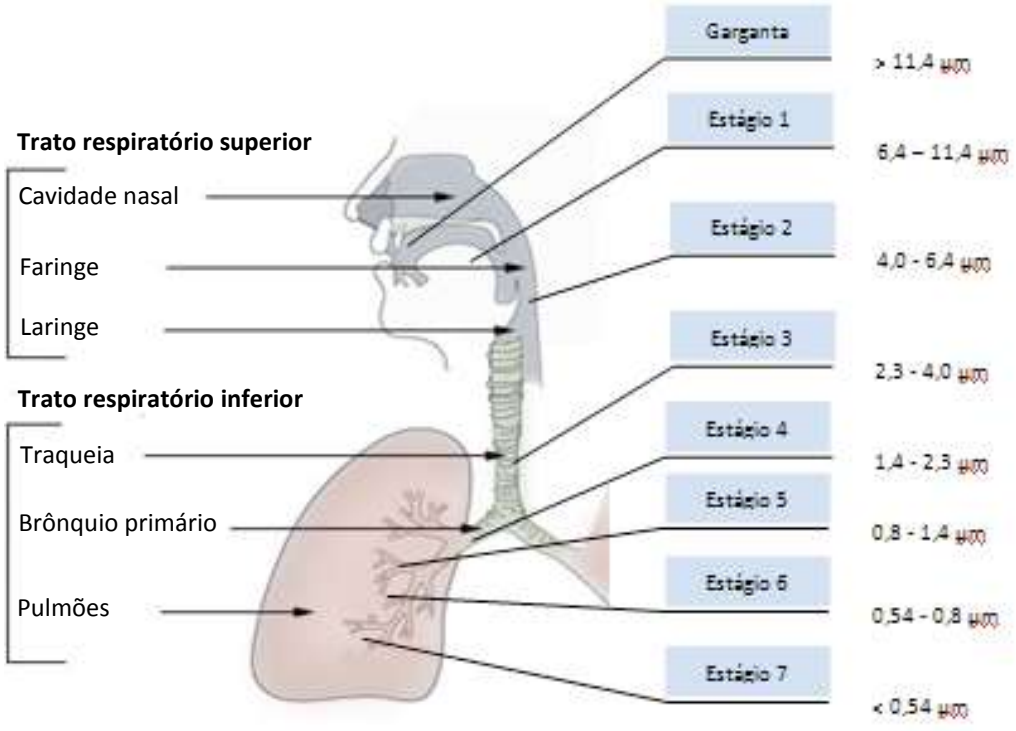


Figura 18 - Distribuição aerodinâmica de partículas em relação ao diâmetro utilizando um Impactador de cascata NGI (30L/min).

A Nova Geração de Impactadores – NGI (Next Generation Pharmaceutical Impactor, Figura 19), o mais recente entre os IC desenvolvidos, é constituído por 7 estágios alinhados horizontalmente em série com o último estágio, um coletor terminal de micro-furos (MOC, micro-orifice collector). Segundo a USP 34 (2011), este aparelho é chamado de Aparelho nº 5 (incluindo o pré-separador) que é usado com dispositivos de pó para inalação, enquanto que o Aparelho nº 6 é idêntico ao Aparelho nº 5, sem o pré-separador, sendo utilizado para inaladores pressurizados.

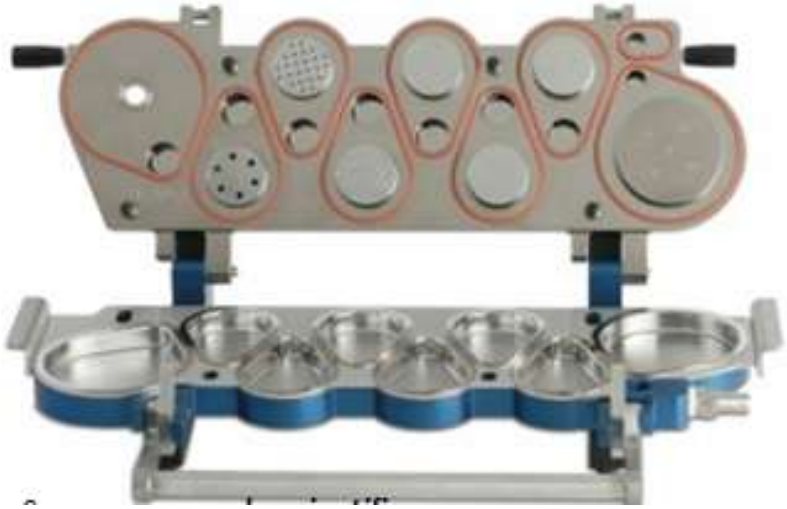


Figura 19 - New Generation Pharmaceutical Impactor (NGI).

Fonte: Farmacopéia Européia 7ª edição.

Cada estágio e o MOC são compostos por orifícios de diâmetros definidos (filtros), progressivamente decrescentes, e um prato coletor que funciona como uma superfície de impactação, operando a uma taxa de fluxo de ar devidamente calibrado entre 30-100 L/min. A eficiência do diâmetro de corte (d50) depende da taxa de fluxo utilizada, na faixa de fluxo de 30L/min (Figura 19) o diâmetro de corte (d50) dos estágios do NGI varia de 0,54 µm a 11.7 µm de d_{ae},enquanto que operando a 100L/min este d50 varia de 0,24 µm a 6,12 µm de d_{ae}.

Tabela 8 - Características dos Impactadores de Cascata.[9]

Impactador/ Impringer	Fluxo (L/min)	Estágios e tamanho de partícula	Comentários
Andersen 8-estágios (ACI)	28,3	8 placas circulares + pós filtro	ACI pode ser utilizado no fluxo mais alto para o teste DPI por modificação dos estágios – ver tabela 5.
Impactadores de Marple-Miller (MMI)	Modelo 160-60 Modelo 150-30 Modelo 150P – 4,9 e 12,0	5 copos de coleta + pós filtro	Versão de baixo fluxo (modelo 150P) desenhado para operar em dois fluxos discretos pelo intercâmbio de bico de único jato por primeiro estágio.
Next Generation Pharmaceutical Impactor (NGI)	15 - 100	7 copos de coleteta + coletor micro-orifício (MOC)	Geometria inter-estágio horizontal com tampa articulada para auxiliar automação. MOC evita o uso de pós filtro mas um filtro interno ou externo pode ser utilizado para formulações com porção significativa de partículas extra-finas que podem penetrar no MOC.
Multi-Stage Liquid Impringer (MSLI)	60	4 estágios de colisão + pós filtro	Pode ser utilizado em fluxo de 30 e 100 L/min
Impactador Quartz crystal (QCM)	0,24	10 sensores de coleta plana	Outras versões que operam em fluxos maiores estão disponíveis
Impactador Micro Orifice Uniform Deposit	30	8 placas (modelo 100) 0,8 - 10µm 10 placas (modelo 110) 0,056 - 10µm	Está disponível uma versão em que depósitos contínuos são coletados como uma função do tempo de amostragem através da rotação das placas de bico relativas às superfícies de coleta.

[9] Fonte: Adaptado de Mitchell e Nagel, 2004.

A finalidade dos impactadores é determinar os parâmetros aerodinâmicos do aerossol incluindo o MMAD, o GSD e a dose de partículas respiráveis (FPD e %FPF). A FPF (1-5 µm) é calculada como a fração do total de substância ativa depositada nos estágios que tem d50≤5µm (TELKOAND e HICKEY, 2005; PILCER *et al*, 2008). A USP (2011) define o total de massa da substância ativa liberada do dispositivo inalatório como ΣA. O total de massa da substância ativa depositada nos estágios do impactador com d50 ≤ 5µm é representado por ΣB e é determinada com base no d50 de diferentes taxas de fluxo do NGI. A % FPF é calculada conforme a equação 1:

$$\%FPF = \frac{\sum A}{\sum B} \times 100$$

Equação 1 - Cálculo da Fração de Partículas Finas

A distribuição aerodinâmica do tamanho de partículas (DATP) de um aerossol é frequentemente caracterizada em termos do MMAD e de GSD. Ambos são determinados pela interpolação do percentual acumulado de massa depositada nos estágios *versus* o tamanho de partícula conforme determinado pelo d50, como mostra a Figura 20. Em geral, a DATP segue uma distribuição log-normal. O MMAD é então definido como o diâmetro médio que separa a distribuição dimensional em duas partes com o mesmo peso. Através da interpolação de dados é possível verificar o MMAD como o diâmetro correspondente a 50% da dose acumulada depositada. O GSD indica a taxa de mono ou polidispersão do tamanho de partículas do aerossol em torno do valor médio e é calculado pela interpolação do diâmetro aerodinâmico que representa 84,13% (ponto X da Figura 20) das partículas dividido pelo diâmetro aerodinâmico de 15,87% (ponto Y da Figura 20) das partículas (CITDA), como apresentado na equação 2.

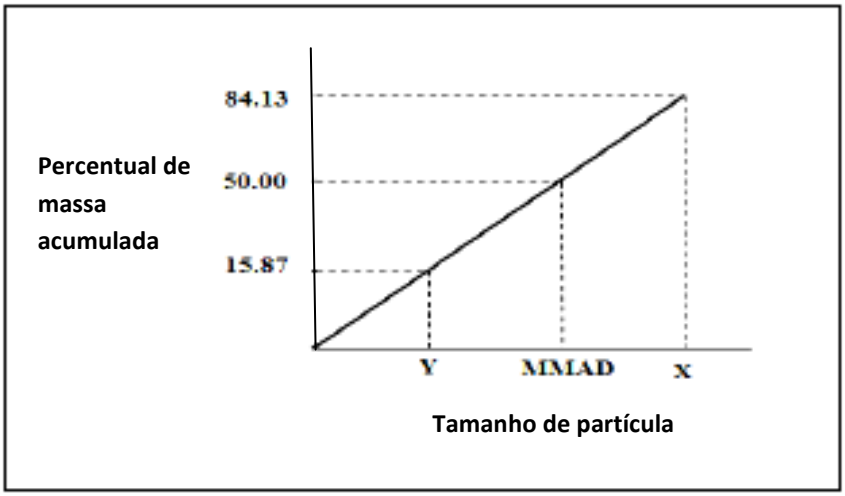


Figura 20 - Percentagem de massa acumulada *versus* tamanho de partícula (MMAD).

$$GSD = \frac{\sqrt{\text{Size X}}}{\sqrt{\text{Size Y}}}$$

Equação 2 - Determinação do Desvio Padrão Geométrico (GSD).

2.6.2 Métodos in vivo de avaliação da deposição pulmonar

Os primeiros estudos *in vivo* para avaliação da deposição pulmonar foram feitos usando microesferas cobertas com teflon, ou seja, a droga era marcada indiretamente; atualmente a droga é marcada diretamente com tecnécio, sendo o pulmão fotografado usando uma câmara gama; através dos dados obtidos pode-se calcular a deposição pulmonar total e regional. Também pode ser utilizado um segundo método *in vivo*. Neste, o indivíduo inala uma dose conhecida da droga e a concentração no plasma e urina é medida tempos depois, sendo dado ao paciente carvão ativado para bloquear a absorção da droga a partir da boca e trato gastrintestinal. Numa terceira situação, pode-se desenvolver estudos paralelos ou cruzados com pacientes e avaliar medidas *in vivo* da função pulmonar como, por exemplo, a espirometria (CHRYSTIN, 2000).

Os métodos para avaliação *in vivo* da deposição pulmonar podem fornecer informações sobre a deposição total ou regional das substâncias ativas liberadas a partir de diferentes dispositivos inalatórios. A Figura 21 apresenta um resumo desses métodos.

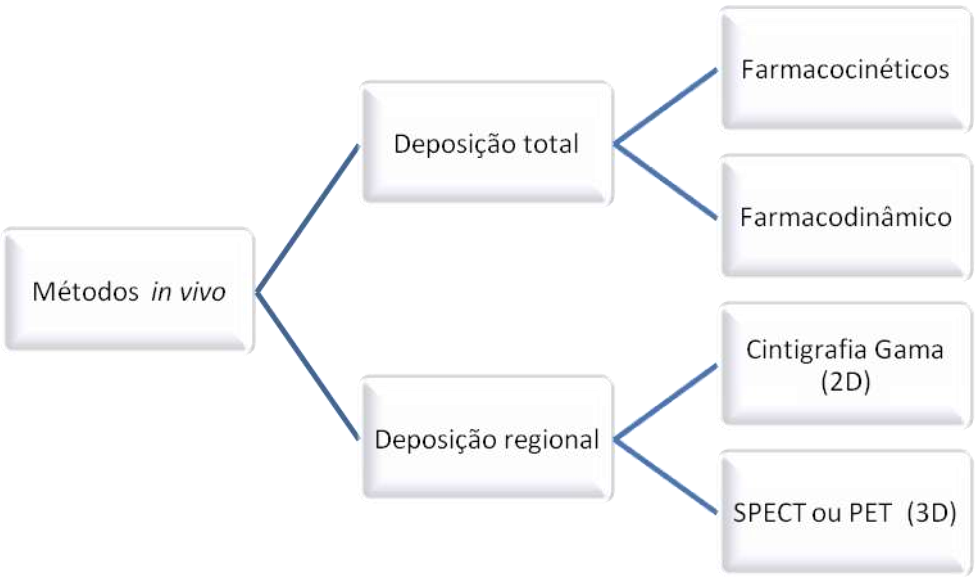


Figura 21 - Resumo dos métodos *in vivo* de deposição pulmonar.

i. Métodos Farmacocinéticos

Os métodos farmacocinéticos inferem sobre a biodisponibilidade da substância ativa através da medida desta em fluidos biológicos como urina (BORGSTROÈM e NILSSON, 1990; HINDLE e CHRYSTYN, 1992) e sangue/plasma (NEWNHAM *et al*, 1993; SEALE e HARRISON, 1998; DERENDORF *et al*, 1998). Além disso, esses métodos ainda podem fornecer dados importantes que predizem os efeitos extra-pulmonares das substâncias liberadas a partir de sistemas de inalação. Os testes farmacocinéticos fornecem um indicativo da quantidade total da dose inalada que tem potencial de exercer seu efeito clínico nas vias áreas (CHRYSTYN, 1997). A distribuição da substância ativa através de diferentes zonas das vias aéreas é realizada pela aplicação de métodos mais discriminativos, que fornecem dados sobre a deposição regional das substâncias inaladas. O método farmacocinético é indicado para substâncias ativas que são absorvidas mas não metabolizadas localmente, nos pulmões, e sofrem pequena absorção gastrintestinal (BUCK e PARRY-BILLINGS, 2001).

A substância inalada pode atingir a circulação sistêmica através de duas rotas: ingerida pela via oral, porção que alcança o sistema gastrintestinal ou através da porção inalada através dos pulmões. Para diferenciar essas duas vias de absorção utiliza-se a ingestão de carvão para inativação da porção absorvida pelo trato GI. Esta maior ou menor exposição sistêmica depende das características farmacocinéticas das substâncias administradas por via inalatória, por exemplo, quando a substância apresenta baixa absorção oral (cromoglicato de sódio) ou substancial metabolização hepática (fluticasona) não se faz necessária a adição de carvão ativado (CHRYSTYN, 2000).

São realizados estudos cruzados para avaliar a equivalência biológica entre dois produtos inalatórios ou diferentes técnicas inalatórias. A estimativa da liberação pode ser obtida diretamente utilizando a área sobre a curva (AUC) da concentração plasmática da substância ao longo do tempo ou através do perfil de excreção urinária do fármaco. Contudo, as concentrações das substâncias inaladas são usualmente baixas em função das baixas doses liberadas e do alto volume de distribuição (DUBUS, 1998). A BD oral da beclometasona, budesonida e da flunisolida é respectivamente de 25% (DALEY-YATES *et al*, 2001), 13% (RYRFELDT *et al*, 1982) e 21% (DICKENS *et al*, 2000), enquanto que a fluticasona apresenta uma BD oral < 1% (THORSSON *et al*, 1997; MOLLMANN *et al*, 1998). Assim, para o propionato de fluticasona quase toda a entrega sistêmica da molécula intacta ocorre pela via pulmonar. Em um estudo para determinação da concentração plasmática do propionato de fluticasona após a inalação de 500 mg, não foi observada diferença estatística para os parâmetros farmacocinéticos com e sem a administração oral de carvão ativado (MOLLMAN *et al*, 1998).

A liberação sistêmica também pode ser avaliada a partir da excreção urinária. A excreção urinária é especialmente importante para moléculas polares e com características básicas (como broncodilatadores). A excreção urinária do salbutamol e seu metabólito, nas 24h seguintes a inalação, é representativa da quantidade total do medicamento absorvido e reflete a biodisponibilidade relativa do salbutamol no pulmão (DUBUS, 1998).

ii. Cintilografia Gama

A deposição pulmonar pode ser avaliada a partir de técnicas de imagens como a Cintilografia Gama (CARVALHO *et al*, 2011). A partir da utilização de radioisótopos (inalação de Tecnécio radioativo ou radionuclídeo ^{99m}Tc) a deposição de substâncias ativas provenientes de diferentes dispositivos inalatórios pode ser acessada de diferentes regiões do pulmão (MOLLER, 2009). O procedimento é realizado analisando o paciente com uma câmara gama para produzir uma imagem computadorizada (BUCK e PARRY-BILLINGS, 2001) e produz a confirmação visual (evidência convincente) da deposição das partículas dentro das diversas regiões do pulmão após serem inaladas.

> [...] A Cintilografia (ou Cintigrafia) é um método de investigação clínica que consiste na injeção endovenosa, ingestão ou inalação de uma substância radioativa com afinidade eletiva para determinado órgão ou tecido, permitindo o estudo da distribuição topográfica do isótopo radioativo nesse órgão ou tecido por meio de um detector especial chamado *câmara de cintilação* ou *câmara gama*. O método tornou possível o estudo anatômico e funcional de vários órgãos e tecidos, como a tireóide, rim, fígado, pulmões e cérebro, bem como o trânsito no trato digestivo, especialmente no esôfago e estômago (REZENDE, 2004).

Em um estudo comparativo entre 3 diferentes espaçadores, um de plástico (750 mL), um de acrílico (190 mL) e um de alumínio (230 mL), Rocha Filho *et al* (2004) avaliaram 9 indivíduos saudáveis, 3 adultos e 6 crianças, para verificar se a idade das crianças e o volume do espaçador tinham influência na deposição de ^{99m}Tc-fitato pulmonar. Encontraram maior deposição pulmonar do radioisótopo em crianças que utilizaram o espaçador de acrílico e de metal, 28,56% e 40,91%,respectivamente, quando comparado com o de plástico e grande volume. Os autores concluíram que espaçadores de pequeno volume são os mais indicados para crianças e o de alumínio foi o que apresentou maior deposição entre os dispositivos testados (ROCHA FILHO, 2004).

Inicialmente, a cintilografia gamma bi-dimensional foi usada como técnica de imagem para a visualização da liberação de substâncias ativas inaladas. Posteriormente, tecnologias de imagens tri-dimensionais têm sido aplicadas com maior precisão da deposição de partículas

no trato respiratório, incluindo a Tomografia Computadorizada de Emissão Simples de Fóton - SPECT e a Tomografia de Emissão de Positron - PET (BUCK e PARRY-BILLINGS, 2001).

Mais recentemente, modelos *in silico* (expressão usada com o significado de "executado em computador") usando imagens em 3D, estão sendo empregados para melhorar a interpretação da deposição regional de partículas nos pulmões e de dados clínicos, sobrepondo as imagens obtidas com as técnicas de SPECT e PET (MARTONEN *et al*, 2005, 2007). As imagens em 3D de modelos *in silico* são ferramentas poderosas para melhor elucidar os padrões de deposição regional de partículas nas vias aéreas (CARVALHO *et al*, 2011).

iii. Métodos Farmacodinâmicos

Estudos Clínicos randomizados, cruzados ou com grupos paralelos podem ser utilizados para comparar a eficácia de produtos inalatórios contendo broncodilatadores e corticóides contidos isoladamente ou associados em formulações farmacêuticas. Este tipo de estudo se baseia em medidas farmacodinâmicas para a comparação da eficácia entre produtos e/ou técnicas inalatórias. Medidas farmacodinâmicas de eficácia comparativa de broncodilatadores se baseiam no número relativo de receptores estimulados nos pulmões, que por sua vez está relacionado à quantidade de droga que alcança as regiões adequadas dos pulmões (SNELL, 1998; WEBB, 1998).

A partir da mensuração de variáveis que predizem o comportamento da função pulmonar pode-se ter um indicativo da deposição total de partículas inaladas nas vias aéreas. Estes estudos geralmente envolvem tanto voluntários sadios como pacientes portadores de doenças respiratórias que são submetidos a testes de broncoprovocação, testes de espirometria, entre outros, para se acessar informações sobre os efeitos clínicos de determinado tratamento ou até mesmo os possíveis efeitos adversos. Medidas espirométricas como o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF_1) - acessado antes e após a inalação de broncodilatador de curta duração; o Pico de Fluxo Expiratório

(PEF) e a Capacidade Vital Forçada (CVF) são exemplos de variáveis de desfecho comumente utilizadas em estudos farmacodinâmicos.

Scichilone *et al.* (2012) realizaram um estudo clínico piloto randomizado, duplo-cego, paralelo, com 30 pacientes asmáticos para comparação da eficácia entre dois tratamentos. Os pacientes receberam beclometasona/formoterol 400/24 µg ou fluticasona/salmeterol 500/100 µg diariamente e foram avaliados durante 12 semanas de tratamento. Os pacientes foram submetidos ao teste de broncoprovocação (metilcolina), teste de Sopro único com Nitrogênio (sbN2) e foi medido o VEF_1. Os autores concluíram que a associação de beclometasona/formoterol apresentou efeitos clínicos relevantes na função pulmonar.

Em um estudo clínico de Fase III, multicêntrico, duplo-cego, controlado e paralelo, 228 pacientes com Asma moderada ou grave foram randomizados e alocados em um dos dois grupos de tratamento beclometasona/formoterol 100/6 µg ou fluticasona/salmeterol 125/25 µg em duas inalações 2x por dia. Papi *et al* (2007a) obtiveram medidas do PEF, VEF_1 e CVF dos pacientes durante 12 semanas de tratamento e comprovaram que a associação beclometasona/formoterol não foi inferior a fluticasona/salmeterol em termos de eficácia e tolerabilidade, com a vantagem de promover um início mais rápido da broncodilatação.

[GONÇALVES, T.M. 2012]

3. Objetivos

Avaliação da deposição pulmonar de partículas liberadas de inaladores pressurizados dosimetrados associados ou não a espaçadores valvulados. Estudo da distribuição do tamanho de partículas *in vitro* e do seu efeito clínico *in vivo* em pacientes com asma mal controlada.

3 OBJETIVOS

O presente estudo teve como objetivo avaliar *in vitro* o perfil de liberação de partículas de combinações de 3 diferentes espaçadores valvulados (Vortex®, AeroChamber Plus® e Able Spacer®) com os dois IPDs comercialmente disponíveis para o tratamento da asma; Seretide® (GlaxoSmithKline - Fluticasona/Salmeterol 125/25 µg por dose) e Fostair® (Chiesi Farmacêutica - Beclometasona/Formoterol 100/6 µg por dose). Além disso, comparar o efeito *in vivo* da associação beclometasona/formoterol, em partículas extrafinas, utilizado com e sem o espaçador Vortex® em pacientes com asma mal controlada.

