

Carla Patrícia Ferreira de Sousa Conceição

Dispositivos Utilizados na Terapêutica da Asma

Universidade Fernando Pessoa  
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2009

## Dispositivos Utilizados na Terapêutica da Asma

“Monografia apresentada à Universidade Fernando  
Pessoa como parte dos requisitos para a obtenção  
do grau de licenciada em Ciências Farmacêuticas.”

“O papel do farmacêutico no mundo é tão nobre quão vital. O farmacêutico representa o elo de ligação entre a medicina e a humanidade sofredora. É o atento guardião do arsenal de armas com que o médico dá combate às doenças. É quem atende às requisições a qualquer hora do dia ou da noite. O lema do farmacêutico é o mesmo do soldado: servir. Um serve à pátria, outro à humanidade, sem nenhuma discriminação de cor ou raça” (Monteiro Lobato)

## **Agradecimentos**

Ao Professor Doutor Delfim Santos por toda a colaboração, amizade e disponibilidade dispendida ao longo de toda a elaboração desta monografia.

Ao Professor Doutor Rui Morgado pelo tempo que disponibilizou na elaboração desta monografia.

A todos os meus docentes que me acompanharam durante estes longos cinco anos, que contribuíram para que eu chegasse até aqui com conhecimentos que me permitem assegurar o sucesso da minha carreira.

À Doutora Lisete Pereira por todo o carinho, apoio e dedicação que teve comigo durante a elaboração deste trabalho monográfico.

Gostaria de agradecer aos meus pais e irmã por todo o apoio que sempre me deram e toda a confiança que depositaram em mim, acreditando sempre no meu sucesso.

Por fim, gostaria de agradecer ao meu noivo por todo o apoio que me deu ao longo deste percurso, por toda a paciência e ajuda.

## **Sumário**

No sentido de aprofundar os conhecimentos do farmacêutico a nível da terapêutica da Asma, nomeadamente os dispositivos utilizados e as razões para o eventual fracasso terapêutico, foi elaborada a presente monografia. Com ela pretende-se fornecer a informação relevante relativa aos dispositivos utilizados na terapêutica da Asma, assente numa revisão bibliográfica que se pretende actual sobre o tema e o papel do farmacêutico no uso correcto dos inaladores.

Nesta monografia demonstra-se o porquê do uso de formas farmacêuticas inaladas na terapêutica da Asma, mais precisamente aerossóis. Esta é uma forma farmacêutica que apresenta inúmeras vantagens em relação a outras. O farmacêutico constitui o elo de ligação entre o doente e uma terapêutica inalatória correcta.

## **Abstract**

This monography was prepared in order to deepen the knowledge of the pharmacist in the treatment of asthma, including the devices used and the reasons for therapeutic failure. The aim is to provide the necessary information relating to the devices used in the treatment of asthma, based on current bibliographic review on the subject and the role of the pharmacist in proper use of inhalers.

This monography demonstrates the reason why, in asthma, pharmaceutical forms of inhaled therapy are mostly used, particularly aerosols. This is a form that has many advantages over other dosage forms. The pharmacist is the link between the patient and a correct inhalation therapy.

ÍNDICE	Página
Índice de figuras .....	IV
Índice de quadros .....	V

## I. PARTE

1.Introdução .....	2
2.Asma .....	3
2.1 Definição do National Institute of Health .....	3
2.2 Incidência e Prevalência .....	4
2.3 Causas .....	5
2.4 Tipos de Asma.....	7
2.4.1 Extrínseca .....	7
2.4.2 Intrínseca .....	7
2.4.3 Ocupacional .....	7
2.4.4 Induzida por exercício .....	8
2.5 Classificação da Asma.....	9
2.5.1 Intermitente leve .....	9
2.5.2 Persistente leve .....	9
2.5.3 Persistente moderada .....	9
2.5.4 Persistente grave .....	10
2.6 Terapêutica .....	12
2.6.1 Broncodilatadores .....	13
2.6.1.1 Agonistas $\beta$ -adrenérgicos .....	14
2.6.1.2 Agonistas $\beta_2$ e beta bloqueantes .....	16
2.6.1.3 Metilxantinas .....	16
2.6.1.4 Anticolinérgicos.....	19

2.6.2 Anti-inflamatórios .....	20
2.6.2.1 Corticosteróides por via oral.....	21
2.6.2.2 Corticosteróides por via nasal.....	21
2.6.3 Estabilizadores dos mastócitos .....	22
2.6.4 Anti-histamínicos.....	23
2.6.5 Antileucotrienos .....	24
2.7 Prevenção dos ataques .....	28

## II. PARTE

1. Dispositivos utilizados no tratamento da Asma .....	30
1.2 Vantagens da forma farmacêutica aerossol .....	32
1.3 Inaladores pressurizados doseáveis .....	33
1.3.1 Inaladores pressurizados accionados pela respiração .....	36
1.3.2 Inaladores pressurizados HFA .....	37
1.4 Câmaras expansoras .....	39
1.5 Inaladores de pó seco.....	43
1.6 Nebulizadores .....	51
1.7 Dispositivos utilizados em pediatria.....	55
1.8 Eficácia terapêutica dos sistemas de inalação .....	58
1.9 Administração e uso de aerossóis farmacêuticos .....	60

## III. PARTE

1. Conclusão .....	62
1.1 Educação na Asma .....	62
1.2 Asma e GINA .....	63

1.3 O papel do farmacêutico no uso correcto dos inaladores .....65

IV. PARTE

1.Bibliografia .....67

## Índice de figuras

Figura 1. Inaladores pressurizados doseáveis.....	33
Figura 2. Inaladores pressurizados (Autohaler QVAR®) .....	36
Figura 3. Câmara expansora (Aerochamber®).....	39
Figura 4. Câmara expansora (Optichamber®) .....	39
Figura 5. Inalador de pó seco (Diskus®).....	45
Figura 6. Inalador de pó seco (Turbohaler®).....	46
Figura 7. Inalador de pó seco (Twisthaler®).....	48
Figura 8. Inalador de pó seco (Aerolizer®).....	49
Figura 9. Nebulizador a jacto e ultrassónico .....	52

Índice de quadros

Quadro I. Classificação da Asma .....	10
Quadro II. Fármacos para alívio rápido.....	13
Quadro III. Fármacos de acção preventiva .....	13
Quadro IV. Vantagens da via inalatória .....	58

**I. PARTE**

## 1. Introdução

No sentido de aprofundar os conhecimentos do farmacêutico a nível da terapêutica da Asma, nomeadamente os dispositivos utilizados e as razões para o eventual fracasso terapêutico, foi elaborada a presente monografia. Com ela pretende-se fornecer a informação relevante relativa aos dispositivos utilizados na terapêutica da Asma, assente numa revisão bibliográfica que se pretende actual sobre o tema e o papel do farmacêutico no uso correcto dos inaladores.

Este trabalho está dividido em duas partes. Na primeira é abordado o problema da asma, apontando as suas causas, incidência e prevalência, os vários tipos e terapêutica habitualmente recomendada. Na segunda parte são discutidos e apresentados alguns dos dispositivos através dos quais são administrados os fármacos para a asma. Analisam-se e comparam-se os dispositivos que estão no mercado, bem como a forma correcta do seu manuseamento. É ainda focado o papel que o farmacêutico pode e deve desempenhar no acompanhamento do asmático.

Os objectivos traçados para a elaboração desta monografia foram os seguintes:

- Definir Asma, causas, incidência e prevalência;
- Classificar a Asma;
- Descrever a terapêutica asmática;
- Dispositivos utilizados na terapêutica asmática;
- Definir a importância do farmacêutico na utilização correcta dos dispositivos.

## 2. A Asma

### 2.1 Definição do National Institute of Health

Na definição mais recente de asma, proposta pelo National of Health Institute (NHI), que se apresenta de seguida, enfatiza-se a importância da inflamação na patogénese da doença, fazendo-se simultaneamente uma caracterização clínica e funcional.

“ A asma é uma doença inflamatória crónica das vias aéreas, na qual muitas células desempenham o seu papel, em particular os mastócitos, eosinófilos e linfócitos T. Em indivíduos susceptíveis a esta inflamação causa episódios recorrentes de pieira, dificuldade respiratória, opressão torácica e tosse, particularmente durante a noite ou de madrugada. Estes sintomas associam-se, geralmente, a uma limitação variável do débito aéreo que pode ser revertida, quer espontaneamente, quer sob a acção de tratamento. A inflamação é também responsável por um aumento da sensibilidade das vias aéreas a múltiplos estímulos” (Freitas, 2003).

A característica mais importante da asma é a obstrução das vias respiratórias. As vias aéreas dos pulmões (brônquios) são tubos com paredes musculares. As células que revestem os brônquios possuem estruturas microscópicas denominadas de receptores. Existem três tipos principais de receptores: beta-adrenérgicos, colinérgicos e peptidérgicos. Estes receptores detectam a presença de substâncias específicas e estimulam os músculos a contrair e a relaxar, alterando desta forma o fluxo do ar. Os receptores beta-adrenérgicos respondem a compostos químicos como a adrenalina, relaxando os músculos e dilatando, por conseguinte, as vias respiratórias, fazendo aumentar o fluxo de ar. Os receptores colinérgicos respondem a um produto químico, a acetilcolina, fazendo com que os músculos se contraíam e o fluxo de ar diminua. Os receptores peptidérgicos respondem às neuroquininas, contraindo os músculos das vias respiratórias (Beers et al, 2008).

## 2.2 Incidência e Prevalência

Apesar de na maioria dos casos, a doença se instalar antes dos cinco anos, a asma pode aparecer em qualquer idade. Cerca de 25% dos novos casos surgem em pacientes com mais de 40 anos, sendo que 10% estão acima dos 65 anos (Villela, 2004).

A sua incidência é alta. A OMS calcula que existem 150 milhões de pessoas afectadas pela asma em todo o mundo e a sua frequência tem vindo a aumentar. A patologia também parece estar a tornar-se mais grave, pois cada vez mais indivíduos afectados requerem hospitalização e o índice de mortalidade aumentou consideravelmente. Pode começar na infância, apesar de alguns adultos, até mesmo idosos, desenvolverem a doença. Nas crianças a asma pode afectar o crescimento e desenvolvimento normais (Beers et al, 2008).

O motivo para o aumento da prevalência da asma entre as crianças é desconhecido, mas pode estar relacionado com alguma das teorias que se seguem. Uma teoria afirma que o uso prolongado de vacinas e de antibióticos alterou a actividade de um subgrupo especial de glóbulos brancos no organismo que deixam de combater as infecções no corpo para libertar substâncias químicas, as quais passam despercebidas e promovem o desenvolvimento de alergias. Outra teoria estabelece a causa nas alterações dos hábitos, nomeadamente no tempo que as crianças de hoje passam em ambientes fechados (aumenta o risco de exposição a substâncias potencialmente alergénicas), contrariamente ao que acontecia no passado, em que as crianças podiam permanecer ao ar livre a maior parte do dia. Existem poucos dados que apoiem uma ou outra teoria (Beers et al, 2008).

### 2.3 Causas

A obstrução é causada, muitas vezes, por uma sensibilidade anómala dos receptores colinérgicos e peptidérgicos, desencadeando uma contracção dos músculos das vias respiratórias, quando não o devem fazer. Acredita-se que algumas células das vias respiratórias, em particular os mastócitos, provoquem estenose (Beers et al, 2008).

Os mastócitos, localizados nos brônquios, libertam algumas substâncias que causam a contracção da musculatura lisa, como a histamina e os leucotrienos, que estimulam um aumento da secreção da mucosidade e propiciam a migração de determinados glóbulos brancos. Os eosinófilos, outro tipo de células que se encontram nas vias respiratórias das pessoas que sofrem de asma, libertam substâncias adicionais, contribuindo para a estenose da via respiratória (Beers et al, 2008).

Durante um ataque de asma, os músculos lisos dos brônquios contraem-se e os tecidos que revestem as vias respiratórias inflamam-se e segregam muco. A camada que cobre as vias respiratórias pode ficar danificada e começar a expelir células. Assim vai estreitar-se, ainda mais, o diâmetro dos brônquios. Esta estenose exige à pessoa um esforço maior para que o ar entre e saia dos pulmões. No caso da asma, a obstrução é reversível, o que significa que, com tratamento apropriado ou por si mesma, a contracção muscular é detida, a obstrução das vias aéreas cessa e o fluxo de ar para dentro e para fora dos pulmões volta à normalidade (Beers et al, 2008).

Os brônquios das pessoas que sofrem de asma estreitam-se como resposta a alguns estímulos que não afectam as vias aéreas dos pulmões normais. A estenose pode ser desencadeada através de muitos alergenos inalados, como o pólen, partículas dos ácaros que se encontram no pó de casa, secreções de baratas, partículas provenientes das penas e dos pêlos dos animais. Estes alergenos misturam-se na superfície dos mastócitos com a imunoglobulina E (um tipo de anticorpo), desencadeando a libertação das substâncias químicas que causam a asma. Este tipo de asma denomina-se de asma alérgica. Apesar de as alergias a alimentos raramente se associarem à asma, alguns alimentos (mariscos e amendoim) podem provocar ataques graves em pessoas especialmente sensíveis a estes alimentos (Beers et al, 2008).

O fumo do tabaco, o ar frio e as doenças víricas também podem provocar crises de asma. Além disso, uma pessoa que sofre de asma pode desenvolver broncoconstrição, quando pratica exercício. O stress e a ansiedade podem provocar nos mastócitos, a libertação de histamina e leucotrienos, que estimulam o nervo vago (ligado á musculatura das vias respiratórias), causando a contracção e a estenose dos brônquios (Beers et al, 2008).

## **2.4 Tipos de Asma**

### **2.4.1 Asma Extrínseca**

Designa-se por asma extrínseca aquela que ocorre em indivíduos atópicos. A atopia define-se pela produção aumentada de imunoglobulinas E, em resposta a um contacto com alérgenos (Freitas, 2003).

A asma extrínseca refere-se a uma crise desencadeada pela exposição a substâncias identificáveis, como esporos de fungos ou pêlos de cães e estas substâncias são chamadas de desencadeadores ou estímulos. Normalmente a asma extrínseca tem início antes dos 30 anos e pode estar relacionada com uma história familiar de alergias (Villela, 2004).

O termo “asma extrínseca” exprime o facto de a asma ser precipitada por factores do meio ambiente, e “asma atópica” refere o tipo de reacção de hipersensibilidade que está relacionado com o aparecimento da asma (Freitas, 2003).

### **2.4.2 Asma Intrínseca**

Designa-se por asma intrínseca aquela que ocorre em indivíduos sem evidência de atopia, imunoglobulina E normal e testes cutâneos negativos (Freitas, 2003).

A asma intrínseca refere-se às crises que ocorrem mesmo sem que um estímulo identificável seja encontrado. As crises aparecem sem qualquer relação com mudanças sazonais ou presença de alérgeno comum. Apesar da possibilidade da asma intrínseca aparecer em qualquer idade, a maioria dos casos de asma com início na vida adulta incluem-se neste grupo. Uma teoria afirma que esta asma inexplicável pode ser uma resposta a infecções, particularmente a viroses do tracto respiratório inferior, de difícil identificação (Villela, 2004).

### **2.4.3 Asma Ocupacional**

Designa-se asma ocupacional aquela que surge na sequência de uma sensibilização a produtos existentes no local de trabalho (Freitas, 2003).

Quase todos os trabalhos apresentam algum perigo ambiental. Com a asma, o problema concentra-se nos muitos agentes nocivos libertados no ambiente de trabalho que são inalados para o interior dos pulmões. No entanto, nem todos os trabalhadores expostos aos desencadeadores desenvolvem inflamação das vias aéreas. Somente aqueles que têm uma tendência congénita para a sensibilidade das vias aéreas desenvolvem asma. Os trabalhadores dos sectores agrícola e industrial estão sob maior risco de asma ocupacional. Alguns dos mais potentes irritantes são a poeira de metais pesados, a sílica e talco, que são usados em refinarias e minérios (Villela, 2004).

#### **2.4.4 Asma Induzida por Exercício**

O exercício físico é um conhecido desencadeador dos sintomas da asma em algumas pessoas. Das pessoas com asma crónica, 70 a 90% experimentam sintomas devido ao exercício em algum momento. Muitas pessoas que também têm rinite descobrem que o seu único desencadeador da asma é o exercício físico (Villela, 2004).

A asma induzida por exercício refere-se a mudanças das vias aéreas após actividade, o que a distingue da asma brônquica. Na asma brônquica, os sintomas surgem a qualquer momento em resposta a um ou mais estímulos. No entanto, na asma induzida por exercício físico, o agente é mais óbvio. Os sintomas aparecem quando a pessoa faz exercício e podem persistir por várias horas após terminar a actividade física (Villela, 2004).

## **2.5 Classificação da Asma**

A asma classifica-se em quatro categorias com base na frequência dos sintomas ou crises e nos resultados das provas da função pulmonar (Villela, 2004).

### **2.5.1 Asma intermitente leve**

A pessoa com asma intermitente leve pode ter breves acessos de sintomas com duração de algumas horas ou dias. Os sintomas nocturnos emergem menos de duas vezes por mês. Quando testada a função pulmonar, apresenta 80% de normalidade. Entre as crises, contudo, os pulmões de uma pessoa com asma intermitente leve parecem normais. Portanto, o tratamento envolve um inalante de acção curta que a pessoa utiliza conforme o necessário (Villela, 2004).

### **2.5.2 Asma persistente leve**

Na asma persistente leve, sintomas como chiadeira, tosse ou falta de ar ocorrem aproximadamente uma ou duas vezes por semana. Os sintomas tendem a surgir com a exposição ao ar frio ou ao exercício e somente entre os episódios. Os sintomas nocturnos interrompem o sono umas a duas vezes por mês. A função pulmonar, conforme a medição pelo fluxo expiratório máximo ou espirometria, é de aproximadamente 80% da normal (Villela, 2004).

### **2.5.3 Asma persistente moderada**

A asma persistente moderada apresenta alguns sintomas diariamente. As crises não são frequentes, mas podem tornar-se graves. Pelo menos três vezes por ano, os sintomas podem ser graves o suficiente para exigir atendimento urgente. Episódios menos problemáticos interferem no esforço físico e os sintomas nocturnos aparecem mais de uma vez por semana. Às vezes, a asma persistente moderada pode provocar perda de aulas e trabalho (Villela, 2004).

Os testes pulmonares mostram um alcance de apenas 60 a 80% da respiração normal sem medicação. A asma persistente moderada responde à medicação diária para prevenir os

sintomas. Contudo, talvez sejam necessários medicamentos mais fortes para aliviar a inflamação geral e reduzir os efeitos das crises (Villela, 2004).

#### 2.5.4 Asma persistente grave

As pessoas que sofrem de asma persistente grave têm sintomas, como tosse ou chiadeira constante. O pôr-do-sol traz os sintomas noturnos e é costume acordar com um aperto no peito e falta de ar. As crises mais sérias podem transportá-las para o departamento de emergência três ou mais vezes por ano. Em crises mais graves, a pessoa pode precisar de respiração assistida através dum aparelho que respira pelo paciente, fornecendo ar por meio de um tubo introduzido na boca até á traqueia. Os pulmões desta categoria obtêm 60% ou menos de função pulmonar saudável nos testes. Devido aos altos riscos, as pessoas que sofrem de asma grave requerem diversos medicamentos diários para controlar a doença (Villela, 2004).