Objetivos específicos:

- Avaliar se os espaçadores testados promovem redução da deposição de partículas ao nível da orofaringe;
- Avaliar *in vitro* a Dose de Partículas Finas (DPF) que fornecem um indicativo sobre a quantidade de partículas que podem alcançar as vias aéreas inferiores;
- Realizar um ensaio clínico randomizado e paralelo, em pacientes com asma mal controlada para avaliar se existe diferença na eficácia entre as duas formas de administração (2 grupos de tratamento), com e sem espaçador, para a combinação Beclometasona/formoterol + Vortex®;
- Utilizar o *Asthma Control Test* (ACT) como variável primária para comparar as mudanças no nível de controle da asma entre os dois grupos de tratamento;
- Avaliar a função pulmonar dos pacientes a partir das medidas do Volume expiratório forçado no primeiro segundo – VEF_1 (variável secundária).

[GONÇALVES, T.M *et al*., 2012]

4. Artigo 1

4 Artigo 1 - In vitro performance of Fluticasone/Salmeterol Pressurized Metered Dose Inhaler in combination with three different Valved Holding Chambers.

Latin American Journal of Pharmacy 2012; 31 (6), p. 877-882.

Artigo 1 - *In vitro* performance of Fluticasone/Salmeterol Pressurized Metered Dose Inhaler in combination with three different Valved Holding Chambers.

TALITA M. GONÇALVES[1,2,3*], JOSÉ Â. RIZZO[3], JEAN-CHRISTOPHE DUBUS[4], ALAIN NICOLAY[5], DAVI P. DE SANTANA[1], PEDRO H. N. DE SOUZA[3], JOSÉ N. FIGUEIROA[6], VERONIQUE ANDRIEU[7]

[1]NUDFAC, Department of Pharmaceutical Sciences, Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil.

[2] Pharmaceutical Sciences' Federal University of Vale do São Francisco, Petrolina, Pernambuco, Brazil.

[3]Hospital das Clínicas, Federal University of Pernambuco, Cidade Universitária, Recife, Pernambuco, Brazil.

[4] Unité de Médecine Infantile, CHU Timone Enfants, Marseille, France.

[5] Laboratoire de Chimie Analytique, Faculté de Pharmacie, Marseille, France.

[6] IMIP, Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Boa Vista, Recife, Pernambuco, Brazil.

[7] Laboratoire de Pharmacie Galénique Industrielle et Cosmétologie, Faculté de Pharmacie, Marseille, France.

Talita Mota Gonçalves, Federal University of Vale do São Francisco, Petrolina, Pernambuco, Code 56304-917, Brazil. +55 87 21016862.

E-mail: talita.motag@univasf.edu.br

SUMMARY

Spacer devices are used to optimize airway aerosol deposition from pressurized metered-dose inhalers (pMDI). The *in vitro* performance of the combination fluticasone/salmeterol pMDI alone and connected to 3 different valved holding chambers (VHC) was compared by measuring impactor entry port ("throat") deposition and fine particle dose (FPD) of each medication. Salmeterol (SX) and Fluticasone (FP) throat deposition was reduced over 90 % by all VHC compared to pMDI alone ($p < 0,001$). The FPD obtained from pMDI alone and connected to VHCs Vortex®, AeroChamber Plus® and Able Spacer® for Salmeterol (25 µg nominal dose) were 12.2 ± 0.7, 12.5 ± 0.5, 11.6 ± 0.8, and 7.9 ± 0.9 µg, respectively. For Fluticasone (125 µg nominal dose) the FPD were 42.5 ± 2.6, 36.3 ± 3.1, 39.8 ± 2.4, and 22.8 ± 3.5 µg, respectively. There were no statistical differences in FPD between devices, except for AbleSpacer® that delivered a lower FPD for both drugs ($p < 0.001$).

Key Words: Fine particle dose; Fluticasone and Salmeterol; Valved holding chamber; Aerosol; Distribution Particle size.

INTRODUCTION

Asthma is a bronchial disease characterized by chronic airway inflammation and bronchospasm that adversely affects normal lung function and is clinically expressed as wheezing and dyspnea. Inhaled medications are the cornerstone of its treatment and clinical response varies according to its total and regional airway deposition[1].

The combination of a long-acting beta2-agonist (LABA) with low-to-medium dose inhaled corticosteroids (ICs) in a single inhaler device is frequently used as first choice treatment in cases of moderate to severe asthma.[2]

Drugs delivered by the inhalation route match therapeutic effects with low doses and few adverse reactions[3]. The therapeutic efficacy depends on the amount of drugs delivered in particles with a mass median aerodynamic diameter (MMAD) smaller than 5 μm (fine particles) that can reach small airways. Particles with greater diameter are retained in the oropharyngeal mucosa, have no therapeutic action and can contribute to adverse side effects. MMAD particles smaller than 0.5 μm are not retained in the lungs and most of them are exhaled back.[1,4,5,6]

The amount of fine particles deposited in the lungs depends on several factors such as the medication dosage, inhaler device and patients skills.[2,7] Pressurized Metered-Dose Inhalers (pMDI) are one of the most used devices to deliver therapeutic aerosols for asthma, although a good hand-breath coordination is required to ensure that the drugs reach the lungs.[2] Different types of spacers (with or without valves) have been developed to overcome this problem.[8,9]

Valved holding chambers (VHC) achieved wide popularity by reducing the need for hand-breathe coordination and minimize extra-pulmonary drug deposition.[10-13] However, the choice of the pMDI-VHC combination can significantly influence oropharynx and bronchial deposition and affect the therapeutic success of inhaled medications[10]. Spacer design is critical to provide optimal drug delivery [13]. *In vitro* studies of aerosol deposition show that the performance of a single drug/pMDI/VHC combination does not universally predict their performance for others drugs.[14,15] Therefore, VHCs or spacers efficacy need to be evaluated

for each drug/pMDI and *in vitro* characterization of the combinations should guide appropriate device selection by clinicians.[8,16]

The present study aimed to evaluate and compare *in vitro* the dose delivery profile of an HFA134a propellant pMDI containing a Fluticasone Propionate (FP) and Salmeterol Xinafoate (SX) suspension (Seretide® 125/25 µg/dose) alone and in combination with three different commonly prescribed VHCs (Vortex®, AeroChamber Plus® and AbleSpacer®).

MATERIALS AND METHODS

Materials

A commercialized pMDI containing fluticasone propionate (FP) and salmeterol (SX) suspension with HFA-134a propellant (Seretide®, GlaxoSmithKline, UK - 25/125µg/dose) commonly prescribed to asthma patients was tested. The *in vitro* performance of this pMDI alone was compared to that achieved with the aid of three small volume VHCs (Vortex®, Pari GmbH, Germany; AeroChamber Plus®, Trudell Medical International, Canada and Able Spacer®, Clement Clarke International, United Kingdom). Vortex® is a metal 210 ml VHC, AeroChamber Plus™ is made of plastic with a volume of 190 ml and Able Spacer™ is a 150ml polypropylene VHC. All were tested as recommended for use by the manufacturers.

Determination of the aerodynamic particle size distribution

The aerodynamic particle size distribution of the two active substances was performed using an 8 - stage Next Generation Pharmaceutical Impactor (Copley®, Colwick Nottingham, UK) and operated at a flow rate of 30 L/min ± 5%, according to the European Pharmacopeia[17]. The impactor plates were coated with 30% viscous glycerine alcoholic solution in order to prevent bouncing of dried particles. The inhaler was shaken for 5s then discharged into the apparatus. After connection of the inhaler (Seretide® 25/125 µg, n= 6 canisters) alone or with the VHC to the impactor entry port (“throat”), 10 doses were delivered with 5s between manual actuations to ensure thermal re-equilibration of the valve. Ten actuations were the minimum number of actuations required for quantitative determination of FP and

SX on each cascade impactor plate. A sample was collected separately from the induction port and from each stage of the impactor. Each VHC was initially washed with ionic detergent and then rinsed in water and drip-dryed, as manufacturer's instructions. The Mass Median Aerodynamic Diameter (MMAD) was determined by the % of cumulative undersize particle on through a probability scale versus logarithmic aerodynamic diameter data and the Fine Particle Dose was calculated by interpolation of the active substances mass per discharge less than 5µm aerodynamic diameter (CITDA Software, Copley®)[18]. The aerodynamic particle size distribution was performed six times for each pMDI -VHC combination. The amounts of FP and SX were recovered (10 mL methanol:water, 40:60, v/v) from inside the spacers, from the impactor throat and the eight stages. They were analyzed by High Pressure Liquid Chromatography method with ultraviolet-visible spectrophotometry detection (HPLC-UV).

Chromatographic conditions

HPLC-UV analyses were performed using a Dionex® Summit liquid chromatography (Dionex Corp, Sunnyvale, CA, USA), equipped with a vacuum solvent degassing unit, a binary high pressure gradient pump P680, an ASI100 automated sample injector, an UVD340U variable wavelength UV–VIS detector. Chromatographic separations were carried out on a Luna® 150 mm×3 mm i.d. column packed with 5 µm C18 particles (Phenomenex®), guarded by an on-line filter. Data were collected and analyzed using the Chromeleon® software v6.50SP4 from Dionex®. Wavelength for FP and SX were of 252nm. Separations and simultaneous determination of FP and SX were performed using an isocratic system with a mobile phase consisting of acetonitrile: 5mM sodium phosphate buffer (adjusted to pH 3) (70:30, v/v). The mobile phase was filtered prior to use using a membrane filter (47 mm diameter, pore size 0.25 µm). The mobile phase was delivered at flow rate of 0.6 $mL.min^{-1}$.

Statistical analyses

Metering performance of different combinations of pMDI – VHC was compared using analysis of variance (ANOVA) and Tuckey Test for multiple comparisons. A p value of < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

All the three VHCs drastically reduced the deposition of both drugs at the throat level compared with the pMDI alone ($p < 0.001$). There was no statistically significant difference in throat deposition between the three VHCs for the two drugs ($p > 0.05$). The pMDI/AbleSpacer® combination delivered a lower FPD for both drugs ($p<0.001$) compared that measured from pMDI alone or in association with Vortex® or AeroChamber Plus® (Table 1).

Table 1. Comparison of throat deposition and FPD for each drug and device.

Drug	Device			
	pMDI	**Vortex®**	**AeroChamber Plus®**	**AbleSpacer®**
	µg (±SD)	µg (±SD)	µg (±SD)	µg (±SD)
Salmeterol Xinafoate				
Throat deposition	7.1 (0.5)[&]	0.6 (0.1)	0.5 (0.1)	0.4 (0.2)
FPD[*]	12.2 (0.7)	12.5 (0.5)	11.6 (0.8)	7.9 (0.9)[†]
Fluticasone Propionate				
Throat deposition	32.2 (4.2)[&]	2.8 (1.0)	3.5 (0.8)	1.4 (0.5)
FPD[*]	42.5 (2.6)	36.3 (3.1)	39.8 (2.4)	22.8 (3.5)[†]

*** Fine Particle Dose. [&] statistically different from the other three devices ($p < 0.001$). [†] statistically different from the other three devices ($p < 0.001$).**

Particles mass median aerodynamic diameter (MMAD) was significantly reduced by Vortex® and Able Spacer® VHCs compared to pMDI alone for FP and SX components (ANOVA), although more evident with the use of Vortex® ($p < 0.001$). There was no difference in MMAD between AeroChamber Plus® and pMDI alone (Table 2).

Table 2. Mass Median Aerodynamic Diameter - MMAD (μm) for FP/SX pMDI

	Mean (± sd)		Mean (± sd)	
	Salmeterol	**GSD**	**Fluticasone**	**GSD**
pMDI alone	2.61 (0.13)	1.95 (0.07)	2.57 (0.13)	1.96 (0.07)
Vortex®	1.97 (0.09)	1.58 (0.04)	1.96 (0.08)	1.56 (0.03)
AeroChamber Plus®	2.30 (0.26)	1.57 (0.04)	2.27 (0.25)	1.55 (0.03)
AbleSpacer®	2.24 (0.31)	1.70 (0.03)	2.23 (0.28)	1.67 (0.05)

GSD – Geometric Standard Deviation for an aerodynamic particle size distribution determined with Next Generation Impactor (NGI).

DISCUSSION

Valved holding chambers of different design, portability, and performance were developed to be coupled with pMDIs with the aim of reducing throat medication deposition and to circumvent the problem of hand-lung coordination that can interfere with inhaled medications efficacy.[14,19-21] However, not all combinations of medication/pMDI/VHC have the same dose/delivery profile, as particle size, throat and airway deposition can vary with each combination.[14,20,22,23]

Our results show that all the three tested VHCs (Vortex®, AeroChamber Plus® and Able Spacer®) coupled with the Salmeterol/Fluticasone pMDI significantly decreased impactor entry port ("throat") medication deposition compared to the pMDI alone, thereby diminishing the risk of topical corticosteroids complications such as dysphonia and oropharyngeal candidiasis.[14,21,22,24,25] By the other hand, although FPD for both drugs from pMDI alone were comparable to that obtained with the addition of the Vortex® or AeroChamber Plus® valved holding chambers, attaching the Able Spacer® to pMDI significantly reduced Salmeterol and Fluticasone FPD respectively to 65% and 54% of that obtained with the pMDI alone ($p<0.001$), a reduction that is very likely to be clinically relevant (Table 1).

Many studies have also shown *in vitro* the efficacy of VHCs to reduce throat deposition of large particles from inhaled medication[10,11,14, 19-22], in addition, the HFA propellant gas used in pMDI has enough time to evaporate further reducing particles size in the chamber and increasing pulmonary deposition.[8]

FPD delivered from the pMDIs in combinations with VHCs may be affected by the different characteristics of spacers such as volume, length, shape, valves, electrostatic charge.[26] In addition, aerosol particles carry an electrostatic charge themselves that may increase their adhesion to the VHCs walls, reducing the dose available for inhalation [27-29, 30-33]. *In vitro* studies indicate that, depending on the VHC used, the quantity of inhaled corticosteroid from pMDI can vary by as much as threefold.[14,34,35]

Some studies compared *in vitro* the performance of fluticasone and salmeterol containing pMDIs coupled with VHCs in formulations containing each drug separately.[14,19,22,36,37] For fluticasone, no difference was shown in mean FPD from the pMDI alone or attached to AeroChamber Plus® [13,14,36]. In another study, Asmus *et al*[22] showed that Ellipse® spacers produced FPD of fluticasone comparable to the pMDI alone although OptiHaler® and Aerosol Cloud Enhancer® more than halved the drug in this particle size range. For Salmeterol, the studies showed that the FPD recovered from pMDI and AeroChamber Plus® were similar.[19,37]

The analysis of combined formulations is more complex than that of single active ingredient delivered by pMDI. These combined ingredients may have different deposition profiles due to differences in physicochemical properties.[38] Few comparisons of combined formulations (CI/LABA) in one single pMDI have been published to date.[22,39] Nagel *et al* [21] evaluated *in vitro* the performance of the combination SX/FP pMDI with and without VHC (AeroChamber Plus®). They also observed that FPD values recovered for salmeterol and fluticasone were comparable to those obtained with the pMDI alone. West *et al* [39] evaluated the combination delivered only with pMDI in a study conducted to check if the performance of the MDI is affected by the presence of the MDI counter and associated modifications of the actuator. Both studies showed results comparable to those reported here.

Most published studies to evaluate the performance of *in vitro* combinations of pMDI-VHC used the Anderson Cascade Impactor (ACI).[13,14,19,21,36,37] Few studies used different

technologies.[38,40-45] Taki *et al* compared the deposition profile, MMAD and FPF (Fine Particle Fration) of a FP/SX combination in Dry Power Inhaler (DPI) using three different impactors (ACI, NGI and multistage liquid impinge - MSLI). They found that lower MMAD and higher FPF values were obtained with ACI when compared to MSLI and NGI.[40] In another study, the MMAD of fluticasone formulation was evaluated comparing the NGI and ACI method and a significantly lower MMAD was observed with the NGI.[45] Our study, performed with New Generation Impactor –NGI - obtained smaller values for MMAD and FPD for both substances (Table 2) when compared to the study of Nagel *et al* [21] that used the same formulation analysed by the ACI. These differences in results may be related to the different cascade impactor design.[38,46] Although the authors have obtained different MMAD values, these data are in accordance with those observed in this study and confirm that holding chambers reduce the MMAD of the aerosol emitted by pMDI alone.[1,4,47]

The development of clinical trials is an important step to support the data obtained with *in vitro* studies. There are few clinical data comparing different VHCs in the drug delivery from pMDI. In a recent *in vivo* study with different pMDI/spacers combinations, Nair *et al*[48] showed that all spacers tested significantly improved respirable drug dose delivery of FP/SX from baseline when compared to the metered dose inhaler alone.

The principal limitation of these studies is that *in vitro* results do not necessarily correlate well with *in vivo* outcomes and respirable dose probably overestimates true human lung deposition.[49,50] The models used to test the devices, unfortunately, did not simulate clinical conditions and the performance of several devices across a variety of clinical settings was not systematically evaluated. Another limitation is that the in vitro results only reflect the performance characteristics of these VHC with the FP/SX pMDI formulation[15]. Our study demonstrates variations at *in vitro* drug delivered from VHCs devices, and variations in the relative efficacy of a VHC to deliver differents drugs.

CONCLUSION

Adding VHCs to pMDI reduces the large particle deposition of the combination Salmeterol/Fluticasone at impactor entry port ("throat") compared to pMDI alone. By the other hand, the Able Spacer® significantly reduced both drugs fine particle dose (diameter less than 5µm) compared to pMDI alone or attached to Vortex® or AeroChamber Plus®.

Studies to evaluate *in vitro* the performance of specific medication/pMDI/VHC combinations are needed in order to guide the best aerosol delivery choices for clinicians.

ACKNOWLEDGMENTS

We wish to thank to Dr. Jean-Pierre Reynier and Bárbara Ramos Pinheiro, MSc. for the support and guidance provided for this work. T. MOTA GONÇALVES received a scholarship from CNPq Brazil.

REFERENCES

1. Pritchard J.N. (2001) *J Aerosol Med.* **14** (Suppl 1): S19-26.
2. GINA - Global Initiative for Asthma. (1995) Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report no. 02-3659, update 2011 . Bethesda, MD: National Heart, Lung and Blood Institute.
3. Nicolini G., N. Scichilone, A. Bizzi, A. Papi & L.M. Fabbri (2008) *Ther Clin Risk Manag.* **4** (5): 855-64.
4. Howarth P.H. (2001) *J Aerosol Med.* **14** (Suppl 1): S27 – 34.
5. Lotvall J. & P. O'Byrne (1999) *BioDrugs* **12** (4): 279-89.
6. Borgstrom, L., H. Bisgaard, C. O'callaghan & S. Pedersen (2002) "Dry-Powder Inhalers", in "Drug Delivery to the Lung" (H. Bisgaard, C. O'Callaghan & G.C. Smaldone, ed.), Marcel Dekker inc., New York, pp. 421-48.
7. Newman S.P. & H-K. Chan (2008) *J Aerosol Med Pulm D.* **21** (1): 77-84.
8. Newman S.P. (2004) *Clin Pharmacokinet* **43**(6): 349-60.

9. Wildhaber J.H., G.W. Waterer, G.L. Hall & Q.A. Summers (2000) *Br. J. Clin. Pharmacol.* **50** (3): 277-80.
10. Feddah M.R., N.M. Davies, E.M. Gipps & K.F. Brown (2001) *J Aerosol Med*. **14**: 477-85.
11. Voeurng V., V. Andrieu, H. Bun, J-P. Reynier & J-C. Dubus (2006) Pediatr Allergy Immunol. **17** (8): 629-34.
12. Bisgaard H. (1997) *J Asthma* **34** (6): 443-67.
13. Asmus M.J., K. Wu, V. Arya & G. Hochhaus (2003) *Chest* **124** (4): 137S OU 137S-b-138S-b
14. Asmus M.J., J. Liang, I. Coowanitwong, R. Vafadari & G. Hochhaus (2002) *Ann. Allergy Asthma & Immunol.* **88** (2): 204-08.
15. Barry P.W. & C. O'Callaghan (1996) *Thorax* **51**: 835-40.
16. Mitchell J.P. & M.W. Nagel (2007) *Prim Care Respir* **16** (4): 207-14.
17. European Pharmacopeia (2008) Sixth Edition. Monograph of the pharmaceutical forms: preparation for inhalation, 0671.
18. Copley® Nottingham, UK. Copley inhaler testing data analysis software (CITDAS). Version 1.12 (EP 2000), 16-17.
19. Kelly H.W., R.C. Arrens, M. Holmes, A.L. Stevens, A.K. Vandermeer, T. Garris & C. Reisner (2001) *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **88** (2): 204-08.
20. Wilkes W., J. Fink & R. Dhand (2001) *J Aerosol Med.* **14** (3): 351-60.
21. Nagel M.G., K.J. Wiersema, S.L. Bates & J.P. Mitchell (2002) *J Aerosol Med*. 15 (4): 427-33.
22. Asmus M.J., J. Liang, I. Coowanitwong & G. Hochhaus (2004) Pharmacotherapy 24 (2): 159-66.
23. Janssens H.M., A. Krijgsman, T.F.M. Verbraak, W.C.J. Hop, J.C. Jongste & H.A.W.M. Tiddens (2004) *J Aerosol Med*. **17** (1): 51-61.
24. United States (1997) National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 2: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Publication no. 97-4051.10. Bethesda, MD: National Institutes of Health – U.S. Department of Health and Human Services.
25. Toogood J.H., B. Jennings, R.W. Greenway & L. Chuang (1980) *J Allergy Clin Immunol*. **65**: 145-53.
26. Tashkin D.P. (1998) *J Allergy Clin Immunol.* **101**: S409-16.

27. Pierart F., J.H. Wildhaber, I. Vrancken, S.G. Devadason & P.N. Souef (1999) *Eur Respir J*. **13**(3): 673-78.
28. Kwok P.C.L., R. Collins & H-K. Chan (2006) *Aerosol Science* **37**: 1671-82.
29. Dolovich M.A., N.R. MacIntyre, P.J. Anderson, C.A.Jr. Camargo, N. Chew, C.H. Cole, R. Dhand, *et al*. (2000) *Respir Care* **45**(6): 589-96.
30. Rau J.L., O.P. Coppolo, M.W. Nagel, V.I. Avvakoumova, C.C. Doyle, K.J. Wiersema, *et al*. (2006) *Respir Care* **51**(5): 503-10.
31. Piérart F., J.H. Wildhaber, I. Vrancken, S.G. Devadason & P.N. Le Souëf (1999) *Eur Respir J* **13**: 673-78.
32. Barry P.W. & C. O'Callaghan (1994) *Thorax* **49**: 402p.
33. Ahrens R., C. Lux, T. Bahl & S-H. Han (1995) *J Allergy Clin Immunol*. **96**: 288-94.
34. Barry P.W. & C. O'Callaghan (1999) *J Allergy Clin Immunol*. **104**: 1205–10.
35. Barry P.W & C. O'Callaghan (1999) *Br J Clin Pharmacol.* **47**: 357–60.
36. Mitchell J.P., M.W. Nagel, K.J. Wiersema, S.L. Bates & R.W. Morton (2000) Performance of large and small volume holding chambers (VHCs) as a function of flow rate. UK Aerosol Society, pp 52-55
37. Mitchell J.P., M.W. Nagel, K.J. Wiersema, S.L. Bates & R.W. Morton (2000) *Comparison of a Large and a Small Volume Holding Chamber (VHC) for the Delivery of Salmeterol Xinafoate.* Presented at Ann. Meet. Amer. College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI), Seattle, 2000.
38. Guo C., S.R. Gillespie, J. Kauffman & W.H. Doub (2008) *J Pharm Sci.* **97**(8): 3321-34.
39. West J.J., O. O'Brien, J.C. Ellis & C.A. O'Brien. *J Allergy Clin Immunol.***115** (2): S149.
40. Taki M., X.M. Zeng, C. Marriott & G.P. Martin (2006) Comparison of deposition profiles of drugs from a combination dry powder inhaler using the Anderson Cascade Impactor (ACI), Multistage Liquid Impinger (MSLI), and Next Generation Impactor (NGI). In: Dalby R.N., P.R. Byron, J. Peart, J.D. & S.J. Suman Farr, editors. Respiratory Drug Delivery. River Grove, IL: Davis Healthcare International Publishing. pp 659–662.Virginia Commonwealth University, Richmond, VA.
41. Holzner P.M. & B.W. Muller (1995) Int J Pharm. 116: 11-18.
42. Guo, C., S.R. Gillespie, J. Kauffman & W.H. Doub (2008). In: Division of Pharmaceutical Analysis, U.S. Food and Drug Administration. Study 03T, Comparison of the Next

Generation Pharmaceutical Impactor to the Andersen Cascade Impactor, by Rudolph Kulousek, William H. Doub, Anna M. Wokovich (unpublished results).

43. Kamiya A., M. Sakagami, M. Hindle & P.R. Byron (2003) J Aerosol Med 16: 216.
44. Kamiya A., M. Sakagami, M. Hindle & P.R. Byron (2004) J Pharm Sci. 93: 1828-37.
45. Mitchell J.P., M.W. Nagel, K.J. Wiersema & C.C. Doyle (2003) Pharm Sci Tech 4: 54.
46. Marple V.A., D.L. Roberts, F.J. Romay, N.C. Miller, K.G. Truman, M.V. Oort, et al. (2003) J Aerosol Med. 16: 283-99.
47. Mitchell J.P. & M.W. Nagel (2004) KONA 22: 32-65
48. Nair A., McKinlay L., Williamson P., Short P., Burns P. & Lipworth B.J. (2011) Eur J Clin Phamacol 67 (4): 355-63
49. Newman S.P. (1998) J Aerosol Med 11 (suppll): S97-104.
50. Newman S.P., Wilding I.R. & Hirst P.H. (2000) Int J Pharm 208: 49-60.

[GONÇALVES, T.M *et al.*, 2012]

5. Artigo 2

5 Artigo 2 - Comparative in vitro performance of three small volume Valved Holding Chambers with Beclomethasone/Formoterol Pressurized Metered Dose Inhaler.

Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery.

Aceito 14 set 2012

Artigo 2 - Comparative in vitro performance of three small volume valved holding chambers with Beclomethasone/Formoterol Pressurized Metered Dose Inhaler.

TALITA MOTA GONCALVES[1,2], KAMEL ALHANOUT[1], ALAIN NICOLAY[3,4] , JEAN-CHRISTOPHE DUBUS[4,5], DAVI PEREIRA DE SANTANA[2], VERONIQUE ANDRIEU[1,5]

[1] Aix Marseille Université, Laboratoire de Pharmacie Galénique Industrielle et Cosmétologie, Faculté de Pharmacie, 27 bd Jean Moulin, 13385 Marseille, cedex 5, France.

[2] NUDFAC, Department of Pharmaceutical Sciences-CCS, Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Code 50740520, Brazil.

[3] Aix Marseille Université, Laboratoire de Chimie Analytique, Qualitologie, Nutrition, INRA 1260, Faculté de Pharmacie, 27 bd Jean Moulin, 13385 Marseille, cedex 5, France.

[4] Unité de Médecine Infantile, CHU Timone Enfants, 13385 Marseille, Cedex 5, France.

[5] Aix Marseille Université, CNRS URMITE 6236, Faculté de Médecine et de Pharmacie, 27 bd Jean Moulin, 13385 Marseille cedex 5, France.

Dr Veronique Andrieu, Laboratoire de Pharmacie Galénique Industrielle, Faculté de Pharmacie, 27 bd Jean Moulin, 13385 Marseille Cedex 5, France.

E-mail: veronique.andrieu@univmed.fr

Abstract

Background: The use of valved holding chambers (VHCs) with metered dose inhalers (pMDIs) is reported to reduce the oral deposition of inhaled drugs and to facilitate the handling of these devices by patients, especially for children. Although the number of commercially available VHCs is increasing, the correct choice of VHC in clinical practice is important since VHCs are not equally effective regarding medication delivery. Hence, we aimed to evaluate the use of three small volume VHCs, Vortex, AeroChamber Plus (ACP) and Able Spacer (AS) along with a commercial pMDI containing a combination of beclomethasone and formoterol Innovair® frequently used by asthma patients. ***Methods***: Evaluation of the delivered dose of both drugs and analysis of particle size distribution of aerosols emitted for the inhaler were performed using the Next Generation Impactor with and without the tested VHCs. ***Results***: The VHCs retained significant quantities of both drugs and dramatically reduced the quantity of drugs deposited in the throat of the impactor indicating that particles with large size were preferably retained in the VHCs. Interestingly, although the delivered dose of both drugs were reduced by the use of VHCs, the use of the Vortex and the ACP resulted in comparable fine particle doses (FPD) to that obtained when the pMDI was used alone while the AS VHC significantly reduced the FPD of both drugs. This may be due to the fact that unlike the AS VHC, the Vortex and the ACP VHCs are made of antistatic materials that minimize the electrostatic interaction with emitted aerosols enhancing medication delivery. ***Conclusion***: The Vortex and the ACP VHCs present interesting advantage over the AS VHC to be used with Innovair® pMDI. However, these results are based on an *in vitro* evaluation and need to be validated in an *in vivo* study in order to clinically assess the performance of these VHCs.

Introduction

Drug administration as aerosols represents an interesting strategy for the treatment of pulmonary diseases. This administration route provides sufficiently elevated local concentrations of the drug along with minimized side effects since systemic passage is limited. Dry powder inhalers (DPI) and metered dose inhalers (MDI) are frequently used in order to administer drugs to asthmatic patients. [1] Unlike some DPIs, pMDIs do not require a strong inhalation by the patient to deliver adequate dose of the drug to the lungs.[1] In addition, pMDIs emitting very fine particles provide a high lung deposition with lower oropharyngeal deposition which minimizes certain oral adverse effects such as those of corticosteroids.[1,2] However, a major limitation of pMDI is the poor-coordination between inhalation and actuation especially for paediatric patients.[2,3] This will result in a reduced dose of the drug delivered to the lungs and increased drug quantity that is deposited in mouth cavity and thereby reducing treatment efficacy.[3,4] Consequently, the use of valved holding chambers (VHC) with pMDI is reported to improve medication delivery to the lungs and thereby, ameliorating the management of respiratory disorders.[2,3] Indeed, these VHCs provide additional space for the aerosol cloud to develop.[3,5,6] Moreover, they slow down the projected aerosol and retain it until patients can inhale reducing the fraction of large particles in the aerosol to be inhaled by patients.[3,6,7] A change in the aerosol particle size will alter the intrapulmonary deposition and may appreciably enhance inhaled drug therapy as proven *in vivo* with albuterol aerosols.[8] Though many VHC models can be retrieved on the market, differences in performance among VHCs are increasingly reported and related to factors such as the easiness of use, size and the nature of the used VHC (i.e. plastic or metallic composition) making the choice of the adequate VHC an important decision to take by clinicians.[6,7,9] The combination of corticoids and beta adrenergic drugs in a single pMDI such as beclomethasone and formoterol is becoming commonly used in the treatment of asthma due to an advance in convenience to the patient.[1,6] Hence, we evaluated in this study for the first time the influence of three commercialized VHCs on delivered doses and particle size distribution of aerosol emitted from a commercialized pMDI containing a combination of beclomethasone and formoterol in hydrofluoroalkane (HFA) propellant.

Materials and Methods

VHCs and inhaler

A commercialized pMDI (Innovair®, Chiesi, Italy) commonly prescribed to asthma patients was tested. This pMDI is constituted with a suspension of the corticosteroid beclomethasone dipropionate (BDP 100µg/dose) and with a solution of the long-acting beta-adrenergic bronchodilator formoterol (FMT 6µg/dose) in the HFA propellant. The *in vitro* performance of this pMDI was compared without and with one of three VHCs (Able Spacer™, Clement Clarke International, United Kingdom, AeroChamber® Plus Z Stat, Trudell Medical International, Canada and Vortex®, Pari GmbH, Germany). Able Spacer™ is made of transparent polypropylene with a volume of 150ml, AeroChamber® Plus is made of transparent antistatic polycarbonate with a volume of 150 ml and Vortex® is made of stainless steel with a volume of 210 ml. VHCs were used as recommended by the manufacturers. Before first use and then weekly, the VHCs were washed in a mild solution of liquid dish detergent, rinsed with clean water and allowed to air dry. Three different MDIs were tested for each chamber and without chamber, and results were presented as average with standard deviation.

Uniformity of delivered dose

The uniformity of the delivered dose (DD) of Innovair® (120 doses) alone and with each VHC was determined according to the European Pharmacopeia (EP) monograph using a dose collection tube (Copley®, Nottingham, UK) as previously reported.[10] The inhaler was shaken for 5 s then discharged into the apparatus. The electro vane was turned on for 10 s with a flow rate of 28.3 l/min ± 5%, and then the filter was collected for drug analysis. As recommended, 10 doses delivered separately from the tested inhaler were used for the analysis, 3 doses at the beginning, 4 doses in the middle and 3 doses at the end of life of the canister. Assays were performed in triplicate with or without each VHC and results were presented as average with standard deviation. At the end, 10 mL of a solvent (methanol:water, 60:40, v/v) were introduced into the tube to soak the filter and the amount of drugs collected was assayed by HPLC-UV as described.

Aerodynamic assessment of fine particles

The aerodynamic particle size distribution of both active substances was analysed according to the EP monograph using the Next Generation Impactor along with a constant flow rate pump operating at 30 L/min ± 5 %, (Copley®, Nottingham, UK).[11] The impactor plates were coated with 30% viscous glycerine alcoholic solution in order to prevent bouncing of particles. The inhaler was shaken for 5 s then discharged into the apparatus. After connection of the inhaler or of the VHC and inhaler to the throat of the impactor, 10 doses were delivered with 5 s between actuations to ensure thermal re-equilibration of the valve. Actuations were done manually. Ten actuations were the minimum number of actuations required for quantitative determination of BDP and FMT on each cascade impactor plate. The amounts of BDP and FMT were recovered from the actuator mouth piece, from inside each VHC, from the throat and each plate using 10 mL methanol: water, 40:60, v/v solvent, and analyzed by HPLC-UV as described. Assays were performed in triplicate with or without each VHC and results were presented as average with standard deviation (SD). The Mass Median Aerodynamic Diameter (MMAD) and the Fine Particle Dose (FPD) were calculated using the Copley ® software (CITDAS). Indeed, the MMAD is defined as the diameter at which 50% of the particles by mass are larger and 50% are smaller while the FPD corresponds to the quantity of drugs carried in particles with a diameter < 5µm.

HPLC-UV analyses

HPLC-UV analyses were performed using a Dionex® Summit liquid chromatography (Dionex Corp, Sunnyvale, CA, USA), equipped with a vacuum solvent degassing unit, a binary high pressure gradient pump P680, an ASI100 automated sample injector, an UVD340U variable wavelength UV–VIS detector. Chromatographic separations were carried out on a Luna® 150 mm×3 mm i.d. column packed with 5 µm C18 particles (Phenomenex®), guarded by an on-line filter. Data were collected and analyzed using Chromeleon® software v6.50SP4 from Dionex®. Wavelength for BDP and FMT were of 238 nm and 223 nm, respectively. Separations and simultaneous determination of BDP and FMT were performed using the

mixture of acetonitrile: sodium phosphate buffer (5mM pH 3.0) as mobile phase and a flow rate of 1.0 mL.min-1.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using analysis of variance, ANOVA option in Prism 5 for Windows (Graphpad Software) and presented as average ± standard deviation.

Results

There was a significant difference in delivered dose depending on whether VHCs were used or not ($P < 0.01$, Table 1 and 2). The delivered dose was significantly higher with the pMDI versus all three VHCs, and with Vortex VHC compared with ACP and AS VHCs ($P < 0.05$). On the other hand, there was no difference between ACP and AS VHCs ($P > 0.05$) both providing the lowest delivered doses. Amounts of BDP and FMT recovered from the actuator mouthpiece used without VHC were 9.98 and 1.17 µg, respectively. The use of VHCs reduced by half the quantity of both drugs recovered from the actuator mouth piece after aerodynamic testing. Quantities of drugs retained inside each VHC were evaluated. Consequently, the AS VHC retained the highest quantity of both drugs ($P < 0.05$) followed by the ACP VHC while the Vortex VHC retained the lowest quantity ($P < 0.01$). The use of the Vortex and ACP VHCs significantly increased the FPD emitted from the actuator for both drugs with higher FPD noted for the Vortex VHC ($P < 0.05$). Moreover, these FPD values were significantly lower than the FPD noted when the actuator was used alone since FPDs of 53.54 and 2.61 µg were obtained for BDP and FMT, respectively ($P < 0.05$). MMADs obtained with the Vortex and the ACP VHCs did not significantly differ from those obtained with the actuator used alone ($P > 0.05$). Inversely, the use of the AS VHC resulted in the lowest MMAD for both drugs as reflected by MMAD values of 1.24 and 1.33 µm for BDP and FMT, respectively ($P < 0.05$). Analysing the aerodynamic particle size distribution of emitted aerosols for the actuator with or without the VHCs demonstrated that the use of the Vortex VHC led to significantly higher quantities of both drugs deposited between the third and the

filter stages of the impactor ($P < 0.01$). The use of the actuator without any VHC resulted in significantly higher quantities of both drugs deposited in the first two stages of the impactor, stages 0-1 ($P < 0.01$, Figure 1, Figure 2). Finally, the use of the AS VHC led to the lowest quantities of both drugs deposited in all impactor stages as noticed in Figure 1 and Figure 2 ($P < 0.05$).

Table 1: influence of the valved holding chamber on delivered dose and particle size of beclomethasone aerosol from Innovair® (BDP 100 µg/dose + FMT 6 µg/dose).

	pMDI	Vortex	ACP	AS
DD (µg)	101.69 (5.10)	86.77 (4.33)	78.47 (6.43)	74.41 (5.93)
Actuator (µg)	9.98 (1.40)	5.66 (1.03)	5.32 (1.80)	5.61 (2.04)
VHC (µg)	-	18.93 (3.90)	26.54 (2.10)	28.77 (2.70)
Throat (µg)	36.36 (2.33)	4.78 (3.10)	1.94 (1.10)	3.52 (1.10)
FPD (µg)	53.54 (2.14)	65.83 (3.21)	54.78 (2.13)	45.36 (2.13)
MMAD (µm)	1.82 (0.78)	2.02 (0.74)	1.81 (0.80)	1.24 (0.56)
GSD	2.57 (0.69)	2.08 (0.73)	2.51 (0.28)	2.35 (0.80)

Results are presented as average and standard deviation). PMDI: metered dose inhaler, ACP: AeroChamber Plus, AS: Able spacer, DD: delivered dose, VHC: valved holding chamber, FPD: fine particle dose, MMAD: Mean median aerodynamic diameter, GSD: geometric standard deviation.

Table 2: influence of the valved holding chamber on delivered dose and particle size of formoterol aerosol from Innovair® (BDP 100 µg/dose + FMT 6 µg/dose).

	pMDI	Vortex	ACP	AS
DD (µg)	6.20 (0.13)	5.12 (0.13)	4.51 (0.12)	3.56 (0.11)
Actuator (µg)	1.17 (0.09)	0.90 (0.05)	0.94 (0.05)	0.80 (0.06)
VHC (µg)	-	0.90 (0.04)	1.65 (0.10)	2.51 (0.23)
Throat (µg)	2.27 (0.24)	0.13 (0.03)	0.05 (0.01)	0.06 (0.01)
FPD (µg)	2.61 (0.24)	4.58 (0.34)	3.72 (0.25)	2.12 (0.14)
MMAD (µm)	1.85 (0.14)	2.02 (0.09)	1.89 (0.08)	1.33 (0.04)
GSD	1.72 (0.11)	1.63 (0.11)	1.50 (0.12)	2.09 (0.22)

Results are presented as average and (standard deviation). PMDI: metered dose inhaler, ACP: AeroChamber Plus, AS: Able spacer, DD: delivered dose, VHC: valved holding chamber, FPD: fine particle dose, MMAD: Mean median aerodynamic diameter, GSD: geometric standard deviation.

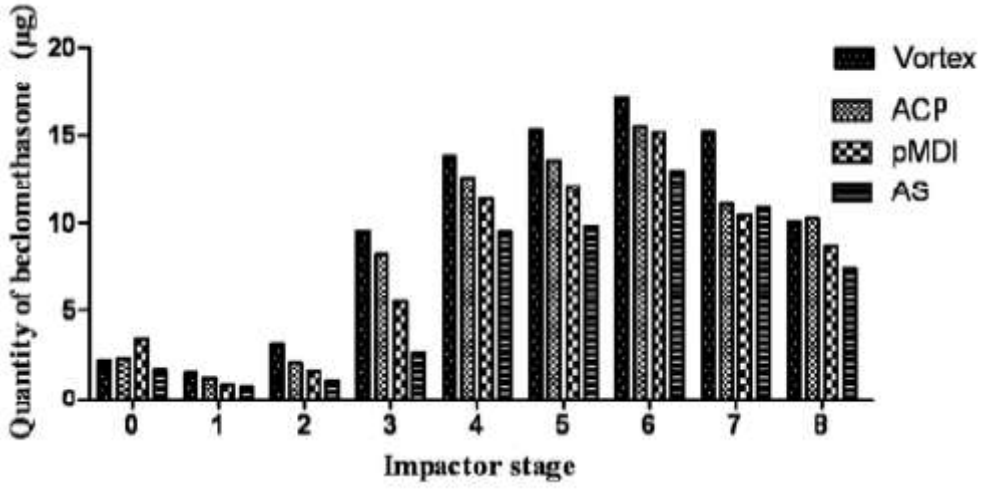


Figure 1: particle size distribution of beclomethasone aerosol with and without a valved holding chamber pMDI: pressurized metered dose inhaler, ACP: AeroChamber Plus, AS: Able spacer.

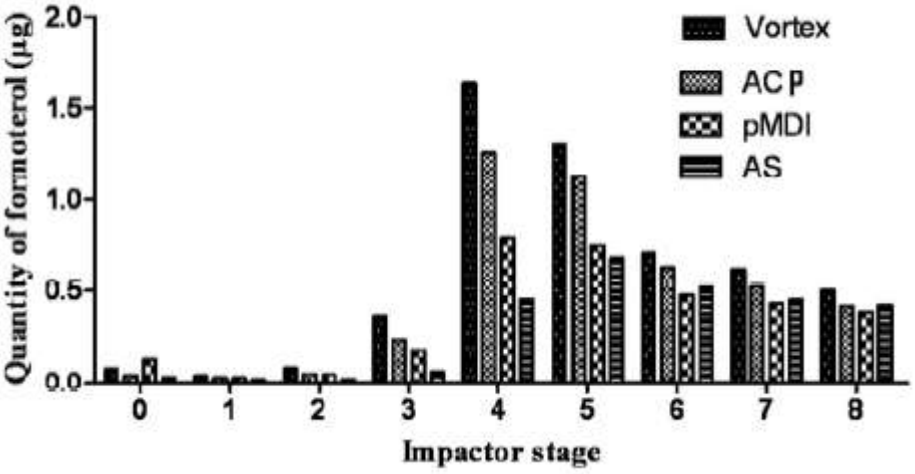


Figure 2: particle size distribution of formoterol aerosol with and without a valved holding chamber pMDI: pressurized metered dose inhaler, ACP: AeroChamber Plus, AS: Able spacer.

Discussion

As reflected by the uniformity of the delivered doses, the use of VHCs with the actuator did not affect the reproducibility of the delivered doses that were situated between 75% and 125% of the average (± SD). However, although the reproducibility of the delivered doses was not changed, the use of VHCs dramatically decreased the amount of these doses. This reduction of the delivered doses was associated with variable amounts of both drugs retained inside each VHC along with reduced quantities of drugs deposited in the actuator mouthpiece and in the throat. Thus, although the total delivered dose was reduced, this was the result of an aerodynamic "filtration" excised by the VHCs eliminating large size particles that have tend to sediment in the actuator mouthpiece and the impactor throat (*in vitro*) and in the oropharyngeal airways (*in vivo*) which was previously reported.[2, 6, 10] This effect represents the major advantage of VHC that was reported previously in several studies.[5, 12, 13] The three VHCs are different in terms of volume, shape and material: AS is a 150 ml polypropylene cone, ACP is a 150 ml polycarbonate tube and Vortex is a 210 ml metal tube. However, an interesting finding was to note that the FPD was significantly improved with the use of the Vortex and the ACP VHCs while no improvement could be noted with the AS VHC as compared to the actuator used without any VHC. Differences in the performance of VHCs were previously reported either in *in vitro* or *in vivo* studies indicating that for the same pMDI, VHCs may produce different *in vitro* delivered or fine particle doses that could influence the bioavailability of the inhaled drugs.[5,10-13] However, to the best of our knowledge, this is the first study that compares these three VHCs with a pMDI containing these two drugs. Interestingly, by using the Vortex and the ACP VHCs, higher FPD doses were obtained as compared to the AS VHC. This may be due to the fact that the Vortex and the ACP VHCs are made of non-electrostatic materials that are known to reduce electrostatic interaction with emitted aerosols.[2,3] Indeed, aerosol particles carry electric charges arising as a result of friction generated by the contact and separation of particles of the formulation in the pMDI as well as from the interaction between the particles and the pMDI components.[2,3] For the choice of the VHC with a pMDI, the VHC material is the major parameter to consider; the shape and the volume of the VHC are not critical parameters in this study. VHCs made of antistatic materials such as aluminum or antistatic polymers may enhance

the quantity of drugs deposited in the lungs as found in this work.[3] Unlike, the Vortex and the ACP VHCs, the AS VHC demonstrated too small MMAD value which could reduce the drug deposition in the lungs since particles with such small MMAD values may be easily expired.[14] Such reduction in MMAD value may be due to the fact that the AS VHC retains more particles than the other two VHCs especially large size particles. Consequently, the MMAD value is reduced. Interestingly, the use of the Vortex and the ACP VHCs improved the aerodynamic particle size distribution of emitted aerosols as determined by increased quantities of drugs deposited all over the impactor stages as compared to the actuator used alone. On the other hand, the AS VHC reduced the quantity of both drugs deposited in the impactor which may be explained by an electrostatic charge of this VHC inner walls trapping all particles populations of emitted aerosol as reflected by increased quantities of both drugs retained in this VHC.[3] In the light of these results, the Vortex and the ACP VHCs demonstrated interesting advantages over the AS VHC as represented by increased delivered dose and FPD along with reduced throat deposition probably due to their antistatic character. This conclusion is the same for the two drugs BDP and FMT in one pMDI. An interesting finding is that the FPD of FMT for AS VHC is about one third of the Vortex FPD of FMT which is not true for BDP. This may be due to the fact BDP is present as a suspension while FMT is dissolved in the pMDI. Indeed, formulation type can play an important role in the interaction between emitted aerosol and the VHC. Disruption of the electrical double layer in liquid surfaces during atomatization generates spontaneously charged droplets that can interact with the electrostatic materials such as the inner wall of the AS VHC.[3] Suspensions may be less susceptible to such atomatization-induced charging which might explain the difference between the FDP of both drugs when AS or Vortex VHCs is used. However, it should be noted that these observations are based on *in vitro* results with a constant flow rate of 30 L/min. Patients typically inhale at variable and often greater flows. The influence of their pathologies and intensity of the pulmonary diseases can modify their flow rates. So *in vivo* data may be different from a quantitative point of view with highly variable results. Those in vitro data allow to precisely classify the VHCs and the conclusion should be validated with *in vivo* studies aiming at evaluating the effect of using each of these VHCs on the bioavailability of inhaled drugs from pMDI.[10,13]

Acknowledgement

T. MOTA GONCALVES received a scholarship from CNPq Brazil.

Disclosure statement

No conflicts of interest exist.