Quadro 1. Classificação da Asma

Características antes do tratamento	Medicação necessária para prevenir os sintomas
<p><b>Intermitente Leve</b></p> <p>Sintomas irregulares, sem frequência, menos de duas vezes por semana;</p> <p>Crises breves com duração de poucas horas a alguns dias variando de intensidade;</p> <p>Sintomas noturnos com frequência inferior a duas vezes por mês;</p> <p>Função pulmonar normal entre os episódios;</p> <p>Fluxo expiratório máximo superior a 80% com possível variação de 20%.</p>	<p>Tomar medicação conforme necessário;</p> <p>A extensão do tratamento depende da gravidade do episódio.</p> <p>Inalantes de curta duração.</p>

<p><b>Persistente Leve</b></p> <p>Sintomas duas vezes por semana, mas não menos de uma vez por semana;</p> <p>As crises podem comprometer a actividade e o sono;</p> <p>Sintomas nocturnos mais frequentes do que duas vezes por mês;</p> <p>Fluxo expiratório máximo superior a 80%, com possível variação inferior a 20%.</p>	<p>Medicação diária para combater os sintomas;</p> <p>Possível uso de inalante de longa duração, como um anti-inflamatório.</p>
<p><b>Persistente Moderada</b></p> <p>Sintomas diários;</p> <p>Crises comprometem a actividade e podem durar dias;</p> <p>Sintomas nocturnos mais frequentes do que uma vez por semana;</p> <p>Fluxo expiratório máximo entre 60 e 80% com possível variação de 30%.</p>	<p>Medicação diária;</p> <p>Corticosteróide Inalante;</p> <p>Inalante de acção prolongada, broncodilatador;</p> <p>Inalação diária de agonista <math>\beta_2</math> de acção curta.</p>
<p><b>Persistente Grave</b></p> <p>Sintomas contínuos;</p> <p>Episódios frequentes;</p> <p>Sintomas nocturnos frequentes;</p> <p>Actividade limitada;</p> <p>Fluxo expiratório máximo inferior a 60% com possível variação de 30%</p>	<p>Necessita de múltiplos medicamentos para controlar os sintomas;</p> <p>Doses elevadas de corticosteróides inalantes;</p> <p>Broncodilatador de acção prolongada;</p> <p>Corticosteróide oral.</p>

Adaptado de Villela, 2004.

## 2.6 Terapêutica

Existe uma série de fármacos que podem ser utilizados para prevenir e tratar as crises asmáticas. A maioria dos fármacos administrados para prevenir a asma é utilizada, também, para tratar um ataque de asma, mas com doses mais elevadas ou com uma composição diferente. Algumas pessoas precisam de usar mais do que um fármaco para evitar e tratar os seus sintomas (Beers et al, 2008).

A terapia baseia-se em duas classes de fármacos anti-asmáticos. A primeira classe compreende os anti-inflamatórios, supressores da inflamação que desencadeia a constrição das vias respiratórias. Na segunda classe, encontram-se os broncodilatadores, que ajudam a relaxar e a dilatar as vias respiratórias. Entre os anti-inflamatórios encontram-se os corticosteróides (que podem ser inalados, ingeridos por via oral ou administrados intravenosamente), os antagonistas dos leucotrienos e o cromoglicato. Os broncodilatadores incluem agonistas beta-adrenérgicos e a teofilina (Beers et al, 2008).

A informação sobre como ajudar a evitar e tratar as crises asmáticas é benéfica para as pessoas com asma e para os seus familiares. O uso adequado dos inaladores é essencial para a eficácia do tratamento. As pessoas devem conhecer os factores que estimulam um ataque, o que ajuda a evitá-lo e como utilizar adequadamente os fármacos (Beers et al, 2008).

Os medicamentos são conhecidos como broncodilatadores (de alívio rápido) ou anti-inflamatórios (para prevenção a longo prazo) (Villela, 2004).

Quadro 2. Fármacos para alívio rápido

<b>Agonistas <math>\beta_2</math> de acção curta</b>	Salbutamol Fenoterol Terbutalina Procaterol
<b>Anticolinérgicos</b>	Brometo de ipratrópio
<b>Teofilinas de acção rápida</b>	Aminofilina

Adaptado de Freitas, 2003.

Quadro 3. Fármacos de acção preventiva

<b>Corticosteróides Inalados</b>	Beclometasona Budesonido Fluticasona
<b>Corticosteróides Oraís</b>	Metilprednisolona Prednisona Prednisolona
<b>Cromonas</b>	Cromoglicato dissódico Nedocromil
<b>Agonistas <math>\beta_2</math> de acção longa</b>	Salmeterol Formoterol
<b>Teofilinas de acção prolongada</b>	Aminofilina Metilxantina Xantina
<b>Anti-leucotrienos</b>	Montelucaste Zafirlucaste Ziluton

Adaptado de Freitas, 2003.

### 2.6.1 Broncodilatadores

Os broncodilatadores são medicamentos que actuam relaxando a musculatura em torno dos brônquios e estimulando o fluxo respiratório. Aliviam os acessos após o seu início e ajudam a evitar as crises ou a minimizá-las, uma vez em curso. As principais categorias de broncodilatadores são os agonistas  $\beta_2$  ou receptores beta-adrenérgicos, as metilxantinas e os anticolinérgicos (Villela, 2004).

Os broncodilatadores complementam a medicação preventiva usada para tratar casos mais sérios de asma. Geralmente são receitados em forma de inalação, mas também existem em forma líquida, em comprimidos e cápsulas. O inalador é pequeno e fácil de transportar no caso de haver um acesso repentino. É a primeira linha de defesa quando a pessoa tem uma crise (Villela, 2004).

#### **2.6.1.1. Agonistas $\beta$ -adrenérgicos**

Os agonistas beta-adrenérgicos estimulam os receptores beta do músculo liso da árvore traqueo-brônquica provocando a abertura das vias aéreas, o que permite a entrada de um maior volume de ar (Clayton et al, 2002).

Os broncodilatadores beta-adrenérgicos, são, na actualidade, a principal terapêutica da asma. Utilizam-se para reverter a constrição das vias aéreas causadas por uma crise aguda ou crónica de asma, bronquite ou efisema. Aqueles que apresentam actividade mais selectiva para os receptores beta-2 (como o formoterol e a terbutalina) têm actividade broncodilatadora mais directa e com menor quantidade de efeitos colaterais sistémicos (Clayton et al, 2002).

Infelizmente, os receptores estimulados pelos simpaticomiméticos, e que provocam o relaxamento do músculo liso da árvore traqueo-brônquica, encontram-se também noutros tecidos para além do pulmonar. Os receptores encontram-se também no músculo do coração e dos vasos sanguíneos, útero, aparelho digestivo, aparelho urinário e sistema nervoso central. Têm também acção na regulação do metabolismo das gorduras e dos hidratos de carbono. Por esta razão, têm vários efeitos colaterais, sobretudo se forem utilizados frequentemente ou em doses superiores às recomendadas. Os que são administrados por via inalatória têm habitualmente menor efeito sistémico devido ao facto de a inalação actuar apenas a nível local e requerer doses mais reduzidas (Clayton et al, 2002).

Os agonistas beta de curta duração (fenoterol, tulobuterol, salbutamol e terbutalina) têm início de acção rápido (poucos minutos) e são utilizados no tratamento do broncospasmo agudo. Durante as exacerbações agudas, podem ser utilizados a cada 3 ou 4 horas. Se o utente utiliza diariamente uma quantidade elevada destes broncodilatadores inalados, estamos perante uma indicação de que a asma está a agravar-se. Os utentes devem ser reavaliados em relação à

adaptação e à técnica de inalação, assim como à melhoria do controlo do meio ambiente (Clayton et al, 2002).

O salmeterol é um broncodilatador de acção prolongada para a terapêutica inalatória. Não deve ser utilizado na terapêutica de episódios agudos de asma mas em indivíduos com sintomas nocturnos e asma desencadeada pelo exercício. O início da acção é de 15 a 30 minutos, mas a sua duração é superior a 12 horas. Consequentemente, é utilizado para prevenir as exacerbações agudas da asma (Clayton et al, 2002).

Os doentes com hipertensão, hipertiroidismo, diabetes mellitus ou doença cardíaca com arritmias podem ser particularmente sensíveis às reacções adversas (Clayton et al, 2002).

Os principais resultados terapêuticos associados aos broncodilatadores beta-adrenérgicos são a respiração mais fácil e com redução de sibilos (Clayton et al, 2002).

Os utentes que utilizam broncodilatadores inalados devem esperar aproximadamente 10 minutos entre cada inalação. Este tempo permite que o medicamento dilate os brônquios para que a dose seguinte possa ser inalada mais profundamente nos pulmões e ter um efeito terapêutico. Deve verificar-se se o utente compreende como deve utilizar a terapêutica inalatória (Clayton et al, 2002).

A ticlopidina, os antidepressivos tricíclicos (imipramina, nortriptilina, doxepina), os inibidores da monoaminoxidase (tanilcipromina, fenelzina), e outros simpaticomiméticos (meteproterenol, isoproterenol) aumentam os efeitos tóxicos dos broncodilatadores beta-adrenérgicos. Vigiar o aumento da gravidade dos efeitos colaterais como, por exemplo, aumento do nervosismo, taquicardia, tremores e arritmias (Clayton et al, 2002).

Os bloqueadores beta-adrenérgicos (propranolol, timolol, nadolol, pindolol) reduzem os efeitos terapêuticos dos broncodilatadores beta-adrenérgicos. Os simpaticomiméticos podem reduzir os efeitos terapêuticos dos anti-hipertensores (Clayton et al, 2002).

Os agonistas beta-adrenérgicos são administrados, com maior frequência, através de inaladores de doses controladas (inaladores de mão, que contêm gás sob pressão). A pressão faz com que o fármaco se pulverize com a dose exacta. A inalação deposita o fármaco

directamente nas vias aéreas, actuando com rapidez, mas não consegue alcançar as vias gravemente obstruídas. As pessoas que têm dificuldade com o inalador de doses controladas podem utilizar aparelhos expansores ou de retenção. Com qualquer tipo de inalador, é fundamental uma técnica apropriada, uma vez que, se o inalador não for utilizado adequadamente, o fármaco não chega às vias respiratórias. Também é possível obter um fármaco em pó seco. Para algumas pessoas, a formulação em pó seco resulta em más práticas, porque requer uma menor coordenação com a respiração (Beers et al, 2008).

Os agonistas beta-adrenérgicos também podem ser administrados directamente nos pulmões, utilizando um nebulizador. O nebulizador cria uma neblina que transporta a substância activa do fármaco e a sua utilização não tem de ser coordenada com a respiração. Actualmente, os nebulizadores são mais portáteis do que no passado (Beers et al, 2008).

Os agonistas beta-adrenérgicos podem ser, ainda, injectados ou administrados sob a forma líquida ou sólida, como em comprimidos (Beers et al, 2008).

### **2.6.1.2 Agonistas $\beta_2$ e beta bloqueadores**

Os receptores beta 2 encontram-se nos pulmões mas outros receptores beta localizam-se em diferentes órgãos como o coração e são conhecidos como receptores beta1. Os medicamentos que tratam a doença cardíaca tendo como alvo os receptores beta1 do tecido cardíaco chamam-se beta bloqueadores. Estes também são prescritos contra o inchaço anormal nos olhos (glaucoma), hipertensão e enxaquecas. Uma teoria propõe que as pessoas com asma possuem receptores beta bloqueados, um problema genético ou adquirido durante a doença. Isto significa que os receptores facilmente contraem em vez de dilatarem as vias aéreas, como deveriam. Tomar beta bloqueadores desencadeia constrição, a resposta bloqueadora e os acessos de asma também. Entre estes medicamentos incluem-se os colírios que penetram na corrente sanguínea pelo globo ocular (Villela, 2004).