References

1. Muller V, Gálffy G, Eszes N, Losonczy G, Bizzi A, Nicolini G, Chrystyn H and Tamási L. Asthma control in patients receiving inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist fixed combinations. A real-life study comparing dry powder inhalers and a pressurized metered dose inhaler extrafine formulation. BMC Pulm Med 2011; 11:40.
2. Newman SP. Spacer devices for metered dose inhalers. Clin Pharmacokinet 2004; 43(6):349-60.
3. Mitchell JP and Nagel MW. Valved holding chambers (VHCs) for use with pressurised metered-dose inhalers (pMDIs): a review of causes of inconsistent medication delivery. Prim Care Respir J 2007; 16(4):207-14.
4. Leach CL and Colice GL. A pilot study to assess lung deposition of HFA beclomethasone and CFC-beclomethasone from a pressurized metered dose inhaler with and without add-on spacers and using varying breathhold times. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2010; 23(6):355-61.
5. Nair A, Menzies D, Barnes M, Burns P, McFarlane L and Lipworth BJ. Respirable dose delivery of fluticasone propionate from a small valved holding chamber, a compact breath actuated integrated vortex device and a metered dose inhaler. Br J Clin Pharmacol 2008; 66(1):20-6.
6. Nagel MW, Wiersema KJ, Bates SL and Mitchell JP. Performance of large and small-volume valved holding chambers with a new combination long-term bronchodilator/ anti-inflammatory formulation delivered by pressurized metered dose inhaler. J Aerosol Med 2002; 15(4):427-33.
7. Crim C, Holmes M, Lee B, Cavanaugh R and Lincourt W. Evaluation of particle size distribution of albuterol sulfate hydrofluoroalkane administered via metered-dose

inhaler with and without valved holding chambers. Ann Allergy Asthma Immunol 2005; 94:286 80-85.

8. Usmany OS, Biddiscombe MF and Barnes PJ. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 1497-1504.
9. Schultz A, Le Souef TJ, Venter A, Zhang G, Devadason SG and Le Souef PN. Aerosol inhalation from spacers and valved holding chambers requires few tidal breaths for children. Pediatrics 2010; 126:1493-1498.
10. Voeurng V, Andrieu V, Bun H, Reynier JP and Dubus JC. A new small volume holding chamber for asthmatic children: comparison with Babyhaler spacer. Pediatr Allergy Immunol 2006; 17:629-634.
11. European Pharmacopea 7th edition 2011.Aerodynamic 296 evaluation of fine particles (2.9.18 - E Apparatus).
12. Nair A, Clearie K, Menzies D, Meldrum K, McFarlane L and Lipworth BJ. A novel breath-actuated integrated vortex spacer device increases relative lung bioavailability of fluticasone/salmeterol in combination. Pulm Pharmacol Ther 2009; 22:305-310.
13. Nair A, McKinlay L, Williamson P, Short P, Burns P and Lipworth BJ. Comparative lung bioavailability of fluticasone/salmeterol via a breath-actuated spacer and conventional plastic spacers. Eur J Clin Pharmacol 2011; 67:355-363.
14. Schwarz K, Biller H, Windt H, Koch W, Hohlfeld J-M, Characterization of Exhaled Particles from the Healthy Human Lung—A Systematic Analysis in Relation to Pulmonary Function Variables J Aerosol Med Pulm Drug Delivery 2010; 23, 371-379.

[GONÇALVES, T.M *et al*., 2012]

6. Artigo 3

6 ***Artigo 3*** **- Comparação da Eficácia da formulação em partículas extrafinas Formoterol/Beclometasona com e sem espaçador valvulado em paciente com asma não controlada.**

Allergy
A ser submetido.

Artigo 3 - Comparação da Eficácia da formulação em partículas extrafinas Formoterol/Beclometasona com e sem espaçador valvulado em pacientes com asma não controlada.

T. M. Gonçalves[1, 2], A. N. Coelho[3], P.H.N de Souza[4], R.C.B. Amorim[4], J.V. Santana[4], P.N.M. dos Santos[4], J.N. Figueiroa[5], F.L.C. Lundgren[6], V. Andrieu[7], D. P. de Santana[2], J.Â. Rizzo[4].

[1]Colegiado de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Vale do são Francisco, Petrolina, Pernambuco, Brasil.

[2]NUDFAC, Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco Recife, Pernambuco, Brasil.

[3]Hospital de Urgências e Traumas da Universidade Federal do Vale do São Francisco, Petrolina, Pernambuco, Brasil.

[4]Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco Recife, Pernambuco, Brasil.

[5]IMIP, Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Boa Vista, Recife, Pernambuco, Brazil.

[6]Ambulatório de Pneumologia e Tisiologia do Hospital Otávio de Freitas, Recife, Pernambuco, Brasil.

[7]Laboratoire de Pharmacie Galénique Industrielle et Cosmétologie, Faculté de Pharmacie, Marseille, France.

Talita Mota Gonçalves, Universidade Federal do Vale do São Francisco, Petrolina, Pernambuco, CEP 56304-917, Brasil. +55 87 21016862.

E-mail: talita.motag@univasf.edu.br

RESUMO

Introdução: Espaçadores valvulados são empregados para minimizar a deposição na orofaringe e aumentar a eficácia dos medicamentos administrados por inaladores pressurizados dosimetrados (IPD), entretanto, a eficácia clínica de cada combinação IPD/medicação/espaçador necessita ser avaliada. **Objetivo:** O presente estudo foi realizado para comparar a associação beclometasona/Formoterol (BDP/F 100/6 µg) em partículas extrafinas administrada por IPD com e sem o auxílio de espaçador valvulado no controle da asma. **Métodos:** Após um período de *run-in* de 2 semanas, pacientes portadores de asma mal controlada, apesar do uso da associação corticóide inalado/β2-agonista de longa duração foram randomizados para um estudo controlado, paralelo, durante 8 semanas de tratamento com a associação BDP/F administrada com ou sem espaçador valvulado (Vortex®). As variáveis empregadas foram a pontuação do *Asthma Control Test* (ACT) e o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF_1). **Resultados:** 37 pacientes completaram o estudo, com média de 49 anos. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos testados (p = 0,536), contudo observou-se um efeito significante do tempo (p <0,001). **Conclusão:** Ambas as formas de administração apresentaram uma melhora clínica, funcional e estatisticamente significativa no controle da asma. Tais resultados podem ser importantes para orientar a melhor forma de tratamento na clínica.

Palavras-chave: Beclometasona/formoterol, Vortex, partículas extrafinas, eficácia

INTRODUÇÃO

A terapia com corticóides inalatórios associados a β-2 agonistas de ação prolongada (Ci/LABA) constitui o tratamento de escolha para os casos de asma persistente moderada ou grave (1). Esta associação tem se mostrado eficaz no controle dos sintomas e melhora da função pulmonar na maioria dos pacientes (2,3), especialmente quando associada em um único dispositivo inalatório (4).

Entre os sistemas de inalação disponíveis, os inaladores pressurizados dosimetrados (IPDs) são os dispositivos mais utilizados. Dois importantes problemas diretamente ligados a este tipo de dispositivo podem comprometer sua eficácia; são eles a deposição de parte da substância ativa na orofaringe e, mais importante, a incoordenação entre o acionar o dispositivo e inalar – erro cometido por muitos pacientes (5-9). As câmaras de inalação (espaçadores) de diferentes tipos e tamanhos foram desenvolvidas para minimizar estes problemas e facilitar o uso correto dos IPDs, teoricamente aumentando a fração de medicamentos que se depositam nas vias aéreas intra-pulmonares (10, 11).

As pequenas vias aéreas (diâmetro $\leq$ 2mm) participam de forma significativa no processo inflamatório da asma (1, 12), entretanto, a maioria dos medicamentos inalatórios disponíveis para o tratamento desta doença tem maior deposição das partículas em vias aéreas centrais, com limitada distribuição para as pequenas vias aéreas (13). As partículas com diâmetro entre 1- 5 µm (partículas finas) são as ideais para se depositar nas pequenas vias aéreas (14). Uma nova Tecnologia conhecida como Modulite® (Chiesi Farmacêutica, Parma, Itália) permite a liberação do IPD de um maior número de partículas com diâmetro entre 1.5-3.0 µm (chamadas extra-finas), capazes de alcançar as pequenas vias aéreas em maior quantidade (13, 15). Estudos clínicos realizados com formulações de Ci e Ci/LABA em partículas extrafinas têm mostrado sua eficácia comparados às formulações de partículas não extrafinas (16) ou ao placebo (17). O IPD de beclometasona/formoterol (BDP/F, 100/6 µg/dose, FOSTAIR®) é a primeira associação de partículas extrafinas em uma solução propelida por HFA, desenvolvida usando a Tecnologia Modulite® (18-20).

Vários estudos para comparar o perfil *in vitro* da distribuição de partículas liberadas a partir de dispositivos inalatórios acoplados ou não a espaçadores têm sido desenvolvidos (7-9, 21-

23), mas existem poucos estudos que avaliam os efeitos clínicos *in vivo* desta forma de administração de medicamentos (24, 25). Este é o primeiro estudo clínico controlado, randomizado para comparar a eficácia da associação BDP/F, em partículas extrafinas, administrada por IPD propelido por HFA com e sem combinação a um espaçador valvulado em pacientes com asma mal controlada.

MÉTODOS

Pacientes

O estudo foi conduzido no Ambulatório de Pneumologia e Alergologia do Hospital das Clínicas da UFPE. Foram recrutados pacientes de ambos os sexos, com idades entre 18-65 anos, não fumantes ou ex-fumantes a mais de 10 anos; com asma mal controlada, de acordo com Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma (2012), Volume Expiratório Forçado (VEF_1) ≤80% (do valor normal prédito) e com reversibilidade ≥10% após broncodilatador (BD), em uso de média ou alta dose de CI associado à LABA, capazes de usar corretamente o IPD e com pontuação no escore do *Asthma Control Test ≤ 19* (ACT – traduzido e validado para o Português)(26).

Todos os pacientes passaram por um período de *run-in* de 2 semanas em que a técnica e aderência ao uso da medicação prescrita foram avaliadas, e para caracterização do nível de controle da asma. Neste período foi avaliada também a capacidade de uso correto do IPD de salbutamol sem espaçador após instrução eficaz. Foram incluídos na fase de randomização apenas os pacientes que continuaram com a asma mal controlada, após o período de *run-in*, e que usavam corretamente o IPD.

Foram excluídos antes do período de *run-in* pacientes tabagistas ou ex-tabagistas a menos de 10 anos, com diagnóstico de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), portadores de problemas reumatológicos que impossibilitassem o uso do inalador pressurizado, Hipertensão arterial sistêmica não controlada, infecção das vias aéreas nas últimas 2 semanas, ou histórico de asma quase fatal (< 6 meses) ou exacerbações severas recentes

com consequente hospitalização e aqueles que fizeram curso de corticóide oral nas últimas 4 semanas antes do início do estudo. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética Institucional e todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Desenho do estudo

Trata-se de um ensaio clínico de efetdade, randomizado, pragmático, paralelo com dois grupos de tratamento (Figura 1). Após o período de *run-in* os pacientes foram randomizados para dois grupos (Visita 1 – V1): Grupo 1, pacientes que fizeram uso da associação BDP/F 100/6µg IPD (Fostair®, Chiesi Farmacêutica), duas inalações duas vezes ao dia, e Grupo 2 que fizeram uso da mesma medicação e mesma dose com o IPD acoplado a espaçador valvulado (Vortex®- Pari GmbH, Alemanha).

No período de tratamento os pacientes foram acompanhados por 8 semanas com duas visitas de avaliação (V2 e V3). Entre as visitas 1-2 e 2-3 os pacientes receberam uma ligação telefônica da equipe para incentivo e acompanhamento do tratamento. Em cada visita os pacientes responderam ao ACT e foram submetidos a espirometria para medida do VEF_1.

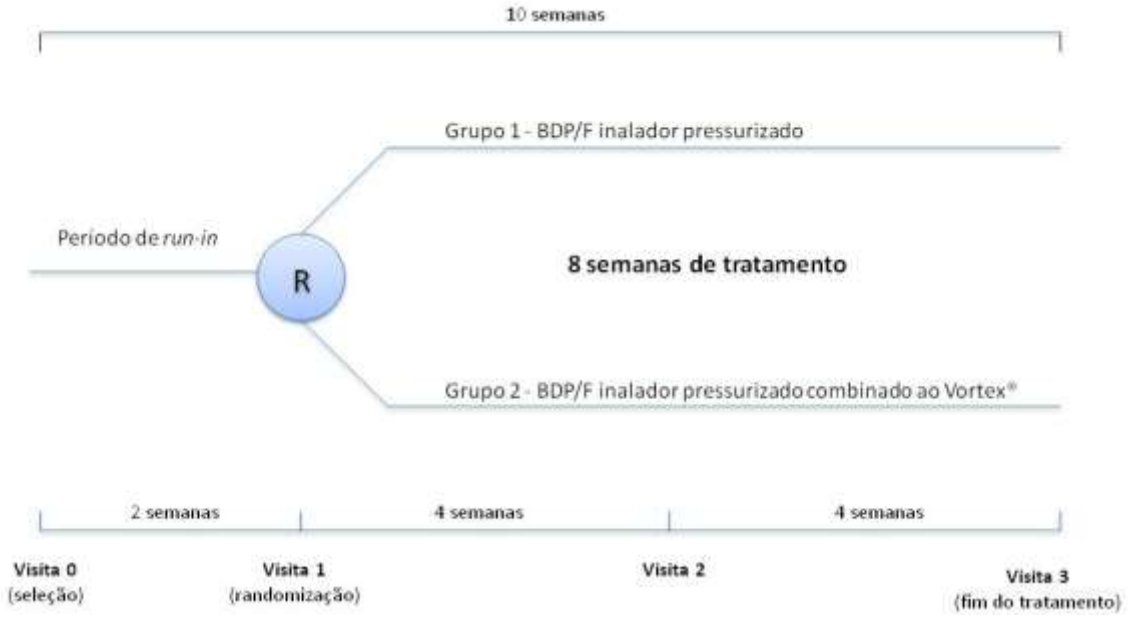


Figura 1 - Desenho do Estudo.

A variável de avaliação primária foi a variação na pontuação do ACT nas visitas 1 e 2 em relação ao basal (*run-in*) e a secundária a variação no VEF_1 no mesmo período.

Análise Estatística

O estudo foi delineado considerando uma Hipótese bilateral para Beclometasona/formoterol *versus* Beclometasona/formoterol + Vortex®. O tamanho da amostra foi calculado tomando por base o trabalho de Schatz *et al* (2009) que estabeleceu como relevante uma diferença de 3 pontos no *escore* do ACT (Teste de Controle da Asma) e considerando um desvio padrão de 4,4 pontos em pacientes com asma mal controlada (27). O número de indivíduos necessário para detectar esta diferença no escore final entre os grupos, considerando um erro α=5% e β=20%, é de 33 pacientes por grupo. O ACT e o VEF_1 foram analisados através do ajuste de modelos lineares mistos para dados longitudinais, com duas variáveis explanatórias categóricas: grupo e tempo. Para todas as análises foi adotado um nível de significância de 5%. As análises foram realizadas utilizando o Software STATA v.12.1 SE.

RESULTADOS

Foram recrutados 53 pacientes, 9 dos quais excluídos devido à presença de comorbidades. O fluxo de pacientes está representado na Figura 2. Dos 44 pacientes que ingressaram no período de *run-in*, 6 (13,64%) foram excluídos por terem obtido o controle pelo menos parcial da asma (ACT > 19). Trinta e oito pacientes foram randomizados, e alocados para um dos dois grupos de tratamento. Dos 21 pacientes no Grupo 1 (BDP/F) apenas 1 foi excluído por não aderir ao tratamento (uso inconsistente da medicação na dose prescrita). Todos os 17 pacientes pertencentes ao Grupo 2 (BDP/F + Vortex) completaram o tempo do estudo. Na Tabela 1 estão apresentadas as características gerais dos pacientes de cada grupo. Os dados

basais dos dois grupos foram comparáveis, não houve diferença em termos de idade e da função pulmonar.

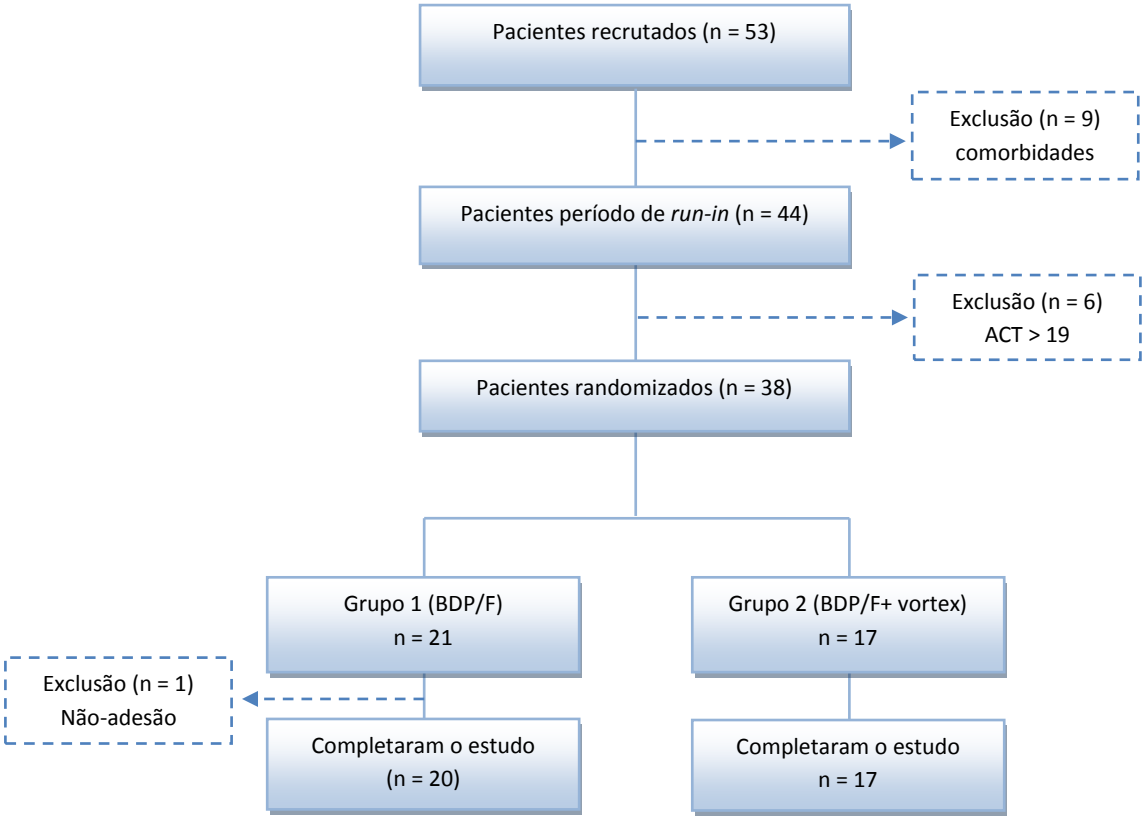


Figura 2. Fluxo de pacientes no estudo.

Tabela 1. Caracterização dos dois grupos de tratamento (dados basais)

	BDP/F	**BDP/F + Vortex®**
Sexo, N (%)		
Homens	2 (10,0)	3 (17,6)
Mulheres	18 (90,0)	13 (82,4)
Idade (anos)	49,9 ± 8,9	49,1 ± 8,1
VEF_1 (l)	1,3 ± 0,4	1,49 ± 0,5
VEF_1 (% predito)	54,5 ± 10,1	57,5 ± 15,8
Reversibilidade ao BD (%)	25,1 ± 22,0	21,3 ± 15,0
ACT (visita 0)	12,2 ± 3,8	12,3 ± 4,1

Os resultados obtidos com o ajuste de modelos lineares mistos indicam ausência de efeito entre os grupos para o ACT (p = 0,121) e o VEF_1 (p = 0,233), mas a presença de efeito significante do tempo para ambas as variáveis (p < 0,001).

Tabela 2. Variáveis de desfecho medidas durante o período de estudo.

	BDP/F	**BDP/F + Vortex®**
ACT		
V1 (randomização)	12,5 ± 3,6*	13,2 ± 3,9*
V2 (4 semanas de tratamento)	19,5 ± 4,0	21,1 ± 3,7
V3 (8 semanas de tratamento)	18,9 ± 5,1	22,5 ± 2,4
VEF_1 (L/seg)		
V1 (randomização)	1,21 ± 0,4**	1,41 ± 0,5**
V2 (4 semanas de tratamento)	1,42 ± 0,4	1,58 ± 0,5
V3 (8 semanas de tratamento)	1,52 ± 0,5	1,57 ± 0,5

Procedimento Sidak. *p < 0,001 em relação à V2 e à V3. **p = 0,005 em relação à V3.

Teste de Controle da Asma (ACT)

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores do ACT obtidos na V2 e V3 para ambos os grupos (p = 1,000). É possível verificar que houve diferença estatisticamente entre as V1 e V2 (após 4 semanas de tratamento) em ambos os grupos (p < 0,001), com variação de 7,0 pontos para o Grupo BDP/F e 7,9 pontos o Grupo BDP/F + Vortex. Também foi observada diferença entre as V1 e V3 (após 8 semanas de tratamento) para ambos os grupos (p < 0,001), com variação de 6,4 pontos para o Grupo BDP/F e 9,3 para o Grupo BDP/F + Vortex. Para ambos os grupos a variação obtida na pontuação do ACT foi bem superior à pontuação considerada clinicamente relevante para o ACT (31). Todos os pacientes, exceto um indivíduo no Grupo Grupo BDP/F + Vortex, tiveram variação maior que 3 pontos no ACT. Um resumo da pontuação do ACT está descrito na Tabela 2 e a variação da pontuação do ACT ao longo do tempo está apresentada na Figura 3.