### **2.6.1.3 Metilxantinas**

Antes dos inaladores, as metilxantinas eram as principais medicações para combater a asma. Podiam ser administradas por via intravenosa ou oral em comprimidos, cápsulas ou forma líquida. A teofilina já foi um o broncodilatador mais amplamente receitado na categoria das

metilxantinas e um marco de tratamento da asma nos Estados Unidos, mas recentemente controvérsias em torno dos benefícios e acção do medicamento reduziram a sua popularidade (Villela, 2004).

O modo exacto da acção da teofilina nos pulmões permanece obscuro. Relatos indicam que a teofilina inibe os mastócitos do revestimento das vias aéreas de libertar substâncias químicas, como a histamina. Ela impede a migração celular que desencadeia os sintomas da asma. Estudos recentes relatam que a teofilina actua como um anti-inflamatório durante a última fase dos episódios de asma. A teofilina também pode relaxar os músculos das vias aéreas, permitindo que os brônquios se abram e o fluxo de ar continue (Villela, 2004).

A teofilina proporciona alternativas de curto e longo prazo para pessoas que não conseguem tolerar os agonistas beta2. A teofilina reduz a formação de muco e bloqueia os sintomas nocturnos no caso de asma leve e moderada. Os seus benefícios prolongados na prevenção dos sintomas estão bem documentados até 12 horas, embora a teofilina geralmente seja menos eficaz do que os agonistas beta 2. Novos estudos sugerem que as metilxantinas conseguem reduzir os edemas (Villela, 2004).

A medicação é apresentada em comprimidos e cápsulas de potências variadas e está disponível numa forma de libertação gradual. A cafeína é uma metilxantina, portanto pode ser benéfica observar a ingestão de café, chá e chocolate quando se estiver a tomar esta medicação contra a asma (Villela, 2004).

Algumas pessoas preferem tomar um ou dois comprimidos em vez de inalar a medicação várias vezes diariamente. Os medicamentos de acção prolongada oferecem ao paciente a facilidade de necessitarem de se lembrarem de tomá-los com menos frequência. Doses de libertação gradual proporcionam uma cobertura mais equilibrada durante as 24 horas e acentuam os efeitos dos corticosteróides para protecção nocturna, ajudando a proporcionar um sono ininterrupto. Idealmente, os comprimidos de libertação controlada ou retardada distribuem a teofilina continuamente na corrente sanguínea até a próxima dose (Villela, 2004).

Alguns benefícios da teofilina, como as preparações de libertação retardada ou gradual, também representam desvantagens. O ritmo da medicação libertada na corrente sanguínea

varia muito bem como a absorção, conforme o indivíduo. O tipo de alimento consumido e o horário têm impacto sobre a absorção da teofilina, o que dificulta o controlo das doses. O aspecto favorável é a possibilidade de escolha de dosagens suficientes para satisfazer a maioria dos pacientes. O negativo é que isto pode significar mais tentativas e erros para encontrar a opção certa (Villela, 2004).

Outra desvantagem da teofilina envolve o número e gravidade dos efeitos colaterais. Geralmente a quantidade de medicação administrada depende do peso do paciente (Villela, 2004).

Os efeitos colaterais a esperar são as náuseas, vômitos, dor epigástrica e cólicas abdominais. Estes sintomas podem ocorrer como resultado da irritação gástrica causada por aumento de secreção de ácido estimulada por estes medicamentos. Se surgir irritação gástrica, os medicamentos devem ser administrados com alimentos ou leite (Clayton et al, 2002).

Os medicamentos que aumentam os efeitos tóxicos são: a cimetidina, eritromicina, troleandomicina, diltiazem, nifedipina, verapamil, tiabendazol, vacina da influenza, propanolol e alopurinol. Devem monitorizar-se o aumento da gravidade de efeitos secundários como nervosismo, agitação, náuseas, taquicardia e arritmias. O tabaco e a marijuana reduzem os efeitos devidos á xantina. Os derivados da xantina podem aumentar a excreção renal do carbonato de lítio. Os derivados da xantina e os bloqueadores beta adrenérgicos (propanolol, timolol, nadolol, atenolol) podem ter acções antagonistas mútuas (Clayton et al, 2002).

O nível de teofilina no sangue pode ser medido no laboratório e deve ser rigorosamente controlado, visto que uma quantidade muito reduzida desta no sangue proporciona resultados escassos, enquanto que uma quantidade excessiva pode causar convulsões ou uma frequência cardíaca anómala e potencialmente mortal. Quando a teofilina é administrada pela primeira vez a uma pessoa com asma, esta pode sentir uma ligeira ansiedade ou dor de cabeça. Estes efeitos secundários devem desaparecer quando o organismo se adapta ao fármaco. Com doses superiores, pode surgir taquicardia, náuseas ou palpitações. A pessoa também pode manifestar insónia, agitação, vômitos e convulsões (Beers et al, 2008).

Um excesso de teofilina no organismo pode ser perigoso. O organismo metaboliza a teofilina no fígado e portanto qualquer disfunção neste órgão retarda o ritmo de eliminação do

medicamento. Tomar outras medicações, como a cimetidina e certos antibióticos, e ter febre retarda ainda mais a capacidade do organismo de eliminar a teofilina. A consequência é um nível mais elevado da teofilina no sangue e de problemas generalizados no sistema conforme a quantidade do medicamento atinge níveis tóxicos (Villela, 2004).

É necessária cautela ao dar teofilina a crianças. Alguns estudos sugerem que ela causa dificuldades comportamentais e de aprendizagem (Villela, 2004).

#### **2.6.1.4 Anticolinérgicos**

Na actualidade, a atropina e os anticolinérgicos novos, mais eficazes, como o brometo de ipratrópio, continuam a aliviar os distúrbios respiratórios, inclusive a asma. Quando usados na asma, não são medicamentos de primeira linha, mas são complementares dos agonistas beta 2. Os anticolinérgicos actuam sobre nervos diferentes que os agonistas beta2, embora ambos obstruam passagens nervosas para os pulmões, alterando o tónus muscular da parede brônquica. Estimulam receptores específicos do sistema nervoso pulmonar, ou colinérgicos, no nervo vago. Este nervo ramifica-se em músculos lisos responsáveis pela abertura das vias aéreas e glândulas mucosas, responsáveis pelas secreções espessas. O resultado é menor inflamação e músculos brônquicos relaxados. Ao longo do tracto respiratório o fármaco estimula a actividade nervosa em outras células reactivas para diminuir as secreções bucais e pulmonares (Villela, 2004).

A vantagem dos fármacos mais modernos é que eles atingem somente os pulmões. Mostram menos efeitos secundários que os antigos anticolinérgicos, como a atropina, pois menos medicamento é absorvido pela corrente sanguínea. Pesquisas demonstram que os anticolinérgicos diminuem as secreções mucosas e inibem os efeitos negativos dos colinérgicos (Villela, 2004).

Algumas pessoas que tomam esta medicação ficam com a boca e a garganta secas, e têm mais chiadeira. Outra desvantagem é que ela só alivia o broncospasmo iniciado por colinérgicos; não trata a asma induzida por exercício físico ou as asmas alérgicas. Os anticolinérgicos levam mais tempo para fazer efeito que os agonistas beta2, a principal razão para que os últimos sejam os broncodilatadores mais usados contra a asma (Villela, 2004).

O brometo de ipratrópio é utilizado em combinação com os broncodilatadores beta-adrenérgicos em pessoas com asma. A broncodilatação inicial evidencia-se durante os primeiros minutos após a inalação, mas o efeito máximo só se observa após uma a duas horas. A duração de broncodilatação significativa é de 4 a 6 horas com as doses habituais. Como o seu efeito máximo não é observado imediatamente, este medicamento é mais adequado na profilaxia e manutenção do tratamento em episódios agudos de broncospasmo associado a asma (Clayton et al, 2002).

### **2.6.2 Anti-inflamatórios**

Os broncodilatadores funcionam melhor para situações de asma aguda e como pré-tratamento preventivo antes de esforço ou exercício físico, mas os fármacos anti-inflamatórios funcionam no tratamento preventivo da asma (Villela, 2004).

Alguns anti-inflamatórios, contudo, podem levar dias a semanas antes de reduzirem os sintomas. Esta demora desincentiva muitas pessoas portadoras de asma, deixando-as tentadas a interromper a medicação preventiva (Villela, 2004).

Há uma quantidade substancial de evidências a sugerir que mesmo pacientes com sintomas leves ou não óbvios possuem vias aéreas inflamadas, sugerindo que o melhor modo de aliviar os sintomas é acrescentar medicações anti-inflamatórias aos planos de tratamento (Villela, 2004).

Os anti-inflamatórios actuam profundamente nas vias aéreas, onde as inflamações se iniciam. A sua função é bloquear a produção de substâncias das células envolvidas na inflamação, como os mastócitos. A acção reduz ou reverte o inchaço que causa os sintomas da asma. Igualmente importante, é que estas medicações diminuem a sensibilidade das vias, o que previne a ocorrência de inchaço, mantendo-as abertas (Villela, 2004).

Antes do desenvolvimento de novos fármacos, o único anti-inflamatório existente resumia-se aos corticosteróides em comprimidos, como a prednisona, que causavam muitos efeitos colaterais graves. Agora, diversos fármacos anti-inflamatórios são apresentados em forma inalatória, reduzindo muito as reacções negativas. Os quatro principais tipos de anti-

inflamatórios são os corticosteróides (esteróides), os estabilizadores de mastócitos (não esteróides), os anti-histamínicos e os antileucotrienos (Villela, 2004).

### **2.6.2.1 Corticosteróides para via oral**

Quando a pessoa toma corticosteróides contra a asma, a medicação é absorvida pela corrente sanguínea e transportada por todo o sistema até alcançar os pulmões. Uma vez ali, eles evitam que as células causem inchaço nas vias aéreas. A exposição do organismo a quantidades significativas de corticosteróides por períodos prolongados pode afectar outros sistemas orgânicos, como os ossos e a pele, e é por isso que tanto os orais como os injectáveis são fortemente controlados (Villela, 2004).

Os corticosteróides orais são potentes anti-inflamatórios. São fáceis de administrar e oferecem uma reversão incrivelmente rápida dos sintomas nas situações em que a pessoa corre risco de morte. Mesmo que alguns levem algumas horas para surtir efeito, a sua protecção dura mais tempo. Os corticosteróides orais podem ser usados por um breve período para o controlo da asma antes de uma mudança para outros tratamentos a longo prazo com menos efeitos colaterais (Villela, 2004).

Uma das desvantagens dos corticosteróides orais é a série de efeitos colaterais negativos associados com grandes doses durante períodos prolongados. Como penetram na corrente sanguínea e são transportados por todo o organismo, há o potencial dano noutros órgãos. Outros efeitos colaterais do uso prolongado de corticosteróides orais incluem: ossos fracos (osteoporose); crescimento retardado em crianças pequenas; cataratas; fraqueza muscular; hipertensão (Villela, 2004).

### **2.6.2.2 Corticosteróides para via nasal**

Os corticosteróides inalados oferecem um grande avanço no tratamento da asma. Sendo inalados directamente para as vias aéreas, muito menos medicamento é absorvido. Ao invés disto, ele concentra-se na desinflamação das vias respiratórias e na melhoria dos resultados obtidos pelos broncodilatadores (Villela, 2004).

Os corticosteróides inalados ajudam a tratar a asma grave com muito menos efeitos colaterais do que os orais. O uso de corticosteróides inalados por um mês ou mais diminui significativamente a inflamação das vias aéreas. Pesquisas já demonstraram que o fármaco melhora a respiração, diminui a sensibilidade das vias aéreas e resulta em menos sintomas e episódios graves. Uma vez que a asma se tenha estabilizado, os corticosteróides inalados acabam por reduzir a necessidade dos orais (Villela, 2004).

As pessoas que tomam corticosteróides por via inalatória queixam-se da falta de alívio imediato dos sintomas e citam este facto como uma das principais razões para não tomarem o medicamento. O uso prolongado de altas doses pode aumentar a probabilidade do aparecimento dos mesmos sintomas desagradáveis atribuídos à forma em comprimido, embora as doses de corticosteróides inalados precisem ser muito elevadas para que haja risco de efeitos colaterais idênticos ao dos orais (Villela, 2004).

Duas conhecidas reacções adversas são a irritação na garganta e candidíase, uma infecção provocada por um fungo na boca e atrás da garganta. A candidíase pode desenvolver-se se a pessoa estiver a tomar um antibiótico ao mesmo tempo que toma um corticosteróide inalado ou se tem outros problemas de saúde, como diabetes. Para evitar esta situação, enxaguar a boca após cada tratamento inalante. Gargarejar com água morna para eliminar qualquer resquício de medicação da garganta. Não deixar de usar a câmara expansora quando inalar corticosteróides. As câmaras expansoras libertam as partículas do medicamento nos pulmões e não na boca e garganta, onde podem contribuir para o desenvolvimento de candidíase (Villela, 2004).

Os utentes que fazem terapêutica com broncodilatadores por via inalatória devem ser aconselhados a aplicá-los antes do corticosteróide por via inalatória, de forma que a sua penetração aumente na árvore brônquica. Devem esperar alguns minutos antes de inalar o corticosteróide, permitindo desta forma que o broncodilatador relaxe o músculo liso (Clayton et al, 2002).

### **2.6.3 Estabilizadores dos mastócitos**

Os estabilizadores dos mastócitos são medicamentos para longo prazo que reduzem os sintomas dos estágios iniciais e retardados dos acessos de asma. Tudo indica que estabilizam

os mastócitos do tracto respiratório, impedindo que se libertem substâncias como a histamina e os eosinófilos para os tecidos circundantes causando inflamação (Villela, 2004).

Os estabilizadores dos mastócitos provocam poucos efeitos colaterais e são considerados os medicamentos mais seguros contra a asma. Os estabilizadores dos mastócitos são medicamentos preventivos eficazes que podem substituir os corticosteróides e a teofilina, especialmente na asma leve, mas persistente (Villela, 2004).

São tomados 30 minutos antes de esforço ou exercício físico e podem ser úteis na prevenção da asma induzida por exercício físico. Quando tomados regularmente, os estabilizadores dos mastócitos evitam o inchaço das mucosas das vias aéreas em reacção ao ar frio, alergenos e o irritante dióxido de enxofre. Os anti-inflamatórios não esteróides são apresentados em forma doseada, pó inalante e solução para nebulização (Villela, 2004).

Embora os estabilizadores dos mastócitos possam prevenir alguns tipos de asma, oferecem alívio limitado após o início da crise. Precisam de ser tomados quatro vezes por dia para manterem a potência durante todo o período, o que pode ser incómodo. Além disto, o cromoglicato dissódico tem acção lenta. Talvez seja preciso tomar a medicação durante três a seis semanas antes de perceber a melhoria (Villela, 2004).

Algumas pessoas têm determinados efeitos colaterais de menor importância, como tosse seca, irritação na garganta, erupções cutâneas e com menos frequência, náuseas. A maior queixa, contudo, é que o fármaco deixa um gosto desagradável na boca. Embora desconfortáveis, estas queixas são mínimas em comparação com os riscos impostos pela teofilina ou pelos corticosteróides (Villela, 2004).

#### **2.6.4 Anti-histamínicos**

Os anti-histamínicos, ou antagonistas dos receptores H<sub>1</sub>, são agentes químicos que actuam por competição com a histamina libertada durante uma alergia nos receptores H<sub>1</sub>, localizados nas arteríolas, capilares e glândulas secretoras das membranas mucosas. Os anti-histamínicos não evitam a libertação da histamina mas reduzem os sintomas da reacção alérgica desde que a concentração do anti-histamínico exceda a concentração da histamina no receptor. Portanto,

os anti-histamínicos são mais eficazes se forem tomados antes da libertação da histamina ou quando os sintomas começam a aparecer (Clayton et al, 2002).

Os anti-histamínicos são mais eficazes quando tomados regularmente do que apenas quando necessário, durante o período alérgico. Estes medicamentos são mais eficazes se forem tomados antes da exposição ao alérgeno, como, por exemplo, 45 a 60 minutos antes de saídas durante a estação dos pólenes (Clayton et al, 2002).

O efeito colateral mais comum da maioria dos anti-histamínicos é a sedação. A maioria das pessoas adquire tolerância a este efeito adverso com a continuação da terapêutica (Clayton et al, 2002).

Todos os anti-histamínicos têm efeitos anticolinérgicos, particularmente se forem utilizados em doses elevadas. Estes sintomas incluem secura na boca, congestão nasal, visão turva, obstipação e retenção urinária (Clayton et al, 2002).

Os depressores do sistema nervoso central, incluindo indutores do sono, analgésicos, tranquilizantes e álcool, potenciam os efeitos sedativos dos anti-histamínicos. Indivíduos que trabalhem com máquinas, conduzam viaturas, fabriquem medicamentos ou efectuem outras actividades nas quais devam permanecer mentalmente alerta, não devem tomar estes medicamentos enquanto trabalham (Clayton et al, 2002).

#### **2.6.5. Antileucotrienos**

Os leucotrienos são mensageiros químicos produzidos por células inflamatórias que permitem que estas células comuniquem entre si. Há dois tipos de fármacos antileucotrienos: os inibidores da síntese de leucotrienos, que impedem a geração destas células e os antagonistas dos receptores de leucotrienos que impedem estes produtos de emitirem as suas mensagens bloqueando os seus receptores (Villela, 2004).

Quando as células inflamatórias são estimuladas por produtos irritantes, tais como fumo, alérgenos ou vírus, os fosfolípidos da membrana de revestimento epitelial das vias aéreas são destruídos, dando origem a uma série de reacções químicas do ácido araquidónico com libertação de leucotrienos, prostaglandinas, tromboxanos e eicosanóides. Os leucotrienos

produzidos provocam muitos dos sinais e sintomas da asma, tais como broncoconstrição e aumento da permeabilidade vascular que é responsável pelo edema e hipersecreção de muco (Villela, 2004).

Os modificadores dos leucotrienos, como o montelucaste, zafirlucaste e zileuton, são os fármacos mais recentes para o controlo da asma (Beers et al, 2008).

Os fármacos antileucotrienos são potentes e muito eficazes na prevenção da asma causada por exercício. Conseguem prevenir também o desenvolvimento do broncospasmo causado pelo ácido acetilsalicílico e podem ser úteis para formas mais leves de asma (Villela, 2004).

Estes fármacos produzem mais efeitos colaterais graves do que qualquer outro anti-inflamatório, problemas hepáticos reversíveis, dor de cabeça, náuseas (Villela, 2004).

### *Zileuton*

O zileuton é o primeiro inibidor da 5-lipoxigenase a ser introduzido no tratamento da asma. Inibe a enzima 5-lipoxigenase que cataliza a conversão do ácido araquidónico em leucotrienos, reduzindo, desse modo, a formação dos leucotrienos B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, e E<sub>4</sub> (Clayton et al, 2002).

O zileuton é recomendado para o uso em associação com outros medicamentos no tratamento de indivíduos com asma ligeira a moderada, com a finalidade de reduzir a libertação dos leucotrienos que provocam a crise asmática. O NAEPP (National Asthma Education and Prevention Program) recomenda a utilização de antileucotrienos como alternativa aos corticosteróides inalatórios em pequenas doses na asma persistente ligeira. O zileuton não é um broncodilatador nem deve ser utilizado para tratar episódios agudos de asma (Clayton et al, 2002).

O principal resultado terapêutico a esperar do zileuton é a diminuição do número de episódios de sintomas asmáticos agudos (Clayton et al, 2002).

Os efeitos colaterais a esperar são náuseas, dispepsia, cefaleias e dor abdominal. Geralmente, estes sintomas são ligeiros e desaparecem com o continuar da terapêutica. A

sua administração com alimentos ou leite pode ajudar a reduzir o desconforto (Clayton et al, 2002).

O zileuton aumenta a actividade da teofilina e da varfarina (Clayton et al, 2002).

### *Zafirlucaste*

O zafirlucaste é o primeiro antagonista dos receptores dos leucotrienos a ser introduzido no tratamento da asma. Trata-se de um antagonista, selectivo e competitivo, dos receptores cisteinil-leucotrienos. São estes receptores que os leucotrienos D4 e E4 estimulam para desencadear os sintomas da asma (Clayton et al, 2002).