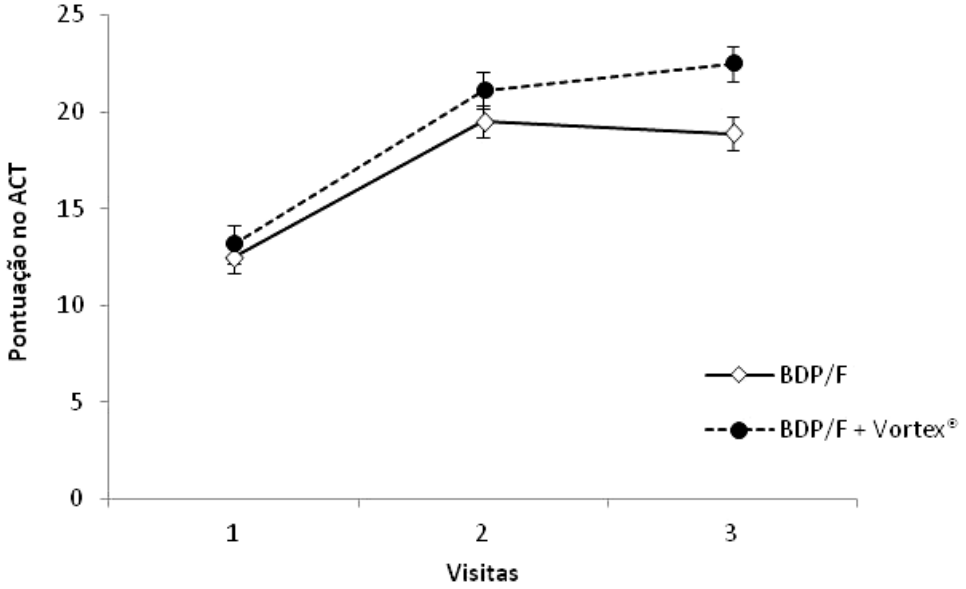


Figura 3. Variação das médias (erro padrão) de ACT ao longo das visitas.

Volume Expiratório Forçado

Não foi observada diferença estatisticamente significativa para os valores de VEF_1 entre as V1 e V2 (p = 0,269), e entre as V2 e V3 (p = 0,637), em ambos os grupos. Entretanto, houve diferença estatística entre V1 e V3 em ambos os grupos (p = 0,005). A variação do VEF_1 ao longo do tempo está apresentada na Figura 4.

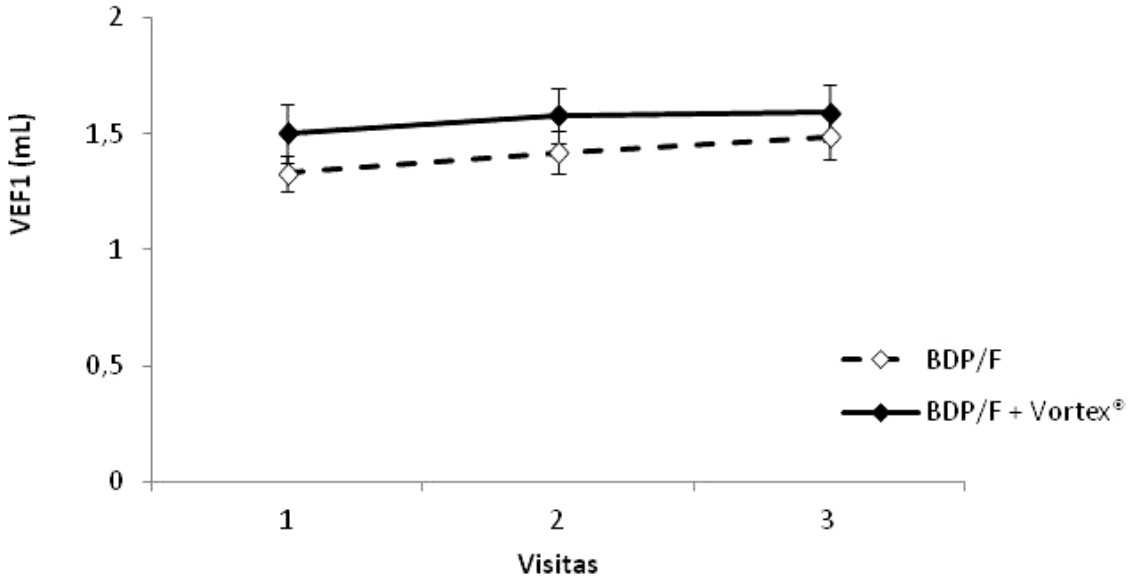


Figura 4. Variação das médias (erro padrão) de VEF_1, em litros, ao longo das visitas.

DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo realizado para comparar a eficácia da associação beclometasona/Formoterol (BDP/F 100/6 µg), em partículas extrafinas, administrada por IPD com e sem o auxílio de espaçador valvulado no controle da asma. Neste estudo não foram observadas diferenças na variação da pontuação do ACT e no VEF_1 entre os grupos que usaram a combinação BDP/F em partículas extrafinas administrada através de IPD com ou sem o auxílio do espaçador durante as 8 semanas de tratamento. Entretanto, houve melhora estatisticamente significativa e, o que é mais importante, clinicamente bastante relevante, no controle da asma destes pacientes medida através da variação na pontuação do ACT, independentemente do uso do espaçador. Em relação ao VEF_1 a resposta foi menos evidente, mas ainda assim significativa em relação ao basal. É importante ressaltar que em ambos os grupos de pacientes a asma estava mal controlada apesar do uso regular de combinação de corticóide inalado com broncodilatador β2-agonista de longa ação.

Dois estudos clínicos compararam a formulação BDP/F em partículas extrafinas com outras associações pré-existentes (fluticasona/formoterol e budesonida/formoterol) em pacientes com asma persistente moderada-grave. Ambos incluíram pacientes com asma parcialmente controlada em tratamento regular com CIs (< 1000 µg de BDP ou equivalente) que foram randomizados e receberam, por 12 semanas, um tratamento com a associação de BDP/F partículas extrafinas (200/12 µg, 2 vezes ao dia) ou uma das duas formulações usadas para comparação: fluticasona/salmeterol IPD (250/50 µg , 2 vezes ao dia, no primeiro estudo) ou budesonida/formoterol por inalador de pós seco (IPS)- Turbuhaler® (400/12 µg, 2 vezes ao dia, no outro estudo). Para os dois estudos, a formulação de BPD/F mostrou-se equivalente em termos de eficácia e tolerabilidade em relação às duas associações pré-existentes (2,3).

Em outro estudo com duração também de 12 semanas, realizado para comparar a resposta funcional das pequenas vias aéreas da associação BDP/F em partículas extrafinas (400/24 µg/dia) com aquela obtida com a associação Fluticasona/Salmeterol (400/100 µg/dia), Scichilone *et al* (28) verificou boa resposta funcional para ambos os medicamentos já a partir da quarta semana de observação.

Em nosso estudo, apesar do período de tratamento ter sido relativamente curto (8 semanas), a resposta clínica avaliada pelo ACT foi rapidamente alcançada já nas primeiras quatro semanas de tratamento em ambos os grupos e manteve-se inalterada nas últimas 4 semanas, indicando possivelmente ter sido alcançada uma estabilização neste parâmetro. Já o VEF1 apresentou um comportamento diferente, mostrando uma resposta progressiva ao longo de todo o período de observação, sem estabilização, sugerindo que uma resposta maior poderia ser alcançada com o prolongamento da observação. Nos três trabalhos citados anteriormente o comportamento dos marcadores de desfecho clínicos e funcionais foi semelhante. Lundback e Dahl (29) em artigo de revisão relatam que, no tratamento da asma, a máxima resposta biológica é alcançada e mantida já nas quatro primeiras semanas quando os marcadores de resposta são os sintomas; entretanto, em relação ao VEF1 embora uma resposta seja rapidamente verificada, só alcança a estabilidade a partir das 8 semanas de tratamento. Isto está de acordo com o observado neste trabalho tanto para a resposta clínica (ACT) quanto para o VEF1, indicando que, para o desfecho primário, o tempo de observação escolhido foi adequado.

O período de *run-in* foi importante para avaliar a caracterização dos grupos, sobretudo no que concerne ao controle dos sintomas da asma. Apenas os pacientes que se mantiveram não controlados (ACT < 19) foram randomizados e seguiram o tratamento. Os pacientes que obtiveram pontuação do ACT ≥ 19, durante este período, não foram incluídos por terem obtido o controle da asma, tal fato pode ser atribuído à melhor compreensão e o uso correto dos dispositivos inalatórios por parte dos pacientes após as explicações prévias fornecidas no início do estudo. Por outro lado, a resposta observada com o uso de IPD com BDP/F em formulação extrafina em pacientes mal controlados apesar do uso correto da combinação corticóide/LABA provavelmente está associado a dois fatores. O primeiro diz respeito à maior eficácia da combinação, capaz de penetrar mais profundamente até as pequenas vias aéreas e que tem se mostrado mais eficaz em comparação com as formulações usuais. (30) . O segundo fator pode estar associado à formulação usada pelos pacientes, distribuída gratuitamente pelo Sistema Público de Saúde (SUS), que consta de Budesonida 400 µg e Formoterol 12 µg em uma única cápsula dispensadas em frasco único contendo 60 cápsulas, o que pode provocar perda de capacidade de desagregação das partículas e consequente

redução na capacidade de penetração nas vias aéreas devido à umidade a que estão submetidas, especialmente as últimas cápsulas a serem usadas. (31)

A orientação fornecida pelos profissionais de saúde associada ao tratamento farmacológico é fundamental para a efetividade do tratamento, devendo ser parte integral do cuidado com pacientes de qualquer idade (32). No caso específico da asma, o estabelecimento de uma parceria entre o profissional de saúde e o paciente, tanto no momento da prescrição como da dispensação do medicamento, contribuirá significativamente para a obtenção do controle dos sintomas, adesão ao tratamento e consecutivamente na melhora da qualidade de vida deste paciente (33,34).

O uso de espaçadores tem sido recomendado para uso acoplado aos IPDs para reduzir a dose de medicação depositada na orofaringe e para aumentar a eficácia dos medicamentos, seja aumentando sua deposição nas vias aéreas intrapulmonares, seja reduzindo a necessidade de coordenação mão-pulmão para o uso correto dos IPDs (35). Entretanto, apesar de vários estudos *in vitro* (7-9, 21) terem sido realizados *in vitro* para avaliar o perfil de deposição de partículas liberadas das diversas combinações espaçador-IPDs-medicamentos, esses modelos nem sempre se correlacionam com os resultados *in vivo* devido ao fato de não simularem fidedignamente as condições clínicas (23, 36) fazendo com que sejam necessários estudos clínicos comparativos de eficácia como o reportado neste artigo. De fato, para a formulação estudada de Beclometasona/Formoterol em partículas extrafinas a adição do espaçador não resultou em vantagem clínica quando comparado ao uso do IPD isolado. É necessária, entretanto, uma palavra de cautela haja vista que, de forma diferente dos ensaios clínicos controlados, um dos possíveis fatores responsáveis pelo insucesso do tratamento da asma na clínica diária, mesmo com esta formulação, pode ser decorrente do uso incorreto do inalador, o que pode ser mais facilmente corrigido pelo emprego do espaçador adequado.

A maior limitação do nosso estudo deveu-se aos rígidos critérios de seleção dos pacientes, a maioria dos pacientes entrevistados recrutados não atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos para a validação da pesquisa. Tal fato impossibilitou que fosse alcançado o tamanho amostral definido estatisticamente dentro do tempo de recrutamento

estabelecido. O tamanho da amostra atual (37 pacientes) não foi suficiente para identificar diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos de tratamento, entretanto foi suficiente para identificar eficácia clínica no controle dos sintomas da asma, em ambos os grupos, durante as 8 semanas de tratamento. O processo de recrutamento dos pacientes ainda está em andamento e seguirá até completarmos o tamanho pré-definido para a amostra.

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo clínico sugerem que tanto o grupo BDP/F como o grupo BDP/F combinado com o Vortex®, administrados a pacientes com asma mal controlada, apresentaram melhora clínica e funcional e estatisticamente significativa no controle da asma. Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de tratamento. Entretanto, é necessário alcançar o número de pacientes originalmente planejado de acordo com as premissas definidas para reduzir as chances de incorrer em erro do tipo II.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Superintendente da Assistência Farmacêutica da Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco, Dr. José de Arimatéia; à Dr. Adriana Nunes do Ambulatório de Pneumologia do Hospital de Urgências e Traumas da UNIVASF; ao Dr. Fernando Lundgren do Ambulatório de Pneumologia e Tisiologia do Hospital Otávio de Freitas; à Dra. Rosalva Perazzo da Farmácia de Pernambuco, Petrolina-PE e ao Dr. Marcos Tormente da Farmácia Metropolitana - Recife pelo suporte no processo de recrutamento dos pacientes. Especial agradecimento à Técnica em Espirometria, Sra. Selma Monteiro.

REFERÊNCIAS

1. GINA - Global Initiative for Asthma. (1995) Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report no. 02-3659, update 2011 . Bethesda, MD: National Heart, Lung and Blood Institute.
2. Papi A, Paggiaro P, Nicolini G, Vignola AM, Fabbri LM. Beclomethasone/formoterol *vs* fluticasone/salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma. Allergy 2007a; **62**: 1182-1188.
3. Papi A, Paggiaro P, Nicolini G, Vignola AM, Fabbri LM. Beclomethasone/formoterol *versus* budesonide/formoterol combination therapy in asthma. Eur Respir J. 2007b; **29**: 682-689.
4. Rosenhall L, Elvstrand A, Tilling B, Vinge I, Jemsby P, Stahl E et al. Oneyear safety and efficacy of budesonide/formoterol in a single inhaler (Symbicort Turbuhaler) for the treatment of asthma. Respir Med 2003; **97**: 702–708.
5. Bisgaard H. Delivery of inhaled medication to children. J Asthma 1997; **34**: 443-467.
6. Pederson S, Frost L, Amfred T. Errors in inhalation technique and efficiency in inhaler use in asthmatic children. Allergy 1998; **41**: 118-124.
7. Asmus MJ, Wu K, Arya V, Hochhaus G. In-Vitro Comparison of Fluticasone Respirable Dose from a Metered Dose Inhaler and Three Rigid Valved Holding Chambers. Chest 2003; **124** (Suppl 4): 137S-b-138S-b.
8. Gonçalves TM, Rizzo JA, Dubus J-C, Nicolay A, De Santana DP, De Souza PHN et al. In vitro performance of Fluticasone/Salmeterol Pressurized Metered Dose Inhaler in combination with three different Valved Holding Chambers. Lat Am J Pharm 2012; **31** (6): in prelo.
9. Asmus MJ, Liang J, Coowanitwong I, Vafadari R, Hochhaus G. In vitro deposition of fluticasone aerosol from a metered-dose inhaler with and without two common valved holding chambers. Ann. Allergy Asthma & Immunol 2002; **88** (2): 204-208.
10. Newman SP. Spacer devices for metered dose inhalers. Clin Pharmacokinet 2004; **43** (6): 349-60.
11. Wildhaber JH, Waterer GW, Hall GL, Summers QA. Reducing electrostatic charge on spacer devices and bronchodilator response. Br J Clin Pharmacol. 2000; **50** (3): 277-80.

12. Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, Minshall E, Bai TR, Hegele RG et al. Inflammation of small airways in asthma. J Allergy Clin Immunol 1997; **100**: 44–51.
13. Bjermer L. History and future perspectives of treating asthma as a systemic and small airways disease. Respir Med 2001; **95**: 703–719. Review.
14. Taburet AM, SCHMIT B. Pharmacikinetic optimization of asthma treatment. Clin Pharmacokinet 1994**; 26**: 396.
15. Leach C. Targeting inhaled steroids. Int J Clin Pratc Suppl 1998; **96**: 23-27.
16. Vanden BJA, Busse WW, Martin RJ, Szefler SJ, Donnell D. Efficacy and safety overview of a new inhaled corticosteroid, QVAR (hydrofluoralkane-beclomethasone extrafine inhalation aerosol),in asthma. J Allergy Clin Immunol 2000; **106**; 1209-1226.
17. Cohen J, Douma WR, Ten Hacken NH, Vonk JM, Oudkerk M, Postm DS. Ciclesonide improves measures of small airway involvement in asthma. Eur Respir J 2008; **31**: 1213-1220.
18. Acerbi D, Brambilla G, Kottakis I. Advances in asthma and COPD management:delivering CFC-free inhaled therapy using Modulite technology. Pulm Pharmacol Ther 2007; **20**: 290–303.
19. Nicolini G, Scichilone N, Bizzi A, Papi A, Fabbri LM. Beclomethasone/formoterol fixed combination for the management of asthma: patient considerations. Ther Clin Risk Manag 2008; **4**: 855–864.
20. Fabbri LM, Nicolini G, Olivieri D, Papi A. Inhaled beclometasone dipropionate/formoterol extra-fine fixed combination in the treatment of asthma: evidence and future perspectives. Expert Opin Pharmacother 2008; **9**: 479–490.
21. Feddah MR, Davies NM, Gipps EM, Brown KF. Influence of respiratory spacer devices on aerodynamic particle size distribution and fine particle mass of beclomethasone from metered-dose inhalers. J Aerosol Med 2001; **14** (4): 477-485.
22. Mitchell JP, Nagel MW. Particle Size Analysis of Aerosols from Medicinal Inhalers. KONA 2004; **22**: 32-65
23. Newman SP, Wilding IR, Hirst PH. Human lung deposition data: the bridge between in vitro and clinical evaluations for inhaled products? Int J Pharm 2000; **208** (1-2): 49-60.

24. Nair A, McKinlay L, Williamson P, Short P, Burns P, Lipworth BJ. Comparative lung bioavailability of fluticasone/salmeterol via a breath-actuated spacer and conventional plastic spacers. Eur J Clin Pharmacol 2011; **67** (4): 355-363.
25. Nair A, Menzies D, Hopkinson P, McFarlane L, Lipworth BJ. In vivo comparison of the relative systemic bioavailability of fluticasona propionate from three anti-static spacers and a metered dose inhaler. Br J Clin Pharmacol 2009; **67** (2): 191–198.
26. Roxo JPF, Ponte EV, Ramos DCB, Pimentel L, D'Oliveira Júnior A, Cruz AA. Validação do Teste de Controle da Asma em Português para uso no Brasil. J Bras Pneumol 2010; **36** (2): 159-166.
27. Schatz M, Kosinski M, Yarlas AS, Hanlon J, Watson ME, Jhingran P. The minimally important difference of the Asthma Control Test. J Allergy Clin Immunol 2009; **124**: 719-723.
28. Scichilone N, Battaglia S, Sorino C, Paglino G, Martino L, Paternò A et al. Effects of extra-fine inhaled beclomethasone/formoterol on both large and small airways in asthma. Allergy 2010; **65**: 897-902.
29. Lundback B, Dahl R. Assessment of asthma control and its impact on optimal treatment strategy. Allergy 2007; **62**: 611–619.
30. Barnes N, Price D, Colice G, Chisholm A, Dorinsky P, Hillyer EV et al. Asthma control with extrafine-particle hydrofluoroalkane-beclometasone vs. large-particle chlorofluorocarbon-beclometasone: a real-world observational study. Clinn Exp Allergy 2011; **41** (11): 1521-1532.
31. Young PM, Sung A, Traini D, Kwok P, Chiou H, Chan HK. Influence of humidity on the electrostatic charge and aerosol performance of dry powder inhaler carrier based systems. Pharm Res 2007; **24** (5):963-970.
32. SBPT (Sociedade Brasileira de Pneumologia). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma – 2012. J Bras Pneumol 2012; **38** (Suplem 1): S1-S46.
33. Peterson MW, Strommer-Pace L, Dayton C. Asthma patient education: current utilization in pulmonary training programs. J Asthma 2001; **38** (3): 261-267.

34. Vieira JE, Cukier A, Stelmach R, Kasahara DI, Gannam S, Warth M. Comparison of knowledge on asthma: doctors completing internal medicine residency and doctors completing medical school. São Paulo Med J 2001; **119** (3): 101-104.
35. Lavorini F, Fontana GA. Targeting drugs to the airways: The role of spacer devices. Expert Opin Drug Deliv 2009; **6** (1): 91-102.
36. Newman SP. How well do in vitro particle size measurements predict drug delivery in vivo. J Aerosol Med 1998; **11** (suppll 1): S97-104.

[GONÇALVES, T.M., 2012]

7. Considerações Finais

Avaliação da deposição pulmonar de partículas liberadas de inaladores pressurizados dosimetrados associados ou não a espaçadores valvulados. Estudo da distribuição do tamanho de partículas *in vitro* e do seu efeito clínico *in vivo* em pacientes com asma mal controlada.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Todos os espaçadores valvulados testados reduziram significativamente a quantidade de partículas depositadas ao nível da "garganta" do aparelho responsáveis pelos efeitos extra-pulmonares.

- As médias da DPF obtidas quando as associações Fluticasona/salmeterol e Beclometasona/formoterol foram usadas em combinação aos espaçadores Vortex® e AeroChamber Plus® foram comparáveis àquelas obtidas quando o IPD foi usado sozinho. Enquanto que o emprego do espaçador Able Spacer® promoveu uma redução significativa da DPF para ambos os IPDs.

- Cada combinação IPD-espaçador deve ser avaliada individualmente e os seus resultados não devem ser extrapolados para outras combinações. Os dois estudos *in vitro* realizados demonstraram variações na distribuição das partículas liberadas através dos espaçadores valvulados.

- O desempenho *in vitro* destes dispositivos pode servir como um indicativo para sua escolha em situações clínicas específicas, mas não anula a necessidade de estudos clínicos para confirmar as consequências terapêuticas destes resultados.

- Realizamos o primeiro estudo clínico com a associação BDP/F em partículas extrafinas em combinação com o espaçador valvulado Vortex®. Neste estudo, a adição do espaçador não resultou em vantagem clínica quando comparado ao uso do IPD isolado. Contudo, ambos os grupos tratados (BDP/F como o grupo BDP/F combinado com o Vortex) apresentaram uma melhora clínica, funcional e estatisticamente significativa no controle da asma. Tais resultados podem ser importantes para orientar a melhor forma de tratamento na clínica.

- Os dados obtidos, até o presente momento, sugerem que, na prática clínica, a associação beclometasona/formoterol de partículas extrafinas em IPD pode ser usada com ou sem o espaçador Vortex. Contudo, o uso do espaçador pode ser fundamental no controle dos sintomas da asma de pacientes idosos e crianças, por reduzir a necessidade da coordenação mão-pulmão e otimizar a terapêutica.