O zafirlucaste é indicado para ser utilizado em conjunto com outros medicamentos na profilaxia do tratamento de longa duração da asma. Demonstrou reduzir, quer na fase precoce, quer na fase tardia, a broncoconstrição, a hiperreactividade brônquica, os sintomas asmáticos diurnos e os despertares nocturnos e reduzir o uso de agonistas beta-adrenérgicos. O NAEPP recomenda o uso de leucotrienos como alternativa aos corticosteróides na asma ligeira persistente (Clayton et al, 2002).

O zafirlucaste não é um broncodilatador nem deve ser usado para tratar episódios agudos de asma. No entanto, o tratamento com este medicamento pode ser mantido durante as agudizações da asma, devendo o seu uso ser continuado tanto nos períodos de exacerbações, como nos assintomáticos (Clayton et al, 2002).

Os efeitos colaterais a esperar são cefaleias e náuseas. Geralmente, estes sintomas são ligeiros e desaparecem com o continuar da terapêutica. A sua administração com alimentos ou leite pode ajudar a reduzir o desconforto (Clayton et al, 2002).

O zafirlucaste aumenta a actividade da teofilina e da varfarina (Clayton et al, 2002).

### *Montelukaste*

O montelukaste é um receptor antagonista, selectivo e competitivo, dos receptores dos cisteinil-leucotrienos. É este receptor que os leucotrienos D4 estimulam para desencadear os sintomas de asma (Clayton et al, 2002).

O montelucaste foi aprovado para ser utilizado em conjunto com outros medicamentos na profilaxia do tratamento de longa duração da asma. Demonstrou reduzir, quer na fase precoce, quer na fase tardia, a broncoconstrição, a hiperreactividade brônquica, os sintomas asmáticos diurnos e os despertares nocturnos e reduzir o uso de agonistas beta-adrenérgicos. O NAEPP recomenda o uso de leucotrienos como alternativa aos corticosteróides na asma ligeira persistente (Clayton et al, 2002).

Os efeitos colaterais a esperar são cefaleias, náuseas e dispepsia. Geralmente, estes sintomas são ligeiros e desaparecem com o continuar da terapêutica. A sua administração com alimentos ou leite pode ajudar a reduzir o desconforto (Clayton et al, 2002).

## 2.7 Prevenção dos ataques

A asma é uma doença crónica que não pode ser prevenida nem curada. No entanto, os ataques individuais com frequência podem ser evitados. As crises de asma podem ser evitadas quando se identificam e evitam os factores desencadeantes (Beers et al, 2008).

As pessoas asmáticas devem evitar o fumo de tabaco. Frequentemente, os ataques provocados pelo exercício podem ser evitados, com a tomada antecipada de um fármaco. Quando o pó e os alergenos são o problema, tanto os filtros como os aparelhos de ar condicionado, ou outros tipos de barreiras (como protectores para os colchões) reduzem a quantidade de partículas procedentes dos ácaros do pó, o que pode ser de grande ajuda. Nas pessoas em que a asma é estimulada por alergias, a insensibilidade cutânea pode ajudar a evitar as crises (Beers et al, 2008).

Algumas pessoas que têm asma podem desenvolver uma sensibilidade à aspirina ou a outros fármacos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs). Se for o caso, estes devem ser evitados. Os fármacos que bloqueiam os efeitos benéficos dos agonistas beta-adrenérgicos tendem a piorar a asma (Beers et al, 2008).

Para evitar os ataques, a maioria das pessoas com asma toma alguns fármacos, tais como corticosteróides orais ou de inalação, modificadores dos leucotrienos, agonistas beta-adrenérgicos de acção prolongada, teofilina, anti-histamínicos ou cromonas. As acções de prevenção são individuais e devem estar de acordo com a frequência e estímulos que desencadeiam ataques (Beers et al, 2008).

Está a ser desenvolvido um novo tratamento para a asma, baseado na utilização de um anticorpo especial (administrado por via intravenosa ou implantado mesmo sob a pele), cuja acção consiste na união á imunoglobulina E, bloqueando a sua adesão aos mastócitos. Ao evitar que a imunoglobulina E adira aos mastócitos, estes não poderão libertar as substâncias que causam a asma alérgica (Beers et al, 2008).

**II. PARTE**

## 1. Dispositivos utilizados no tratamento da Asma

Há mais de quatro mil anos já se inalava fumos da combustão de raízes e folhas de anticolinérgicos naturais com fins medicinais. Esta modalidade de tratamento foi introduzida na Europa no início do século XIX, após o retorno de navegadores de viagens da Índia, e rapidamente se tornou popular. A via inalatória consolidou-se como a principal via de administração de medicamentos em doenças obstrutivas há menos de 50 anos, coincidindo com o surgimento dos inaladores pressurizados em 1956. Através do inalador pressurizado, múltiplas doses de medicação podem estar contidas num recipiente metálico pressurizado e por cada accionamento do dispositivo este disponibiliza sempre a mesma quantidade de fármaco. A pulverização lançada do inalador pressurizado contém uma grande percentagem de partículas de tamanho respirável desejado (Lopéz et al, 2002).

Nas últimas duas décadas houve grandes avanços na eficiência de administração de medicamentos por via inalatória, principalmente com o surgimento das câmaras expansoras, inaladores de pó seco e mais recentemente dos inaladores pressurizados com um propelente que não prejudica a camada de ozono (Fanta et al, 2007).

Podem ser administradas por via inalatória quantidades muito mais pequenas de fármaco do que por via oral (quarenta vezes menor), actuando mais rapidamente no local de acção, com menos efeitos adversos e, relativamente aos broncodilatadores, com resultados mais potentes. A via inalatória evita problemas relacionados com o metabolismo gastrintestinal, interacções com alimentos e medicamentos (Almeida et al, 2001).

O desafio dos fabricantes de fármacos e dispositivos de administração consistem em encontrar meios para conseguir medicações com partículas de tamanho próprio para aplicar nas vias aéreas. Se forem partículas demasiado grandes e pesadas, as gotículas existentes na medicação depositam-se na boca e garganta, em vez de se dirigirem para as vias aéreas. Se as partículas forem demasiado pequenas e leves, são transportadas para os pulmões e são expelidas rapidamente, não se depositando nas paredes dos brônquios. O tamanho óptimo das partículas denomina-se de “partículas respiráveis” com um diâmetro compreendido entre 1-5  $\mu\text{m}$ . Outros factores que influenciam a produção de dispositivos destinados a libertar a medicação nos brônquios incluem a velocidade com que o aerossol é lançado do dispositivo e o impacto da evaporação na água nas gotículas do aerossol. Apenas aproximadamente 10 a 15% da medicação libertada pelos dispositivos de inalação alcança a superfície das vias aéreas, mesmo com uma óptima coordenação por parte do paciente (Almeida et al, 2001).

Um determinado dispositivo que deposita mais fármaco nas vias aéreas não é necessariamente melhor do que outro que deposita menos. A percentagem de deposição de partículas respiráveis é mais importante do que a deposição total dos mesmos (Fanta et al, 2007).

Existe uma barreira principal entre a medicação libertada do dispositivo de inalação e a medicação depositada nas vias aéreas, devido a falhas na técnica de inalação. A lei de Murphy baseia-se na capacidade do ser humano coordenar o inalador pressurizado e outros dispositivos de inalação. Enquanto que deglutir comprimidos ou líquidos é uma habilidade adquirida quase universalmente numa idade jovem, inalar medicamentos pode ser um processo complicado e pouco conhecido o que implica uma coordenação “mão-pulmão” relativamente sofisticada e treinada (López et al, 2002).

## 1.2 Vantagens da forma farmacêutica aerossol

Algumas características de aerossóis farmacêuticos que podem ser consideradas vantajosas sobre outros tipos de formas farmacêuticas são as seguintes:

- Rapidez no início da acção (Villa Jato, 2001);
- Eliminação do efeito de primeira passagem hepática (Villa Jato, 2001);
- Eliminação da degradação a nível hepático (Villa Jato, 2001);
- Uma porção de medicamento pode ser facilmente removida da embalagem sem contaminação ou exposição do material remanescente (Villa Jato, 2001);
- Diminuição da dose terapêutica, o que reduz a possibilidade de que se produzam efeitos secundários (Villa Jato, 2001);
- Em virtude da sua característica hermética, a embalagem do aerossol protege as substâncias activas que são instáveis frente ao oxigénio atmosférico e à humidade. Sendo opaca, a embalagem usual do aerossol também protege os fármacos contra a acção da luz. Esta protecção persiste durante o uso e o tempo de vida útil do produto (Allen et al, 2007);
- Possibilidade de utilizar esta via como alternativa se o paciente recebe outro medicamento com o qual possa produzir-se interacções (Villa Jato, 2001);
- Por meio do uso de uma formulação e válvula adequadas, a forma física e o tamanho da partícula do produto emitido, como, por exemplo, na obtenção de uma fina dispersão de um aerossol para inalação. Por meio do uso de válvulas doseadoras, a dose do medicamento pode ser controlada (Allen et al, 2007);
- A aplicação de aerossol é um processo limpo, requerendo pouca ou nenhuma limpeza pelo usuário (Allen et al, 2007).

Os aerossóis pressurizados constituem uma forma de doseamento muito cómoda e fácil de usar, além de que não necessitam duma manipulação prévia no uso da mesma, por parte do paciente (Villa Jato, 2001).

### 1.3 Inaladores Pressurizados Doseáveis

O inalador pressurizado é o dispositivo mais utilizado pelos doentes asmáticos apesar de muitos pacientes relatarem algum medo de viciar e de causar problemas cardíacos. O fármaco fica armazenado num reservatório sob alta pressão (a pressão no interior do reservatório é quatro vezes superior do que o da atmosfera), normalmente composta por um gás. Através de uma utilização correcta, apenas 10% do fármaco fica nos pulmões, ficando 80% retido na orofaringe sendo absorvida posteriormente pelo tracto gastrointestinal. Esta absorção irá provocar alguns efeitos adversos locais e sistémicos, principalmente quando se utilizam corticosteróides. A técnica requer uma coordenação por parte do doente, podendo dificultar o uso correcto (Mesquita et al, 2003).

O inalador pressurizado, quando utilizado com boa técnica ou com câmara expansora, tem eficácia igual aos nebulizadores, apesar da administração de doses reduzidas. No caso de o utilizador ser uma criança, é aconselhado o uso do inalador pressurizado com câmara expansora ou com máscara facial de forma a facilitar e aumentar a eficácia do dispositivo. O inalador pressurizado pode ser difícil de utilizar, no entanto pode ser utilizado em doentes com ventilação mecânica, desde que se utilize a câmara expansora acoplada ao ventilador (Mesquita et al, 2003).



Figura 1. Inalador Pressurizado Doseável

Os pacientes que têm asma há muitos anos apreciarão geralmente a oportunidade de rever a técnica inalatória com um profissional de saúde. Este terá a oportunidade de visualizar erros na técnica, como por exemplo, fracasso ao retirar a tampa do dispositivo ou até dificuldade de accionar o dispositivo (Borgstram et al, 2002).

O objectivo do ensino da técnica apropriada de inalação com inaladores pressurizados, pode ser simplificada. Os passos essenciais são três: accionar o inalador no momento em que se inicia a inspiração; manter uma respiração lenta e profunda; sustentar a respiração durante 10-15 segundos antes da exalação. Cada passo tem a sua base lógica. A regulação do tempo de accionamento no início da inspiração coloca o medicamento à disposição para ser transportado nas vias respiratórias com a corrente de ar inalado. Accionar o inalador demasiado tarde, depois do início da inalação, não permite que o ar esteja suficientemente disponível para transportar o fármaco para os pulmões. Quando se accionar o dispositivo demasiado cedo, a maior parte do fármaco fica retida na boca e garganta em vez de ser transportado para os pulmões. Uma respiração lenta e profunda permite a distribuição do fármaco ao longo dos milhares de alvéolos existentes nos pulmões. Pelo contrário, uma respiração rápida e curta determina que a maior parte do fármaco se deposite na traqueia, limitando a sua utilidade. Finalmente, o facto de sustentar a respiração por alguns momentos antes da exalação permite que o fármaco que foi transportado para os pulmões tenha tempo para se dirigir para as paredes brônquicas em vez de ser expelido rapidamente (Barreto et al, 2000).

Aconselha-se a expirar o ar todo e depois iniciar a inspiração lentamente. Este passo pode originar tosse e broncostricção porque o paciente ao executar este passo pode atrapalhar-se. (Barreto et al, 2000).

Existe controvérsia entre a técnica de inalação com a boca fechada e com a boca aberta. Os defensores da técnica de inalação com a boca aberta defendem que existe mais tempo de pulverização que reduz a velocidade da entrada do medicamento nas vias aéreas e mais tempo para a evaporação de água, deixando mais partículas de tamanho respirável. Os defensores da técnica de boca fechada, defendem que se pode garantir que a medicação fique na boca. A técnica de boca fechada é a mais utilizada nos inaladores de pó seco. Quanto à eficácia, a diferença entre as duas técnicas é pequena e por isso a escolha entre ambas é deixada a preferências individuais (Marianela, 2001).

Mesmo o paciente que aprendeu a técnica apropriadamente, precisará provavelmente ser supervisionado pelo profissional de saúde. Alguns pacientes serão simplesmente incapazes de dominar o uso apropriado do inalador incluindo os muito jovens, indivíduos idosos e artríticos e outros com falta de habilidades motoras. Nestas circunstâncias, a inalação deve ser feita com a ajuda de uma câmara expansora (Marianela, 2001).

Outros aspectos da tecnologia do inalador que devem ser aprofundadas são: “creaming”, “priming” e “tail-off”. O “creaming” refere-se à tendência que os componentes das suspensões têm em separar-se quando estas são deixadas em repouso por um período de muitas horas ou dias. Os pacientes são encorajados a agitar o dispositivo pressurizado antes do seu uso para que o fármaco e o propulsor se misturem de modo a obter uma suspensão homogénea, assegurando uma dose consistente de fármaco. Uma agitação rápida de 2-3 segundos é suficiente. Do mesmo modo, após a não utilização durante um dia ou mais, a primeira pulverização libertada do inalador pressurizado contém menos fármaco que as pulverizações subsequentes. Alguns profissionais estimulam os seus pacientes a rejeitar a primeira dose antes de inalar a medicação (Dolovich, 2002).

Na primeira vez que o inalador é usado recomenda-se a rejeição das duas primeiras pulverizações, uma vez que a concentração de fármaco é reduzida (“priming”). Esta consequência é pouco significativa e não justifica o desperdício de múltiplas doses de fármaco (Dolovich, 2002).

Finalmente o “tail-off” refere-se à redução progressiva de fármaco pulverizado á medida que o dispositivo esvazia. Depois do número indicado de doses, a concentração de fármaco em cada pulverização diminui para zero embora alguma neblina continue a ser libertada durante os accionamentos. A rapidez com que ocorre o “tail-off” varia gradualmente entre diferentes dispositivos mas o princípio é o mesmo que é o de não continuar a usar o inalador depois de esgotado o número de doses. Estes três fenómenos não se aplicam a inaladores de pó seco (Dolovich, 2002).

Vários estudos demonstram que mais de metade dos adultos não utilizam os inaladores pressurizados com uma técnica correcta. A maior dificuldade é a sincronização entre o disparo do aerossol e o início de inspiração lenta e profunda, especialmente em crianças, idosos e durante os episódios de dispneia. Muitos pacientes cometem erros graves que comprometem acentuadamente a deposição pulmonar como não agitar o dispositivo (perda de 36% da dose de aerossol), inspirar pelo nariz, inspirar após accionamento, não inspirar profundamente e não fazer pausa pós-inspiratória. A técnica inalatória inadequada implica um agravamento do controle da asma e necessidade de aumento da dose dos medicamentos (Fanta et al, 2007).

### 1.3.1. Inaladores pressurizados accionados pela respiração

Outra aproximação à melhoria da coordenação do paciente com inaladores pressurizados seria construir um dispositivo que liberta a medicação só quando o paciente começa a inspirar. Se a regulação do tempo de accionamento do inalador poder ser ligada á inalação do paciente, uma fonte principal de erros com o uso de inaladores pressurizados pode ser eliminada, tais como, o accionamento do inalador depois de começar a inspirar e a pulverização voltar para o dispositivo ou durante a exalação. Fabricantes criaram com sucesso um dispositivo, inalador pressurizado accionado pela respiração, denominado Autohaler. Desenharam-no para ser usado como broncodilatador de acção rápida, como o pirbuterol (Maxair®). O pirbuterol é muito semelhante ao albuterol no seu mecanismo de acção, duração de acção e efeitos adversos. O pirbuterol está disponível agora só na forma de Maxair® Autohaler; e o Autohaler é projectado para ser usado só com o Maxair®. Outro inalador pressurizado não se ajustará ao Autohaler (O'Callaghan et al, 2000).



Figura 2. Inalador Pressurizado (Autohaler QVAR®)

O Autohaler conserva a forma geral de um inalador pressurizado, mas o recipiente metálico é guardado num recipiente de plástico. O Autohaler possui uma alavanca colorida no topo do portador de plástico na posição vertical. Para activar o Autohaler, é necessário levantar a pequena alavanca de plástico na posição vertical. O dispositivo fica preparado para libertar a medicação quando se detecta o fluxo inspiratório no bucal. O sistema de detecção é uma pequena peça de plástico que existe dentro do bucal que é puxado para cima quando cada um

começa a inalar, com os lábios selados no bucal. Quando a peça abre, o dispositivo imediatamente “dispara” automaticamente lançando a sua pulverização. O accionamento é acompanhado por um click audível (O’Callaghan et al, 2000).

Depois de cada pulverização, a alavanca colorida em cima do portador de plástico tem de ser devolvida à posição inicial (paralela com o topo do dispositivo). Quando se quer preparar para outra inalação, levantar a alavanca para a posição vertical, selar os lábios em volta do bucal e começar a inalar. Os pacientes têm de ser lembrados para continuar uma respiração lenta e constante depois de o fármaco ser libertado. Para accionar o dispositivo, a inalação deve iniciar-se com força suficiente para puxar a peça de plástico que existe dentro do bucal. A força adequada é gerada por uma inalação com a velocidade de 30 L/min, um fluxo inspiratório que na maior parte das circunstâncias é prontamente realizado. Contudo, uma criança ou adulto idoso podem não conseguir o accionamento do dispositivo (O’Callaghan et al, 2000).

### **1.3.2 Inaladores pressurizados HFA**

O propulsor usado para preparar inaladores pressurizados tradicionais é o clorofluorocarboneto (CFCs), semelhante aos CFCs que por muitos anos foram usados nas unidades de refrigeração, ar condicionado. No início dos anos 80, os cientistas descobriram que os CFCs lançados na atmosfera são a causa principal da depleção da camada de ozono na estratosfera. O “buraco de ozono” provoca o aumento da exposição de radiação ultravioleta ao nível da terra e tem implicações potenciais nos riscos para a saúde (O’Callaghan, 2002).

As alternativas ao uso dos CFCs, foi a criação dos inaladores de pó seco e o desenvolvimento de um propelente alternativo para os inaladores pressurizados que não interajam quimicamente com a camada de ozono. O gás HFA é inerte, não tóxico, não acumula na estratosfera, tem rápida absorção e eliminação pulmonar, é eficaz e seguro para uso de aerossóis medicinais. Este propelente encontra-se disponível actualmente e denomina-se de HFA (hidrofluoroalcano). Actualmente estão disponíveis os seguintes medicamentos que utilizam HFA: broncodilatadores como o albuterol (Ventolin® HFA e ProAir® HFA) e ipatrópio (Atrovent® HFA), e os corticosteróides inalados, fluticasona (Flovent® HFA) e beclometasona (QVAR®) (O’Callaghan, 2002).

O ensino do uso de inaladores pressurizados com HFA é praticamente idêntico ao dos inaladores pressurizados com CFCs, tanto no modo de utilização como também em poderem

acoplar uma câmara expansora. As diferenças que existem entre os dois dispositivos são as seguintes: libertação de dose mais consistente e com menor probabilidade de variação no final do uso do dispositivo (“tail-off”). Além disso, a força necessária para o disparo do aerossol é menor, a duração da pulverização é mais longa e sua temperatura é mais alta (5° C) do que o CFCs (- 20° C). Comparando com o inalador pressurizado tradicional, os pacientes sentirão uma sensação diferente na pulverização, já que esta é menos fria quando entra na garganta. Apesar desta modificação na sensação, a medicação é entregue eficazmente. O “priming” continua a ser necessário em inaladores pressurizados com HFA. O inalador beclometasona-HFA é o único entre os inaladores pressurizados HFA que contém o fármaco em solução e não em suspensão. O fenómeno “creaming”, consiste em que se o dispositivo estiver posicionado na vertical, o tamanho da partícula é pequeno e uniforme, otimizando a entrega da medicação nas vias respiratórias especialmente nos brônquios pequenos e periféricos (Bisgaard et al, 2002).