[GONÇALVES, T.M., 2012]

8. Perspectivas

Avaliação da deposição pulmonar de partículas liberadas de inaladores pressurizados dosimetrados associados ou não a espaçadores valvulados. Estudo da distribuição do tamanho de partículas *in vitro* e do seu efeito clínico *in vivo* em pacientes com asma mal controlada.

8 PERSPECTIVAS

- Espera-se que o resultado final deste estudo venha contribuir para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes acometidos pela asma no Estado de Pernambuco.

- A partir dos resultados obtidos e, considerando a relevância e o impacto social do presente estudo, será elaborado um Relatório Técnico-Científico que será encaminhado à Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (CITEC) com o intuito de propor revisão dos Protocolos Terapêuticos e Diretrizes Clínicas da Asma para inclusão da forma farmacêutica avaliada ao elenco de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).

9. Referências

Avaliação da deposição pulmonar de partículas liberadas de inaladores pressurizados dosimetrados associados ou não a espaçadores valvulados. Estudo da distribuição do tamanho de partículas *in vitro* e do seu efeito clínico *in vivo* em pacientes com asma mal controlada.

9 REFERÊNCIAS

1. Acerbi, D.; Brambilla, G.; Kottakis, I. Advances in asthma and COPD management:delivering CFC-free inhaled therapy using Modulite technology. **Pulm Pharmacol Ther,** v.20, p. 290–303, 2007.
2. AGU, R. U. *et al*. The lung as a route for systemic delivery of therapeutic proteins and peptides. **Respir Res**, v. 2, p. 198-209, 2001.
3. AHRENS, R.C., *et al*. Therapeutic equivalence of Spiros dry powder inhaler and Ventolin metered dose inhaler. A bioassay using methacholine. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 160, n. 4, p. 1238-43, 1999.
4. ALLEN, D. B. Safety of inhaled corticosteroids in children. **Pediatr Pulmonol**, v. 33, p. 208-220, 2002.
5. ALVAREZ-GUTIERREZ, F. J; et al. Relationship of the asthma control test (ACT) with lung function, levels of exhaled nitric oxide and control according to the global initiative for asthma (GINA). Arch Bronconeumol, v. 46, n. 7, p. 370-377, 2010.
6. Anderson, M.; Svartengren, M.; Philipson, K.; Camner, P. Deposition in man of particles inhaled in air or helium-oxygen mixture at different flow rates. **J Aerosol Med,** v.3, p. 209-216, 1990.
7. ARIYANANDA, P. L.; AGNEW, J. E.; CLARKE, S. W. Aerosol delivery systems for bronchial asthma. **Postgrad Med J**, v. 72, n. 845, p. 151-156, 1996.
8. ARRUDA, L. K. *et al*. Asma brônquica: Aspectos gerais da fisiopatologia, do diagnóstico e do tratamento. In:_____. *Imunologia Clínica na Prática Médica*. 1 ed., v. 1. São Paulo: Atheneu, p. 879-930, 2009.
9. BARNES, N. C. *et al*. A comparison of fluticasone propionate, 1 mg daily with beclomethase dipropionate 2 mg daily in treatment of severe asthma. **Eur Respir J**, v. 6, p. 877, 1993.
10. BARNES, N. C.; CROMPTON, G. K. Asthma. In: Grassi C., Fishman A.P., Brambilla C. **Pulmonary diseases.** Michigan, 1999, 580 p.

11. BARNES, N. C.; CROMPTON, G. K. Asthma. In: Grassi C., Fishman A.P., Brambilla C. **Pulmonary diseases.** Michigan, 1999, 580 p.

12. BARRETO, S. S. M. Volumes Pulmonares. **J Pneumol**, v. 28, p. S83 – S94, 2002. Supl 3.

13. BARRY P. W.; 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**, v. 7, p. 1707-1709, 1994.

14. BISGAARD, H. Drug delivery from inhaler devices (Editorial). **Br Med J**, n. 313, p. 895-896, 1996.

15. BISGAARD, H. Use of inhaled corticosteroids in pediatric asthma. **Pediatr Pulmonol**, v. 15, p. 27-33, 1997.

16. BISGAARD, H.; ANHOJ, J.; WILDHABER, J. H. Spacer Devices, In: Bisgaard H., O' Callagha C.; SMALDONE, G. C., (Eds.), *Drug Delivery to the Lung*, New York: Marcel Dekker Inc., 2002b. p. 389-420.

17. BISGAARD, H.; O'CALLAGHA, C.; SMALDONE, G. C. *Drug Delivery to the Lung*. New York: Marcel Dekker Inc, 2002a. p. 421-448.

18. BJERMER, L. History and future perspectives of treating asthma as a systemic and small airways disease. **Respir Med**, v. 95, p. 703-719, 2001.

19. BORGSTROM L.; NILSSON, M. A method for determination of the absolute pulmonary bioavailability of inhaled drugs: terbutaline. **Pharm Res**, v. 7, p. 1068-1070, 1990.

20. BOUSQUET, J. *et al*. Asthma from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 161, n. 5, p. 1720-45, 2000.

21. BOUSQUET, J. *et al*. The public health implications of asthma. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 83, n. 7, p. 548-54, 2005.

22. BROGDEN, R. N.; MCTAVISH, D. Budesonide: An update of its pharmacological properties and rhinitis. **Drugs**, v. 44, p.375, 1992.

23. BROWN, H. M.; STOREY, G.; GEORGE, W. H. S. Beclomethasone dipropionate. A new steroid aerosol for the treatment of allergic asthma. **Br Med J**, v. 1, p. 585, 1972.

24. BRUTON L.; PARKER K.; BLUMENTHAL, D.; BUXTON L. Goodman & Gilman – Manual de Farmacologia e Terapêutica. Porto Alegre: McGraw Hill, 2010, 1219p.

25. BUCK, H.; PARRY-BILLINGS, M. Discriminating measures of bronchodilator drug efficacy and potency. **J Clin Pharmacol**, v. 52, p. 245-253, 2001.

26. CALPIN, C. *et al*. Effectiveness of prophylactic inhaled steroids in childhood asthma: a systemic review of the literature. **J Allergy Clin Immunol**, v. 100, p. 452-457, 1997.

27. CAMPOS, H. S. Asma: suas origens, seus mecanismos inflamatórios e o papel do corticoesteróide. **Rev Bras Pneumol Saint**, v. 15, n. 1, p. 47 - 60, 2007.

28. CARROL, N. *et al*. The structure of large and small airways in nonfatal and fatal asthma. **Am J Rev Respir Dis**, v. 147, n. 2, p. 405-10, 1993.

29. CARVALHO, T. C.; PETERS, J. I.; WILLIAMS III, R. O. Influence of particle size on regional lung deposition – What evidence is there? **International Journal of Pharmaceutics**, v. 406, p. 1-10, 2011.

30. CHRYSTYN, H. Is total particle dose more important than particle distribution? **Resp Med**, v. 91, p. 17-19, 1997. Suppl A.

31. CHRYSTYN, H. Methods to identify drug deposition in the lungs. **Journal Clinical Pharmacol**, v. 51, p. 289-299, 2000.

32. CLARK, A.; BORGSTRÖM, L. In vitro Testing of Phamaceutical Aerosols and Predicting Lung Deposition from in vitro Measurements. In: Bisgaard H., O' Callagha C.; SMALDONE, G. C., (Eds.), *Drug Delivery to the Lung*, New York: Marcel Dekker Inc., 2002. p. 105-142.

33. COHEN, J. *et al*. Ciclesonide improves measures of small airway involvement in asthma. **Eur Respir J**, v. 31, p. 1213-1220, 2008.

34. COLE, C. H. Special problems in aerosol delivery: neonatal and pediatric considerations. **Respir Care**, n. 45, p. 646-651, 2000.

35. COLICE, G.L. Comparing inhaled corticosteroids. **Respir Care**, v. 45, p. 846-853, 2000.

36. CROMPTON, G. K. Problems patients have using pressurized aerosol inhalers. **Eur J Respir Dis**, v. 63, n. 119, p. 101-104, 1982.

37. DALEY–YATES, P. T. *et al*. Beclomethasone dirpopionate: absolute bioavailability, pharmacokinetics and metabolism folowing intravenous, oral, intranasal and inhaled administration in man. **Br J Clin Pharmacol**, v. 51, n. 400, 2001.

38. DATASUS. Secretaria Nacional de Ações Básicas de Saúde. Estatística de Mortalidade, Brasil. Brasilia: Ministério da Saúde. Acessado em 18 de Nov 2011. Disponível em: http://www.datasus.gov.br.

39. DAUTZENBERG, B. *et al*. *Aérosothérapie par nébulisation. Pénétration et dépôt des aérosols*. Paris: Margaux Orange Publ, p. 25-27, 2000.

40. DEMIRKAN, K. *et al*. Salmeterol administration by metered-dose inhaler alone vs metered-dose inhaler plus valved holding chamber. **Chest**, v. 117, n. 5, p. 1314-8, 2000.

41. DERENDORF, H. *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids. J Allergy Clin Immunol, v. 101, p. S440-S446, 1998.

42. DESSANGES, J. F. A history of nebulization. **J Aerosol Med**, v. 14, n. 1, p. 65-71, 2001.

43. DEVILLIER, P. Bronchodilatateurs bêta2-adrénergiques et corticoïdes: complémentarité ou synergie d'action = β2 agonist and corticosteroid additive or synergy. **Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique**, v. 41, n. 7, p. 620-623, 2001.

44. DHILLON, S.; KEATING, G. M. Beclomethasone dipropionate/formoterol in an HFA-propelled pressurised metered-dose inhaler. **Drugs**, v. 66, p. 1475-1483, 2006.

45. DICKENS, G. R. *et al*. Pharmacokinetics of flunisolide admistered via metered dose inhaler with and without a spacer device and following oral administration. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v. 84, p. 528, 2000.

46. DOLHNOKOFF, M. *et al*. The outer wall of small airways is a major site of remodeling in fatal asthma. **J Allergy Clin Immunol**, v.123, p.1090-1097, 2009.

47. Dolovich M. New delivery systems and propellants. **Can Respir J,** v.6, p. 290–295, 1999.

48. DOLOVICH, M. A. *et al*. Consensus Statement: Aerosols and Delivery Devices. **Respir Care**, v. 45, p. 589-596, 2000b.

49. DOLOVICH, M. A. Influence of inspiratory flow rate, particle size, and airway caliber on aerolized drug delivery to the lung. **Respir Care**, v. 45, p. 597-608, 2000a.

50. DOMPELING, E. *et al*. Randomised controlled study of clinical efficacy of spacer therapy in asthma with regard to electrostatic charge. **Arch Dis Child**, v. 84, p. 178-182, 2001.

51. Donnell D. Optimizing drug delivery to the lung: Design of a CFC-free corticosteroid metered dose aerosol system. **Drug Dev Ind Pharm,** v.27, n.2, p. 111-118, 2001.

52. DUBUS, J.C. *et al*. Local side-effects of inhaled corticosteroids in asthmatic children: influence of drug, dose, age, and device. **Allergy**, v.56, p. 944-948, 2001.

53. DUBUS, J-C. Facteurs Modulant l'active du salbutamol inhale: Etudes *in vitro* et *in vivo* de la forme en aerosol-doseur pressurize avec application a l'asthme de l'enfant. These de doctorat (1998). Universite de La Mediterranée – Aix Marseille II, Marseille – France.

54. EVERARD, M. L. Aerosol therapy past, present and future: a clinician's perspective. **Respir Care**, v. 45, p. 769-776, 2000.

55. Everard, M.L.; Clark, A.R.; Milner, A.D. Drug delivery from holding chambers with attached facemask. **Arch Dis Child,** v.67, p. 580-585, 1992.

56. Fabbri, L.M.; Nicolini, G.; Olivieri, D.; Papi, A. Inhaled beclometasone dipropionate/formoterol extra-fine fixed combination in the treatment of asthma: evidence and future perspectives. **Expert Opin Pharmacother,** v. 9, p. 479–490, 2008.

57. Farmacopéia Européia. European Pharmacopea 7th edition. Aerodynamic evaluation of fine particles (2.9.18 - E Apparatus). Monograph of the pharmaceutical forms: preparation for inhalation, 0671. 2011.

58. FEENSTRA, T. L. *et al*. Cost effectiveness of guideline advice for children with asthma: a literature review. **Pediatr Pulmonol**, v. 34, p. 442-454, 2002.

59. FERNANDES, A. L. G.; CABRAL, A. L. B.; FARESIN, S. M. I Consenso Brasileiro de Educação em Asma. **J Pneumol**, v. 22, n. 1, p. 1-24, 1996.

60. FILHO, W. R. *et al*. Avaliação da influência da idade e do volume do espaçador na deposição pulmonar de aerossóis. **Journal Pediatr**, v. 80, n. 5, p. 387-90, 2004.

61. FINK, J. B. Aerosol device selection: evidence to practice. **Respir Care**, v. 45, p. 874-885, 2000.

62. FINK, J. B.; RAU, J. L. New horizons in respiratory care: the pharmacology of inhaled aerosol drug therapy. **Respir Care**, v. 45, p. 824-825, 2000.

63. FOSTAIR/ INNOVAIR/: beclometasona/formoterol. São Paulo: Chiesi Farmacêutica, [2010]. Bula de medicamento. Disponível em: www.chiesi.com.br. Acessado em 09 de julho de 2012.

64. FOWLER, S.J. *et al*. Comparative in vivo lung delivery of hydrofluoroalkanesalbutamol formulation via metered-dose inhaler alone, with plastic spacer, or with cardboard tube. **Chest**, v. 119, n. 4, p. 1018-20, 2001.

65. FRITSCHER, C. C; SOLÉ, R. N. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. **J Pneumol**, v. 28, n. 1, p. S4-S28, 2002.

66. GANDERTON, D. *et al*. Modulite: a means of designing the aerosols generated by pressurized metered dose inhalers. **Respiratory Medicine**, v. 96, p.3-8, 2002.

67. GINA - Global Initiative for Asthma. (1995) Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report no. 02-3659, update 2011 . Bethesda, MD: National Heart, Lung and Blood Institute.

68. GIRODET, P.O.; MOLIMARD, M. Pharmacological Approach to Evaluate Aerosol Pulmonary Deposition. Journal of Aerosol Medicine, v. 18, n.2, p. 183-192, 2005.

69. GODARD, P. *et al*. Phenotype des patients asthmatiques selon le score derive de l'Asthma Control Test. **Reveu des Maladies Respiratoires**, v. 27, p. 1039-1048, 2010.

70. GOLDBERG, J. *et al*. Improved delivery of fenoterol plus ipratropium bromide using Respimat compared with a conventional metered doseinhaler. **Eur Respir J**, v. 17, n. 2, p. 225-32, 2001.

71. HASNAOUI, A. E; *et al*. Validation of Asthma Control Test questionnaire in a North Africa population. **Respiratory Medicine**, v. 103, p. S30-S37, 2009. Suppl 2.

72. HEYDER, J., SVARTENGREN, M. U. Basic principles of particle behavior in the human respiratory tract. In: BISGAARD, H., O'CALLAGHAN, C; SMALDONE, G. C. Eds. *Drug Delivery to the Lung*. NY, USA: Marcel Dekker, 2002. p. 21-45.

73. HINDLE, M.; CHRYSTYN, H. Determination of the relative bioavailability of salbutamol to the lung following inhalation. **Br J Clin Pharmacol**, v. 34, p. 311-315, 1992.

74. IBIAPINA, C. C.; CRUZ, A. A.; CAMARGOS, P. A. M. Hidrofluoralcano como propelente dos aerossóis pressurizados de dose medida: histórico, deposição pulmonar, farmacocinética, eficácia e segurança. **Jornal de Pediatria**, v. 80, n. 6, p. 441-446, 2004.

75. IBIAPINA, C. C.; *et al*. Tratamento profilático da asma I - Conceitos Fundamentais da Corticoterapia Inalatória. **Revista médica de Minas Gerais**, v. 13, n. 4, p. S44-S50, 2003.

76. ISAAC. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): O que nos ensinou**? J. bras. pneumol.**, v. 31, n. 2, 2008.

77. JASPART, S. Mise au point et évaluation des microparticules lipidiques solides en vue du développement galénique de préparations pour inhalation à libération prolongée. 2077. 312 f. Thèse de Doctorat - Faculté de Médecine, Université de Liège, França, 2007.

78. KALLSTROM, T. J. Evidence-based asthma management. **Respiratory Care**, v. 49, n. 7, p. 783-92, 2004.

79. KUNKEL, G. *et al*. Respimat (a new soft mist inhaler delivering fenoterol plus ipratropium bromide provides equivalent bronchodilation at half the cumulative dose compared with a conventional metered dose inhaler in asthmatic patients. **Respiration**, v. 67, n. 3, p. 306-314, 2000.

80. KUWANO, K. *et al*. Small airways dimensions in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. **Am Rev Respir Dis**, v. 148, n. 5, p. 1220-1225, 1993.

81. LAUBE, B. L. In vivo measurements of aerosol dose and distribution: clinical relevance. **J Aerosol Med**, v. 9, n. 1, p. S77-S91, 1996.

82. LAZAAR, A. L.; PANETTIERI, R. A. Phatogenesis and treatment of asthma: recent advances. **Drug Discovery Today: Disease Mechanisms**, v. 1, n. 1, 2004.

83. Leach C. Targeting inhaled steroids. **Int J Clin Pratc,** v.96, p. 23-27,1998. Suppl

84. LEBELLE, M. *et al*. Metered dose inhalers I: drug content and particle size distribution of beclomethasone dipropionate. **J Pharm Biomed Anal**, v. 14, p. 793-800, 1996.

85. LIPWORTH, B.J. New Perspectives on inhaled drug delivery and systemic bioactivity. **Thorax**, v.50, p. 105-110, 1995.

86. LÖFDAHL, C. G. *et al*. Differences in bronchodilating potency of salbutamol in Turbuhaler as compared with a pressurized metered-dose inhaler formulation in patients with reversible airway obstruction. **Eur Respir J**, v. 10, n. 11, p. 2474-8, 1997.

87. LOTVALL, J.; O´BYRNE, P. Targeting drugs to the airways by different inhalation devices. Role of deposition characteristics. **BioDrugs**, v. 12, p. 279-289, 1999.

88. LUNDBACK, B. Evaluation of fluticasone propionate (500 µm/day) administered either as dry powder via dishaler or pressurized inhaler. **Respir Med**, v. 87, p. 609, 1993.

89. MADDOX, L.; SCHWARTZ, D. A. The pathophysiology of asthma. **Annu Ver Med**, v. 53, p. 477-498, 2002.

90. MADDOX, L.; SCHWARTZ, D.A. The pathophysiology of asthma. **Annu. Ver. Med.,** v. 53, p. 477-98, 2002.

91. Martonen, T. B.; Schroeter, J. D.; Fleming, J. S. 3D in silico modeling of the human respiratory system for inhaled drug delivery and imaging analysis. **J Pharm Sci**, v. 96, p. 603–617, 2007.

92. Martonen, T.; Isaacs, K.; Hwang, D. M. Three-dimensional simulations of airways within human lungs. **Cell Biochem Biophys**, v. 42, p. 223–249, 2005.

93. MASOLI, M. *et al*. Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. **Allergy**, v. 59, n. 5, p. 469-474, 2004.

94. MCKENZIE, A. W.; STOUGHTON, R. B. Method for comparing percutaneous absorption of steroids. **Arch Derm**, v. 86, p. 608, 1962.

95. MELANI, A. S. *et al*. Inhalation technique and variables associated with misuse of conventional metered-dose inhalers and newer dry powder inhalers in experienced adults. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v. 93, n. 5, p. 439-446, 2004.

96. MESQUITA, S. *et al*. Dispositivo para a Terapêutica Inalatória em Crianças. **Nascer e Crescer: Revista do hospital de crianças Maria Pia**. v. XIII, n. 2, p. 121-126, 2004.

97. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Asma e rinite: Linhas de conduta em Atenção básica. 1ed., Editora MS. Brasília, 2004. 40p.

98. MITCHELL, J. P.; COPPOLO, D. P.; NAGEL, M. W. Electrostatics and inhaled medications: influence on delivery via pressurized metered-dose inhalers and add-on devices. **Respiratory Care**, v. 52, n.3, 2007.

99. MITCHELL, J. P.; NAGEL, M. W. Particle Size Analysis of Aerosols from Medicinal Inhalers. **Kona**, n. 22, 2004.

100. MITCHELL, J. P.; NAGEL, M. W. Valved holding chambers (VHCs) for use with pressurized metered-dose inhalers (pMDIs): a review of causes of inconsistent medication delivery. **Primary Care Respiratory Journal**, v. 16, n. 4, p. 207-214, 2007.

101. Moller, W. Left-to-right asymmetry of aerosol deposition after shallow bolus inhalation depends on lung ventilation. **J Aerosol Med Pulm Drug Deliv**, v. 22, p. 333–339, 2009b.

102. MOLLMANN, H. *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamic evalution of fluticasone propionate after inhaled administration. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 53, p. 459, 1998.

103. MOURA, J. A. R.; CAMARGOS, P. A. M.; BLIC. J. Tratamento profilático da asma. J Pediatr., v. 78, n. 2, p. S141-S150, 2002.

104. MUCHÃO, F. P. *et al*. Evaluation of the knowledge of health professionals at a pediatric hospital regarding the use of metereddose inhalers. **J Bras Pneumol**, v. 34, n. 1, p. 4-12, 2008.

105. MUNZEL, U. *et al*. Variability of fine particle dose and lung deposition of budesonide delivered through two multidose dry powder inhalers. **Curr Med Res Opin**, v. 21, n. 6, p. 827-33, 2005.

106. NASPITZ, C. K. Epidemiology of Allergic Respiratory Disease in Brazil. **Progress In Allergy Clin Immunol**, v. 4, n. 2, p. 90-93, 1997.

107. NATHAN, R. A; *et al*. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. **J Allergy Clin Immunol**, v. 113, n. 1, p. 59-65, 2004.

108. NEGUYEN, V. N. *et al*. The Asthma Control Test (ACT) as an alternative tool to Golbal Initiative for Asthma (GINA) guideline criteria for assessing asthma control in Vietnamese outpatients. **Prim Care Respir J**, v. 11, n. x, 2011.

109. NEGUYEN, V.N; et al. The Asthma Control Test (ACT) as an alternative tool to Golbal Initiative for Asthma (GINA) guideline criteria for assessing asthma control in Vietnamese outpatients. **Prim Care Respir J,** v.11, n.x, 2011.

110. NELSON, H. *et al*. Comparative efficacy and safety of albuterol sulfate Spiros inhaler and albuterol sulfate metered-dose inhaler in asthma. **Chest**, v. 115, n. 4, p. 329-335, 1999.

111. NEWHOUSE, M. T.; DOLOVICH, M. B. Control of asthma by aerosols. **N Engl J Med**, v. 315, p. 870-874, 1986.

112. NEWHOUSE, M. T.; PATEL, P.; PARRY-BILLINGS, M. Protection against methacoline-induced bronchospasm: salbutamol pMDI versus Clickhaler DPI. **Eur Respir J**., v. 21, n. 5, p. 816-20, 2003.

113. NEWMAN, S. P. *et al*. Lung deposition of fenoterol and flunisolide delivered using a novel device for inhaled medicines. Comparison of RESPIMAT with conventional metered-Dose inhalers with and without spacer devices. **Chest**, v. 113, n. 4, p. 957-963, 1998.

114. NEWMAN, S. P. *et al*. Scintigraphic comparison of budesonide deposition from two dry powder inhalers. **Eur Respir J**, v. 16, n. 1, p. 178-183, 2000.

115. NEWMAN, S. P. Spacer devices for metered dose inhalers. **Clin Pharmacokinet**, v. 43, n. 6, p. 349-360, 2004.

116. NEWMAN, S. P.; CHAN, H. In vitro/In vivo comparisons in pulmonary drug delivery. Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery, v. 21, n. 1, p. 77-84, 2008.

117. Newnham, D. M.; McDevitt D. G.; Lipworth B. J. Comparison of the extrapulmonary b2-adrenoceptor responses and pharmacokinetics of salbutamol given by standard metered dose inhaler and modi®ed actuator devices. **Br J Clin Pharmacol**, v. 36, p. 445-450, 1993.

118. NHLBI/WHO. Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO workshop report. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes for Health. Bethesda: National Institutes of Health, 2002.

119. Nicolini, G.; Scichilone, N.; Bizzi, A.; Papi, A.; Fabbri. L.M. Beclomethasone/formoterol fixed combination for the management of asthma: patient considerations. **Ther Clin Risk Manag,** v.4, p. 855–864, 2008.

120. NIHB/WHO. National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 2: guidelines for the diagnosis and management of asthma 1997 National Institutes of Health Bethesda, MD: Publication Number 97-4051.

121. O'CALLAGHAN, C. Delivery systems: the science. **Pediatr Pulmonol**, n. 15, p. 51-54, 1997.

122. OLIVEIRA, G. P.; ZIN, W. A.; ROCCO, P. R. M. Sistemas de inalação na asma: vantagens e desvantagens. **Pulmão**, v. 14, n. 3, p. 251-257, 2005.

123. OLIVEIRA, M. A. *et al*. Evaluation of an educational programme for socially deprived asthma patients. **Eur Respir J**, v. 14, n. 4, p. 908-914, 1999.

124. PAGGIARO, P. New Pharmacologic Perspectives in Pneumology: Beclomethasone-Formoterol Extrafine. **The Open Respiratory Medicine Journal**, v.3, p. 38-42, 2009.

125. PAGGIARO, P.; NICOLINI, G.; PAPI, A. Extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol hydrofluoroalkane-propelled inhaler in asthma. **Expert Rev Resp Med**, v.2, n.2, p. 161-166, 2008.

126. PAPI, A. *et al*. Beclomethasone/formoterol versus budesonide/formoterol combination therapy in asthma. **Eur Respir J.**, v. 29, p. 682-689, 2007b.

127. PAPI, A. *et al*. Beclomethasone/formoterol vs fluticasone/salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma. **Allergy**, v.62, p. 1182-1188, 2007a.

128. PATTONAND, J. S.; BYRON, P.R. Inhaling medicines: delivering drugs to the body through the lungs. **Nat Rev Drug Discov**, v. 6, p. 67-74, 2007.

129. PEREIRA, C. A. C. Espirometria. **J Pneumol**, v. 28, p. S1-S82, 2002. Supl. 3.

130. PEREIRA, L. F. F. Como administrar drogas por via inalatória na asma. **J de Pneumol**, v. 24, n. 3, p. 133-144, 1998.

131. PEREIRA, L.F.F. Bases para a escolha adequada dos dispositivos inalatórios. sociedade brasileira de pneumologia e tisiologia. 2007. [On line] 2010 [Acesso em 10 Jan 2010]. Disponível em: www.sbpt.org.br.

132. PEREIRA, L.F.F. Como administrar drogas por via inalatória na asma. **J Pneumol**., v. 24, n. 3, p. 133-144, 1998.

133. PIERART, F. *et al*. Washing plastic spacers in household detergent reduces electrostatic charge and greatly improves delivery of salbutamol. **Eur Respir J**, v. 13, n. 3, p. 673-8, 1999.

134. PILCER, G.; VANDERBIST, F.; AMIGHI, K. Correlations between cascade impactor analysis and laser diffraction techniques for the determination of the particle size of aerosolised powder formulations. **Int J Pharm**, v. 358, p. 75-81, 2008.

135. PONTE, E. *et al*. Programa de controle da asma e da rinite alérgica na Bahia (PROAR) - um modelo de integração entre assistência, ensino e pesquisa. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 28, n. 1, p. 124-132, 2004. [On line

136. RADER, D. J.; O'HERN, T. J. Optical direct-reading techniques: In situ sensing. In: WILLEKE, K.; BARON, P. A. Eds. *Aerosol Measurement: Principles, Techniques and Applications*. NY, USA: Van Nostrand Reinhold, 1993. P. 345-380.

137. REYCHLER, G. *et al*. Comparison of lung deposition in two types of nebulization. intrapulmonary percussive ventilation vs jet nebulization. **Chest**, v. 125, n. 2, p. 502-508, 2004.

138. REZENDE, J.M. Cintilografia. Linguagem Médica, 3a. ed., Goiânia: AB Editora e Distribuidora de Livros Ltda, 2004. Disponível em < http://usuarios.cultura.com.br/jmrezende/cintilografia.htm> Publicado no livro

139. ROBSON, R. A.; TAYLOR, B. J.; TAYLOR, B. Sodium cromoglycate: spincaps or metered dose aerosol. **Br J Clin Pharmacol**, v. 11, n. 4, p. 383-384, 1981.

140. ROCHA FILHO, W. *et al*. Avaliação da influência da idade e do volume do espaçador na deposição pulmonar de aerossóis. **J Pediatr**, v. 80, p. 5, p. 387-390, 2004.

141. ROSENHALL, L. *et al*. Budesonide/formoterol in a single inhaler (Symbicort) reduces healthcare costs compared with separate inhalers in the treatment of asthma over 12 months. **Int J Clin Pract**, v. 57, p. 662–667, 2003.

142. ROXO, J. P. F; *et al*. Validação do Teste de Controle da Asma em Português para uso no Brasil. **J Bras Pneumol**, v. 36, n. 2, p. 159-166, 2010.

143. RYRFELDT, A. *et al*. Pharmacokinetics and metabolism of budesonide, a selective glucocorticoid. **Eur Respir J**, v. 63, n. 122, p. 86, 1982.

144. SANTOS, L. A. *et al*. Direct costs of asthma in Brazil: a comparison between controlled and uncontrolled asthmatic patients. **Braz J Med Biol Res**, v. 40, n. 7, p. 943-948, 2007.

145. SBPT (Sociedade Brasileira de Pneumologia). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma – 2012. J Bras Pneumol 2012; **38** (Suplem 1): S1-S46.

146. SCALABRIN, D. M.; NASPITZ, C. K. Efficacy and side effects of salbutamol in acute asthma in children: comparison of oral route and two different nebulizer systems. J **Asthma**, v. 30, p. 51-59, 1993.

147. SCHATZ, M. *et al*. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. **J Allergy Clin Immunol**, v. 117, n 3, p. 549-56, 2006.

148. Schatz, M. *et al*.The minimally important difference of the Asthma Control Test. **J Allergy Clin Immunol**, v. 124, n. 4, p. 719-723, 2009.

149. Scichilone, N. *et al*. Effects os extra-fine inhaled beclomethasone/formoterol on both large and small airways in asthma. **Allergy**, v. 65, p. 897-902, 2012.

150. SCICHILONE, S. *et al*. Effects of extra-fine inhaled beclomethasone/formoterol on borth large and small airways in asthma. **Allergy**, v. 65, p. 897-902, 2010.

151. SEALE, J. P.; HARRISON, L. I. Effect of changing the ®ne particle mass of inhaled beclomethasone dipropionate on intrapulmonary deposition and pharmacokinetics. **Resp Med**, v. 91, p. 9-16, 1998. Suppl A.

152. SERETIDE: fluticasona/salmeterol. Rio de Janeiro: GlaxoSmithKline. Bula de medicamento. Disponível em: http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM%5B25697-1-0%5D.PDF. Acessado em 09 de julho de 2012.

153. SKONER, D. P. Balancing safety and efficacy in pediatric asthma management. **Pediatrics**, v. 109, p. 381-392, 2002.

154. SMITH, I. J.; PARRY-BILLINGS, M. The inhalers of the future? A review of dry powder devices on the market today. **Pulmonary Pharmacology & Therapeutics**, v. 16, p. 79-95, 2003.

155. Smith, I. J.;*et al*. Inhaler Devices: What Remains to be Done? **J Aerosol Med Pulm Drug Deliv,** v.23, p. s25-s37, 2010. Supplement 2.

156. SMYTH, D. C. H. The influence of formulation variables on the performance of alternative propellant-driven metered dose inhalers. Advanced Drug Delivery Reviews, v. 55, p. 807-828, 2003.

157. SNELL, N. J. C. Equivalence testing – the special case of inhaled medications. **Int J Pharm Med**, v. 12, p. 245-246, 1998.

158. SOLÉ, D. *et al*. ISAAC - Brazilian Group. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. **J Pediatr**, v. 82, n. 5, p.341-346, 2006.

159. SOLÉ, D. *et al*. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema in Brazilian adolescents related to exposure to gaseous air pollutants and socioeconomic status. **J Investig Allergol Clin Immunol**, v. 17, n. 1, p. 6-13, 2007.

160. SOUZA, M. L. M. *et al*. Técnica e compreensão do uso dos dispositivos inalatórios em pacientes com asma ou DPOC. J. bras. Pneumol, v. 35, n. 9, p. 824-831, 2009.

161. SUISSA, S. *et al*. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. **N Eng J Med**, v. 343, n. 5, p. 332-336, 2000.

162. TABURET, A. M.; SCHMIT, B. Pharmacikinetic optimization of asthma treatment. **Clin Pharmacokinet**, v. 26, p. 396, 1994.

163. TARANTINO, A. B. Doenças Pulmonares. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S. A., 2008.

164. TELKOAND, M. J.; HICKEY, A. J. Dry powder inhaler formulation. **Respir Care**. v. 50, p. 1209-1227, 2005.

165. Telkoand, M.J.; Hickey, A.J. Dry powder inhaler formulation. **Respir Care,** v.50, p. 1209-1227, 2005.

166. THORSSON, L. *et al*. Pharmacokinetics and systemic effects of inhaled fluticasone propionate in healthy subjects. **Br J Clin Pharmacol**, v. 43, p. 155, 1997.

167. USP - UNITED States Pharmacopeia: USP 34. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2011.

168. VANDEN, B. J. A. *et al*. Efficacy and safety overview of a new inhaled corticosteroid, QVAR (hydrofluoralkane-beclomethasone extrafine inhalation aerosol), in asthma. **J Allergy Clin Immunol**, v. 106, p. 1209-1226, 2000.

169. WAGNER, E. M. *et al*. Direct assessment of small airways reactivity in human subjects. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 157, n. 2, p. 447-452, 1998.

170. Warner, J.O.; Naspitz, C.K. Third international paediatric consensus statement on the management of childhood asthma. **Pediatr Pulmonol,** v.25, p. 1-17, 1998.

171. WEBB, J. Avoidance of Regulatory Delays for Inhalation Products – Alternative Approaches to Product Development and Regulatory approval. **Resp Drug Delivery VI**, v. 6, p. 457-459, 1998.

172. WEBER, A. *et al*. Effect of nebulizer type and antibiotic concentration on device performance. **Pediatr Pulmonol**, v. 23, n. 4, p. 249-60, 1997.

173. WEDA, M. *et al*. Equivalence testing of salbutamol dry powder inhalers: in vitro impaction results versus in vivo efficacy. **Int J Pharm**, v. 249, n. 1-2, p. 247-255, 2002.

174. WILDHABER, J. H. et al. A highpercentage lung delivery in children from detergent-treated spacers. **Pediatr Pulmonol**, v. 29, p. 389-393, 2000.

175. Wildhaber, J.H.; *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,** v.51, p. 985-988, 1996.

176. Williams, M.V.; Baker, D.W.; Honig E.G.; Lee, T.M.; Nowlan, A. Inadequate literacy is a barrier to asthma knowledge and self-care. **Chest**, v.114, p.1008-1015, 1998.

177. WILSON, A. M. *et al*. Effects of intranasal corticosteroids on adrenal, bone, and blood markers of systemic activity in allergic rhinitis. **J Allergy Clin Immunol**, v. 102, n. 4, p. 598 – 604, 1998.

178. WITEK, T. J. The fate of inhaled drugs: the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs administered by aerosol. **Respir Care**, v. 45, p. 826-830, 2000.

179. WOODCOCK, A.; ACERBI, D.; POLI, G. Modulite technology: pharmacodynamic and pharmacokinetic implications. **Respitarory Medicine**, v. 96, p. S9-S15, 2002. Supplement D.

180. XISTO, D. G. *et al*. Lung parenchyma remodeling in a murine model of chronic allergic inflammation. Am J Respir Crit Care Med, v. 171, n. 8, p. 829-37, 2005.

181. YANAI, M. *et al*. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. **J Appl Physiol**, v. 72, n. 3, p. 1016-1023, 1992.

182. ZAK, M. *et al*. A mathematical model of aerosol holding chambers. **J Aerosol Med**. v. 12:, p. 187-196, 1999.

183. ZANEN, P.; GO, L. T.; LAMMERS, J. W. J. The optimal particle size for β2-adrenergic aerosol in mild asthmatic. **International Journal Pharm**, v. 107, p. 211-217, 1994.

184. ZHOU, X. *et al*. Validity of Asthma Control Test in Chinese patients. **Chinese Medical Journal**, v. 120, n. 12, p.1037-1041, 2007.

[GONÇALVES, T.M., 2012]

Anexos

Avaliação da deposição pulmonar de partículas liberadas de inaladores pressurizados dosimetrados associados ou não a espaçadores valvulados. Estudo da distribuição do tamanho de partículas *in vitro* e do seu efeito clínico *in vivo* em pacientes com asma mal controlada.

ANEXOS

Lista de Anexos

ANEXO 1 - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UFPE. 138

ANEXO 2 - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DE ESTUDOS EM HUMANOS E ANIMAIS DA UNIVASF.....139

ANEXO 3 - REGISTRO DO ENSAIO CLÍNICO NO CINICAL TRIALS.GOV.....140

ANEXO 4 - COMPROVANTE DE SUBMISSÃO E STATUS ATUAL DO ARTIGO SUBMETIDO AO JOURNAL OF AEROSOL MEDICINE AND PULMONARY DRUG DELIVERY. 144

Anexo 1 - Aprovação do Comitê de Ética do Centro de Ciências da Saúde da UFPE.

SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. Nº. 095/2011 - CEP/CCS — Recife, 29 de março de 2011

Registro do SISNEP FR – 401091
CAAE – 0017.0.172.000-11
Registro CEP/CCS/UFPE Nº 034/11
Titulo: Estudo clínico de eficácia da associação beclometasona + formoterol em partículas extras- finas (FOSTAIR ® 100/6 ug-chiesi) administrada por inalador dosimetrado, associado ou não a espaçador valvulado em paientes com asma moderada ou grave.
Pesquisador Responsável: Talita Mota Gonçalves

Senhor(a) Pesquisador(a):

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) registrou e analisou de acordo com a Resolução N.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe, liberando-o para início da coleta de dados em 29 de março de 2011.

Ressaltamos que a aprovação definitiva do projeto será dada após a entrega do relatório final, conforme as seguintes orientações:

a) Projetos com, no máximo, 06 (seis) meses para conclusão: o pesquisador deverá enviar apenas um relatório final;
b) Projetos com períodos maiores de 06 (seis) meses: o pesquisador deverá enviar relatórios semestrais.

Dessa forma, o ofício de aprovação somente será entregue após a análise do relatório final.

Atenciosamente

Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto
Coordenador do CEP/CCS / UFPE

A
Doutoranda Talita Mota Gonçalves
Departamento de Ciências Farmacêuticas- CCS/UFPE

Av. da Engenharia, s/n – 1º Andar, Cid. Universitária, CEP 50740-600, Recife - PE, Tel/fax: 81 2126 8588;
www.ufpe.br/ccs; e-mail: cepccs@ufpe.br

Anexo 2 - Aprovação do Comitê de Ética de Estudos em Humanos e Animais da UNIVASF.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO - UNIVASF
COMITÊ DE ÉTICA E ESTUDOS EM HUMANOS E ANIMAIS - CEEHA

Petrolina, 05 de setembro de 2011.

Prezada pesquisadora,

É com satisfação que informamos formalmente a Vª. Sª que o projeto "**ESTUDO CLÍNICO DE BECLOMETASONA+FORMOTEROL NA FORMA DE MEDICAMENTO INALATÓRIO PRESSURIZADOS DE DOSE MEDIDA - PMDIS (FOSTAIR 100/6 UG CHIESI), AVALIADO SOZINHO E COMBINADO COM UMA CÂMARA DE INALAÇÃO, EM PACIENTES ASMÁTICOS**" foi aprovado pelo Comitê de Ética e Estudos em Humanos e Animais (CEEHA) em reunião realizada no dia 19 de agosto de 2011. A partir de agora, portanto, o vosso projeto pode dar início à fase prática ou experimental. Informamos ainda que no prazo máximo de 1 (um) ano a contar dessa data deverá ser enviado a esse Comitê um relatório sucinto sobre o andamento da presente pesquisa. Informamos que para efeito de publicação, o presente projeto encontra-se registrado sob o nº 0022/190811 CEEHA/UNIVASF.

Pesquisador responsável: **Tallita Mota Gonçalves**

Data da entrada: **07/06/2011**

Petrolina-PE, 05 de setembro de 2011.

(Alexandre H. Reis)
Coorddor CEEHA/UNIVASF

Av. José de Sá Maniçoba, s/n – Centro – Petrolina - PE
CEP 56.304-205 - Petrolina – PE Tel/Fax: (87) 2101-6797 E-mail: cep@univasf.edu.br

Anexo 3 - Registro do Ensaio Clínico no Cinical Trials.gov

ClinicalTrials.gov
Protocol Registration System

Protocol Registration Receipt
10/13/2011

Fine Particle pMDI Formoterol/Beclomethasone in Asthmatics With and Without Spacer: Comparative Efficacy Evaluation. (EFFECT-EV)

This study is currently recruiting participants.
Verified by Jose Angelo Rizzo, Universidade Federal de Pernambuco, October 2011

Sponsor:	Universidade Federal de Pernambuco
Collaborators:	Universidade Federal do Vale do São Francisco
Information provided by (Responsible Party):	Jose Angelo Rizzo, Universidade Federal de Pernambuco
ClinicalTrials.gov Identifier:	

Purpose

Adequate pharmacological treatment controls symptoms in most asthmatics. Pressurized metered dose inhalers (pMDI)are the most used drug delivery devices. Valved holding chambers of different types and sizes have also been developed for use in combination with pMDI. The therapeutic efficacy of treatment depends on the amount of inhaled particles. The chambers can optimize lung deposition as it obviates lung-hand coordination and retain larger particles. The aim of this study is to compare the efficacy of the fine particle combination pMDI Beclomethasone/Formoterol in asthma control,with or without the aid of a spacer in patients without adequate asthma control on medium to high-dose inhaled steroids associated with long acting beta adrenergic drugs. Our hypothesis is that there is no clinical efficacy difference between the two forms of drug administration.

Condition	Intervention	Phase
Asthma	Device: Beclomethasone/formoterol pMDI with or without Vortex spacer	Phase 3

Study Type: Interventional
Study Design: Treatment, Parallel Assignment, Single Blind (Investigator), Randomized, Efficacy Study

Official Title: Randomized Clinical Trials to Compare Asthma Control Efficacy of the Fine-particle Combination Formoterol/Beclomethasone by pMDI Administered With and Without Spacer.

Further study details as provided by Jose Angelo Rizzo, Universidade Federal de Pernambuco:

Primary Outcome Measure:

- Change in Asthma Control Test Score [Time Frame: 8 weeks] [Designated as safety issue: No]
  The primary endpoint is the difference in the change of ACT score between groups 8 weeks after randomization compared to pre-randomization.

Secondary Outcome Measures:

- Changes in Forced Expiratory Volume in the first second (FEV1) [Time Frame: 4 and 8 weeks] [Designated as safety issue: No]
  The secondary endpoint is the difference in the change on FEV1 between groups at 4 and 8 weeks after randomization compared to pre-randomization.

Estimated Enrollment: 64
Study Start Date: April 2011
Estimated Study Completion Date: March 2012
Estimated Primary Completion Date: December 2011

Arms	Assigned Interventions
Experimental: Spacer Spacer - Beclomethasone/Formoterol pMDI used with spacer.	Device: Beclomethasone/formoterol pMDI with or without Vortex spacer Patients will be assigned to use Beclomethasone/Formoterol pMDI with or without the aid of a Valved Holding Chamber - VORTEX
Active Comparator: Comparator Use of pMDI Beclometthasone/Formoterol without spacer	Device: Beclomethasone/formoterol pMDI with or without Vortex spacer Patients will be assigned to use Beclomethasone/Formoterol pMDI with or without the aid of a Valved Holding Chamber - VORTEX

This is a randomized, parallel controlled study with blind outcome evaluation to compare the efficacy of the fine particle combination Beclomethasone/Formoterol administered with or without valved holding chamber (Vortex, Pari Innovative Manufacturers, VA - USA.

Eligible asthma patients will begin a 2-weeks run-in period to optimize their control medication use and to learn the correct relief pMDI use without holding chamber. After the run-in, patients with non-controled asthma symptoms (ACT score 19 or under)in spite the use of medium to high dose inhaled steroids and LABA association and able to use correctly the pMDI will be randomized (block-randomization) to receive the test medication combination to be used with or without the spacer device (VORTEX). Patients will be evaluated after 30 and 60 days. At days 16 (+,- 2) and 46 (+,- 2) they will have an incentive phone call.

ACT score (translated and validated to portuguese - Brazil), FEV1 (Kit-Micro spirometer, Cosmed, Italy), pMDI use and clinical evaluation will be obtained at initial visit (visit 0), randomization visit (visit 1)and at 30 and 60 days (visits 2 and 3). Extra-medication allowed at run-in period will be inhaled beta-2 bronchodilators for relief an at treatment period inhaled beta-2 agonists for relief and systemic steroids for exacerbations, with antibiotics as needed.

Endpoint evaluations will be proceeded by a treatment blinded investigator.In order to keep the concealment, the evaluations will be held in a different room and the patients instructed not to comment on treatment.

Subjects will be excluded at the treatment period in case of severe asthma exacerbation (hospital or ICU recovery or systemic steroid used for more than 5 days). They will be excluded also in case of concomitant ailments at discretion of the attending physician. These patients will be excluded from the per-protocol evaluation but will be described.

Sample size was calculated taking into account a relevant ACT score difference of 3 points and a SD of 4.4 (SCHATZ M et all. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. J Allergy Clin Immunol 2006;117:649-66). In order to be able to detect this difference with α and β errors of 5% and 20% respectively, we calculated 32 patients per group.

Statistical analysis will be carried according to data distribution by a professional statistician.

Eligibility

Ages Eligible for Study: 18 Years to 66 Years
Genders Eligible for Study: Both

Inclusion Criteria:

1. Adult, age 18 to 65 years, both sexes;
2. Clinical diagnosis of moderate to severe persistent asthma;
3. Nonsmoker;
4. Agree to participate and sign the Informed Consent;
6. ACT Score <= 19
6. FEV1 <= 80% of predicted;
7. History of response to FEV1 greater than 10%;
8. Patients who are already using Inhaled steroids at medium to high doses (Beclomethasone, budesonide, fluticasone) with longa-acting beta2 agonists (formoterol or salmeterol)
9. Proper use of metered-dose inhaler (after orientation)

Exclusion Criteria:

1. Patient diagnosed with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD);
2. Current smokers or have stopped for less than 10 years;
3. Patients with a history of recent near-fatal asthma (less than 12 months);
4. Patients with a history of recent asthma hospitalization (last 6 months);
6. Patients with airway infection symptoms for less than 4 weeks;
6. Participation in any experimental study up to 1 (one) year from selection visit;
7. Hospitalization for any reason up to 8 weeks before selection visit;
8. History of liver, cardiac, renal, pulmonary or gastrointestinal diseases, epileptic, psychiatric or hematologic

disorders, uncontrolled hypertension, rheumatology/orthopedic disorders that interferes with pMDI use;

9. Patients unable to properly use the pMDI during the selection

Contacts and Locations

Contacts

Talita M Gonçalves, MSc, Ph	55-87-21016862	talitamota@gmail.com
Davi P Santana, PhD, Ph	55 -81- 33026693	setubal46@yahoo.com

Locations

Brazil

Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Pernambuco — Recruiting
Recife, Pernambuco, Brazil, 50740-620
Contact: Décio P Peixoto, PhD, MD 55-81-21263918 daph@elogica.com.br
Contact: Emanuel S Sarinho, PhD, MD 55-81-34414801 emanuel.sarinho@gmail.com
Sub-Investigator: José Angelo Rizzo

Investigators

Principal Investigator:	Jose A Rizzo, PhD, MD	Universidade Federal de Pernambuco

More Information

Responsible Party:	Jose Angelo Rizzo, PhD, MD, Medicine Professor, Universidade Federal de Pernambuco
Study ID Numbers:	PTC 034/11
Health Authority:	Brazil: Ethics Committee

Anexo 4 - Comprovante de submissão e status atual do artigo submetido ao Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery.

Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery - Account Created in Manuscript Central Entrada x

Traduzir conversa | Desativar a opção de realce | Encaminhar tudo | Recolher todas | Imprimir tudo

Lorraine.Morra@stonybrook.edu por manuscriptcentral.com 08/11/11

para mim

inglês > português Traduzir mensagem Desativar para: inglês ×

08-Nov-2011

Dear Ms. Mota:

A manuscript titled Comparative in vitro performance of three small volume valved holding chambers with ultra fine Beclomethasone/Formoterol Pressurized Metered Dose Inhaler (JAMP-2011-0952) has been submitted by Dr. Veronique Andrieu to Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery.

You are listed as a co-author for this manuscript. The online peer-review system, Manuscript Central, automatically creates a user account for you. Your USER ID for your account is as follows:

Site URL: http://mc.manuscriptcentral.com/aerosol
USER ID: talitamota@gmail.com

If you do not know your PASSWORD please go to http://mc.manuscriptcentral.com/aerosol?URL_MASK=nmTFPDCcXn22wQx6K9Yx. This link will take you to a page that will allow you to set a new account password.

You can use the above USER ID and PASSWORD to log in to the site and check the status of papers you have authored/co-authored.

Thank you for your participation.

Sincerely,
Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery Editorial Office

JOURNAL OF
Aerosol Medicine
and Pulmonary Drug Delivery

Manuscript ID	Manuscript Title	Date Created	Date Submitted	Status
JAMP-2011-0952.R4	Comparative in vitro performance of three small volume valved holding chambers with Beclomethasone/Formoterol Pressurized Metered Dose Inhaler [View Submission]	14-Sep-2012	14-Sep-2012	• Accept (14-Sep-2012) • Track Copyright Form Copyright Form due: 19-Sep-2012
JAMP-2011-0952.R3	Comparative in vitro performance of three small volume valved holding chambers with Beclomethasone/Formoterol Pressurized Metered Dose Inhaler [View Submission]	30-Aug-2012	30-Aug-2012	• Minor Revision (13-Sep-2012) • a revision has been submitted
JAMP-2011-0952.R2	Comparative in vitro performance of three small volume valved holding chambers with Beclomethasone/Formoterol Pressurized Metered Dose Inhaler [View Submission]	16-May-2012	16-May-2012	• Major Revision (18-Jun-2012) • a revision has been submitted
JAMP-2011-0952.R1	Comparative in vitro performance of three small volume valved holding chambers with Beclomethasone/Formoterol Pressurized Metered Dose Inhaler [View Submission]	01-Feb-2012	02-Feb-2012	• Minor Revision (24-Feb-2012) • a revision has been submitted
JAMP-2011-0952	Comparative in vitro performance of three small volume valved holding chambers with ultra fine Beclomethasone/Formoterol Pressurized Metered Dose Inhaler [View Submission]	08-Nov-2011	11-Nov-2011	• Major Revision (06-Dec-2011) • a revision has been submitted

http://mc.manuscriptcentral.com/aerosol#refX. Acessado em 23 Set 2012.

[GONÇALVES, T.M., 2012]

Apêndice

Avaliação da deposição pulmonar de partículas liberadas de inaladores pressurizados dosimetrados associados ou não a espaçadores valvulados. Estudo da distribuição do tamanho de partículas *in vitro* e do seu efeito clínico *in vivo* em pacientes com asma mal controlada.

APÊNDICES

Lista de Apêndices

APÊNDICE 1 - ARTIGO PUBLICADO NO LATIN AMERICAN JOURNAL OF PHARMACY, 31 (6): 877-82 (2012) 148

APÊNDICE 2 - LISTA DE RANDOMIZAÇÃO 149

APÊNDICE 3 - TESTE DE CONTROLE DA ASMA – ACT 150

APÊNDICE 4 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)..... 151

APÊNDICE 5 - INSTRUÇÕES PARA USO DA BOMBINHA..... 154

APÊNDICE 6 - INSTRUÇÕES PARA USO DO ESPAÇADOR 155

Apêndice 1 - Artigo publicado no Latin American Journal of Pharmacy, 31 (6): 877-82 (2012)

Latin American Journal of Pharmacy
(formerly *Acta Farmacéutica Bonaerense*)
Lat. Am. J. Pharm. **31** (6): 877-82 (2012)

Regular Article
Received: July 6, 2012
Revised version: July 27, 2012
Accepted: July 29, 2012

In Vitro Performance of Fluticasone/Salmeterol Pressurized Metered Dose Inhaler in Combination with Three Different Valved Holding Chambers

Talita M. GONÇALVES [1,2,3]*, José Â. RIZZO [3], Jean-Christophe DUBUS [4], Alain NICOLAY [5], Davi P. DE SANTANA [1], Pedro H. N. DE SOUZA [5], José N. FIGUEIROA [6] & Veronique ANDRIEU [7]

[1] *NUDFAC, Department of Pharmaceutical Sciences, Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil.*
[2] *Pharmaceutical Sciences' Federal University of Vale do São Francisco, Petrolina, Pernambuco, Brazil.*
[3] *Hospital das Clínicas, Federal University of Pernambuco, Cidade Universitária, Recife, Pernambuco, Brazil.*
[4] *Unité de Médecine Infantile, CHU Timone Enfants, Marseille, France.*
[5] *Laboratoire de Chimie Analytique, Faculté de Pharmacie, Marseille, France.*
[6] *IMIP, Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Boa Vista, Recife, Pernambuco, Brazil.*
[7] *Laboratoire de Pharmacie Galénique Industrielle et Cosmétologie, Faculté de Pharmacie, Marseille, France.*

***SUMMARY*. Spacer devices are used to optimize airway aerosol deposition from pressurized metered-dose inhalers (pMDI). The *in vitro* performance of the combination fluticasone/salmeterol pMDI alone and connected to 3 different valved holding chambers (VHC) was compared by measuring impactor entry port ("throat") deposition and fine particle dose (FPD) of each medication. Salmeterol (SX) and Fluticasone (FP) throat deposition was reduced over 90 % by all VHC compared to pMDI alone ($p < 0.001$). The FPD obtained from pMDI alone and connected to VHCs Vortex®, AeroChamber Plus® and Able Spacer® for Salmeterol (25 µg nominal dose) were 12.2 ± 0.7, 12.5 ± 0.5, 11.6 ± 0.8, and 7.9 ± 0.9 µg, respectively. For Fluticasone (125 µg nominal dose) the FPD were 42.5 ± 2.6, 36.3 ± 3.1, 39.8 ± 2.4, and 22.8 ± 3.5 µg, respectively. There were no statistical differences in FPD between devices, except for AbleSpacer® that delivered a lower FPD for both drugs ($p < 0.001$).**

INTRODUCTION

Asthma is a bronchial disease characterized by chronic airway inflammation and bronchospasm that adversely affects normal lung function and is clinically expressed as wheezing and dyspnea. Inhaled medications are the cornerstone of its treatment and clinical response varies according to its total and regional airway deposition [1].

The combination of a long-acting beta2-agonist (LABA) with low-to-medium dose inhaled corticosteroids (ICs) in a single inhaler device is frequently used as first choice treatment in cases of moderate to severe asthma [2].

Drugs delivered by the inhalation route match therapeutic effects with low doses and few adverse reactions [3]. The therapeutic efficacy depends on the amount of drugs delivered in particles with a mass median aerodynamic diameter (MMAD) smaller than 5 µm (fine particles) that can reach small airways. Particles with greater diameter are retained in the oropharyngeal mucosa, have no therapeutic action and can contribute to adverse side effects. MMAD particles smaller than 0.5 µm are not retained in the lungs and most of them are exhaled back [1,4-6].

The amount of fine particles deposited in the lungs depends on several factors such as the medication dosage, inhaler device and patients skills [2,7]. Pressurized Metered-Dose Inhalers (pMDI) are one of the most used devices to deliver therapeutic aerosols for asthma, although a good hand-breath coordination is required to ensure that the drugs reach the lungs [2]. Different types

KEY WORDS: Aerosol, Distribution Particle size, Fine particle dose, Fluticasone and Salmeterol, Valved holding chamber.

* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* talita.motag@univasf.edu.br

Apêndice 2 - Lista de Randomização

Grupo 1 - FOSTAIR	Grupo 2 – FOSTAIR + VORTEX
2	1
4	3
5	6
8	7
9	10
11	13
12	15
14	18
16	19
17	21
20	22
23	24
27	25
29	26
30	28
31	32
33	34
35	38
36	39
37	40
46	41
48	42
49	43
50	44
53	45
54	47
55	51
56	52
57	58
60	59
62	61
63	65
64	66
67	68
69	70

Apêndice 3 - Teste de Controle da Asma – ACT

Nome _____ Nº Prontuário_____ Data ___/____/_____

Leia as perguntas abaixo e marque a pontuação ao lado, de acordo com cada resposta.

Pergunta 1: Nas **últimas 4 semanas**, com que frequência sua asma impediu você de fazer coisas no trabalho, na escola ou em casa? (1) o tempo todo (2) a maior parte do tempo (3) algumas vezes (4)de vez em quando (5) nunca	Pontos
Pergunta 2 : Durante **as últimas 4 semanas**, com que frequência você teve falta de ar ? (1) mais de uma vez ao dia (2) uma vez ao dia (3) três a seis vezes por semana (4) uma a duas vezes por semana (5) nunca	Pontos
Pergunta 3 : Durante **as últimas 4 semanas**, com que frequência seus sintomas de asma (chiado no peito, tosse, falta de ar, aperto no peito ou dor) acordaram você durante a noite ou de manhã mais cedo do que de costume? (1) quatro ou mais noites por semana (2) Duas ou mais noites por semana (3) Uma vez por semana (4) Uma ou duas vezes (5) nunca	Pontos
Pergunta 4: Durante **as últimas 4 semanas**, com que frequência você usou sua medicação de alívio, como o inalador (bombinha) ou seu nebulizador (como por exemplo: salbutamol ou fenoterol) ? (1) Três ou mais vezes por dia (2) Uma ou duas vezes por dia (3) Duas ou três vezes na semana (4) Uma vez por semana ou menos (5) Nunca	Pontos
Pergunta 5: Como você avaliaira o controle da sua asma durante **as últimas quatro semanas**? (1) Não controlada (2) Mal controlada (3) Um pouco controlada (4) Bem controlada (5) Completamente controlada	Pontos

Soma _____

Apêndice 4 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Estudo Clínico da associação de beclometasona + formoterol na forma de medicamento inalatório pressurizados de dose medida – pMDIs (Fostair 100/6 µg Chiesi),avaliado sozinho e combinado com uma câmara de inalação, em pacientes asmáticos.

Você está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa. Sua participação é importante, porém, você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos. Este estudo teve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFPE.
Responsáveis: José Ângelo Rizzo, PhD. (Pneumologista) e Talita Mota Gonçalves, MSc. (Farmacêutica).

INFORMAÇÕES
1. Este estudo tem como objetivo verificar a eficácia de um tratamento para asma, utilizando o medicamento Fostair (bombinha de beclometasona + formoterol, 100/6 µg da Chiesi). Será verificado se o desempenho do medicamento usado sozinho é diferente de quando utilizado acoplado a uma câmara de inalação (Vortex®).
2. Fostair® é um medicamento para inalação indicado para o tratamento do estreitamento das vias aéreas e da dificuldade de respirar associada a doenças das vias aéreas, como asma. Este medicamento contém duas substâncias ativas: o dipropionato de beclometasona e o fumarato de formoterol. O dipropionato de beclometasona pertence a um grupo de medicamentos chamado corticóides e age diminuindo a inflamação das vias aéreas. O fumarato de formoterol pertencente ao grupo de medicamentos chamado broncodilatadores de ação prolongada, ajuda a aumentar o calibre das vias aéreas. Os dois princípios ativos facilitam a respiração ao aliviar a broncoconstrição nas vias aéreas. A ação do fumarato de formoterol (broncodilatação) ocorre rapidamente, de 1 a 3 minutos após a inalação. Este medicamento tem ação parecida com a do remédio que você já usa para o controle da sua asma.
3. Você está sendo convidado a participar neste estudo por apresentar diagnóstico de asma persistente. E faz uso regular de remédio por via respiratória para controlar a doença
4. Você receberá a medicação no início do estudo e deverá utilizá-la, conforme as instruções repassadas,
durante o tempo total do estudo (10 semanas).
5. O estudo será formado por dois grupos de pacientes, Grupo A e Grupo B. O Grupo A utilizará o medicamento sozinho e o Grupo B utilizará o medicamento juntamente com a câmara de inalação. Você receberá instruções de como usar a medicação e o pesquisador do estudo irá verificar se você usa corretamente.
6. O estudo tem a duração de 10 semanas e você passará por algumas etapas importantes para alcançar o objetivo da pesquisa. O estudo será constituído de 4 visitas:
Visita 1 - Visita de Seleção dos pacientes de acordo com os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos. Nessa visita você responderá a um questionário chamado ACT e

fará uma espirometria (exame do sopro). Receberá uma bombinha, para usar se cansar, e será instruído como usá-la.

Visita 2 - Nesta visita será verificado se você usa corretamente a bombinha que lhe foi dada, responderá ao questionário ACT, fará nova espirometria e será sorteado para um dos dois grupos acima. Depois do sorteio você será solicitado a trocar o remédio que vinha usando para controlar a asma pelo remédio que estamos testando e receberá instruções de como usá-lo. Será solicitado que retorne em 4 semanas. No intervalo você deverá receber um telefonema para saber se está tudo bem e se está usando a medicação.

Visita 3 - Consulta médica após 4 semanas de início do tratamento. Nesta consulta você responderá ao ACT e fará uma espirometria. Será verificado como você está usando a medicação e será solicitado que retorne em 4 semanas.

Visita 4 - Consulta médica após 8 semanas de início do tratamento. Nesta consulta você responderá ao ACT e fará uma espirometria. Será verificado como você está usando a medicação. Em seguida receberá um relatório para entregar ao seu médico e voltará a usar seu remédio anterior. Seu médico assistente avaliará se é necessário mudar a dose ou o medicamento que você está usando.

7. O medicamento deverá ser utilizado exatamente como orientado na hora de seu recebimento. Você utilizará, por via oral (inalatória) 2 inalações do medicamento, a cada 12 horas (duas vezes ao dia). O tratamento terá duração de 8 semanas. Sob nenhuma circunstância você deve parar ou mudar a dose sem primeiro conversar com o médico do estudo.

8. Durante as 10 semanas da pesquisa você será acompanhado pelo médico especialista, durante as visitas ao ambulatório, onde será feito um monitoramento do tratamento e verificação do controle da asma.

9. Os benefícios deste estudo são conferidos pelo controle da asma durante o uso da medicação, a medida que diminui a inflamação e aumenta o calibre das vias pulmonares. Na iminência de um trauma ou algum processo infeccioso causado durante a realização do estudo, a unidade clínica tomará as providências cabíveis.

10. Dentre as reações adversas observadas, aquelas tipicamente associadas ao formoterol são: dores de cabeça, tremores, palpitações, tosse, câimbras musculares. As reações adversas tipicamente associadas à administração do dipropionato de beclometasona são: infecções fúngicas orais, candidíase oral, irritação da garganta. Estes efeitos colaterais são semelhantes aos dos remédios que você já vem usando.

Declaro que

11. Entendi todas as informações necessárias para poder decidir conscientemente sobre a participação no referido ensaio clínico.

12. Sei que tenho a liberdade de desistir ou interromper a participação neste estudo no momento que desejar, sem necessidade de qualquer explicação e sem que isto venha interferir no meu atendimento médico desta instituição.

13. Estou informado que meus dados serão mantidos em segredo, e a Unidade Clínica não identificará o paciente por ocasião da exposição e/ou publicação dos mesmos.

14. Caso surja alguma intercorrência relacionada à minha participação no estudo, deverei procurar o

Ambulatório de Pneumologia do Hospital das Clínicas para o tratamento adequado. O telefone para contato é o 2126 3738.

15. Poderei contatar a Secretaria do Comitê de Ética para apresentar recursos ou reclamações em relação ao ensaio clínico. (Av. Prof. Moraes Rego S/n, Faculdade de Medicina- CCS, 3º andar- Universidade Federal de Pernambuco- Cidade Universitária - Recife-PE, Fone:.081-2126.8588).
16. Os benefícios desse estudo para os voluntários serão conferidos pelas consultas clínicas de acompanhamento e exames para monitoramento das funções pulmonares gratuitos durante todo o estudo, bem como a contribuição que os mesmos estarão dando para alcançar os objetivos pretendidos e obter dados que possam informar sobre a forma de melhor controle da asma. Qualquer problema que eventualmente apareça durante o estudo e que tenha ligação direta com o mesmo, o paciente será encaminhado aos serviços hospitalares pertinentes.

Recife, _____/_____/_____

Nome do
Paciente_____
_____

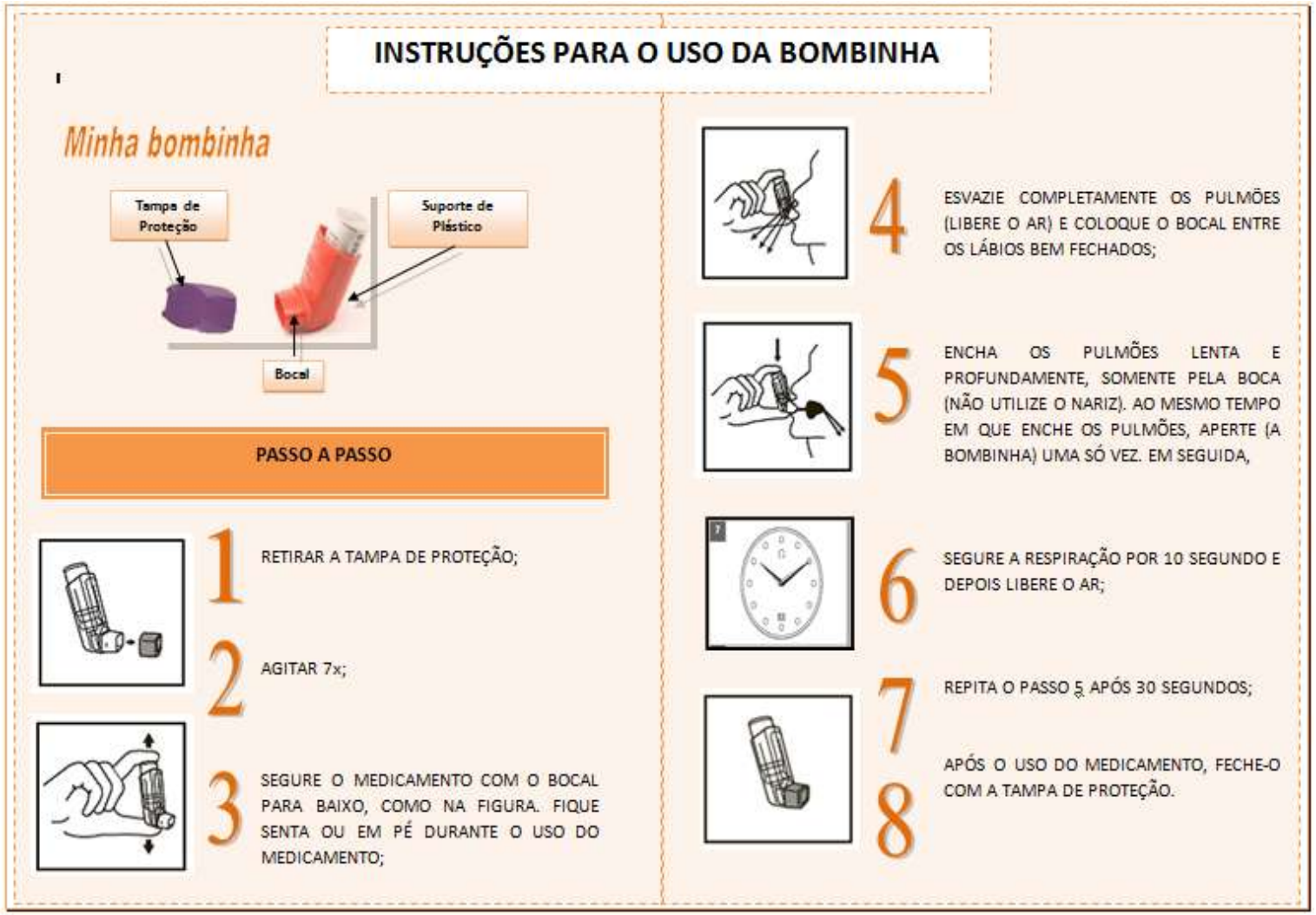
_____
Assinatura do paciente

_____ _____
Assinatura Testemunha 1 Nome de quem obteve o TCLE

_____
_____ Assinatura de quem obteve o TCLE
Assinatura Testemunha 2

Responsáveis:
José Ângelo Rizzo, PhD (Pneumologista), Fone: 86994098/Talita Mota Gonçalves, MSc. (Farmacêutica), Fone: 97233366/3302-6594.

Apêndice 5 - Instruções para uso da bombinha



Apêndice 6 - Instruções para uso do espaçador