## 1.4 Câmaras Expansoras

As câmaras expansoras baseiam-se num conceito simples, embora o seu desenho possa ser aerodinamicamente bastante complicado. A ideia é criar uma câmara na qual a pulverização lançada do inalador pressurizado possa ser mantida como aerossol durante alguns segundos antes da inalação. Primeiro, juntar a câmara expansora ao inalador, depois activar o inalador pressurizado e inalar a medicação pelo lado oposto do inalador pressurizado. A câmara expansora (os modelos tradicionais incluem o Aerochamber®, Optichamber® e o Vortex®) contém uma válvula unidireccional para prevenir a fuga de medicação, excepto durante a inalação do paciente, e a diluição da medicação durante a exalação (a respiração exalada é solta da boquilha no ar circundante sem introduzir na câmara) (Bisgaard et al, 2002).



Figura 3. Câmaras Expansoras (Aerochamber®)



Figura 4. Câmara Expansora (Optichamber®)

O uso da câmara expansora com máscara revolucionou a libertação de medicação em crianças jovens. Ela permite a libertação da medicação com inaladores pressurizados em crianças demasiado jovens para usar um bucal ou que consigam manter a respiração tempo suficiente para activar o inalador (inalador de pó seco). Com a respiração normal, uma criança jovem

pode esvaziar a medicação da câmara depois de aproximadamente seis respirações. O uso de um inalador pressurizado com câmara expansora e máscara estende a variedade de medicações administradas em crianças jovens (Dubus, 2001).

Isto não significa que o uso de câmaras expansoras com máscara em crianças jovens seja fácil. Os pais e os profissionais de saúde necessitam de muito treino e prática (Dubus, 2001).

Ainda mais dois pontos adicionais sobre a libertação de medicação em que se usa uma câmara expansora. Primeiro, os tamanhos de máscara disponíveis, já que são geralmente vendidos em tamanhos grandes, pequenos e médios. Os fabricantes de máscaras disponibilizam moldes de máscaras para melhor se adaptar a cada criança, à medida que a criança necessita de um maior tamanho. Na idade dos 5-6 anos, a criança pode fazer a transição para o bucal. Em segundo lugar, os pacientes adultos devem enxaguar a boca da criança bem como o rosto principalmente depois de ter inalado um corticosteróide. Uma das preocupações com a aplicação repetitiva de um corticosteróide potente na pele é a atrofia dermatológica. Esta complicação é prevenida simplesmente enxaguando e limpando as superfícies da pele por baixo da área da máscara depois da inalação de um corticosteróide (Mesquita et al, 2003).

Embora tenhamos acentuado o uso de câmaras expansoras na libertação da medicação em crianças, também observamos a sua utilidade em adolescentes e adultos. Eles oferecem dois benefícios principais: libertação da medicação melhorada nas vias respiratórias e redução da deposição da medicação na orofaringe. Naqueles que não podem dominar a coordenação apropriada do inalador pressurizado, muitas vezes superam os impedimentos da inalação eficaz do fármaco acoplando uma câmara expansora. Não é de admirar, porque primeiro em vez da medicação ser libertada fortemente na boca quando lançada do inalador pressurizado é capturada na câmara e retirada da câmara na velocidade de inalação do paciente. A dificuldade da coordenação entre o accionamento do inalador e o começo da inalação é eliminado. A inspiração do paciente pode ser atrasada por 2 segundos depois do fármaco ter sido pulverizado para dentro da câmara. Durante aquele tempo a maior parte da medicação permanece disponível para uma inalação calma (Mesquita et al, 2003).

Excepto em circunstâncias especiais, as crianças mais velhas e os adultos usarão o bucal e não uma máscara. Eles devem ser ensinados a esvaziar a câmara com uma ou duas respirações profundas (e não com a respiração normal). Como observado anteriormente, uma inalação lenta e constante maximiza a libertação do fármaco nos brônquios. Algumas câmaras possuem um alerta sonoro que emite um som durante uma inalação rápida. É como que um aviso de

que a inalação foi demasiadamente rápida, se o paciente tiver uma respiração apropriadamente lenta não há alerta sonoro (López et al, 2002).

A segunda vantagem principal do uso duma câmara expansora com um inalador pressurizado é a redução da quantidade de fármaco depositado na boca e garganta, uma vantagem que tem significado quando se usa um corticosteróide inalado. Quando se utiliza um inalador pressurizado, a deposição orofaríngea é de aproximadamente 75% e diminui para 10% com o uso da câmara expansora. As partículas maiores e mais pesadas contidas na pulverização do inalador pressurizado depositam-se na câmara e não na orofaringe, as partículas mais leves e mais pequenas (respiráveis) continuam nos pulmões atingindo os tubos brônquicos. Menos corticosteróide depositado na orofaringe significa menos risco de candidíase oral e menos fármaco disponível para ser engolido e absorvido através do estômago para a circulação sanguínea e distribuído sistemicamente. Reduzindo a absorção sistémica, as câmaras expansoras reduzem as preocupações com os efeitos adversos potenciais a longo prazo dos corticosteróides inalados (López et al, 2002).

Existe uma inconveniência relativamente ao desconforto social quando o paciente usa uma câmara expansora. Não subestimar o embaraço que o paciente pode sentir quando utiliza o inalador pressurizado em público. Este desconforto só será ampliado pelo uso da câmara expansora acoplada ao inalador. Uma coisa é transportar um inalador pressurizado no bolso, outra coisa é transportar uma câmara expansora doseadora para todo o lado. Um paciente com uma boa técnica inalatória não necessitará do uso de uma câmara expansora (Almeida et al, 2001).

Para muitos dos pacientes adultos, este dilema é facilmente resolvido. Pedir para usar a câmara expansora em casa ou no local de trabalho mas o inalador deve estar sempre com eles para usar sempre que necessário. Outros pacientes, que não podem usar efectivamente o seu inalador pressurizado sem a câmara expansora, terão de transportar a câmara expansora sempre com eles (Almeida et al, 2001).

De facto, é desejável um volume grande da câmara e os dispositivos com válvulas unidireccionais para dirigir a exalação. Algumas câmaras com válvulas são feitas de polímero metálico ou anti-estático e não de plástico. Diferentemente das câmaras expansoras de plástico, estas câmaras são anti-electrostáticas e não deixam a medicação aderir á câmara. A superfície anti-aderente está destinada a maximizar a disponibilidade da medicação para a inalação nas vias respiratórias. Pode reduzir-se a adesão electrostática, que ocorre nas câmaras

expansoras de plástico convencionais, revestindo internamente com uma camada fina de líquido detergente ou enchendo a câmara de múltiplas doses de medicação, mas nenhuma destas práticas é amplamente utilizada (Dubus, 2001).

É necessário ensinar aos pacientes que não podem carregar múltiplas doses de medicação na câmara expansora antes da inalação. Para a entrega de medicação eficaz cada pulverização do inalador pressurizado adquire-se na sua própria inalação da câmara (o que chega ao paciente é o que está na câmara e não no inalador). Por outro lado, é perfeitamente normal usar uma câmara expansora para diferentes inaladores pressurizados. As câmaras expansoras podem ser limpas, lavando com água e sabão, enxaguadas e secas ao ar. As câmaras expansoras doseadoras podem ser periodicamente desmontadas para uma limpeza mais completa. As válvulas unidireccionais devem permanecer flexíveis e funcionais durante um ano ou mais (Dubus, 2001).

### 1.5. Inaladores de pó seco

O desenvolvimento de sistemas de libertação de medicação inalada sem o uso de propulsores CFCs, tomou um segundo caminho, além do desenvolvimento duma alternativa. Trata-se do uso de um propelente amigo do ozono. Outras indústrias farmacêuticas puseram as suas medicações inaladas à disposição em forma de um pó ultrafino que é lançado não como uma pulverização, mas como um aerossol criado pela força da inalação do paciente que inala o pó do dispositivo (Bisgaard et al, 2002).

Os inaladores de pó seco são mais fáceis de usar que os inaladores pressurizados por não precisarem de coordenação entre o accionamento e a inspiração. O seu uso é crescente devido à técnica de uso simplificada, extinção dos inaladores pressurizados que utilizam propelente CFC e a sua boa relação de custo e benefício. Os inaladores de pó seco não são iguais e variam em relação à resistência ao fluxo inspiratório, ao número de doses e marcador de dose (Fanta et al, 2007).

O primeiro inalador de pó seco chama-se Intal Spinihaler, usado para libertar o cromoglicato dissódico (estabilizador dos mastócitos). Nos Estados Unidos, o Spinihaler foi substituído por outro sistema de libertação, ou pelo inalador pressurizado ou por uma solução de nebulização (Bisgaard et al, 2002).

O Intal Spinihaler pôs a medicação à disposição em cápsulas de gelatina. As cápsulas são colocadas num recipiente, em que por cima existe uma hélice pequena de plástico. Depois de perfurar buracos na cápsula de gelatina, o paciente põe a ponta do dispositivo entre os lábios e inspira. À medida que inspira, ouve a hélice a rodar indicando o esvaziamento da cápsula. Aqueles que se lembram do Spinihaler, relatam que o pó é bastante irritante. Alguns grânulos ficavam retidos na boca e os pacientes eram aconselhados a interromper o uso da medicação durante as crises asmáticas para que não se agravasse o broncospasma causado pela hipersensibilidade das vias respiratórias (Bisgaard et al, 2002).

Menciona-se este primeiro dispositivo de pó seco não somente pelo interesse histórico, mas também para acentuar que os mais novos inaladores de pó seco superaram algumas destas desvantagens iniciais. O pó muito fino utilizado em formulações modernas não é irritante, não deixa nenhum resíduo visível na faringe, e não há necessidade de interromper o seu uso durante as crises asmáticas (Bisgaard et al, 2002).

Neste momento existem vários dispositivos de pó seco patenteados. A capacidade de ensinar aos pacientes o uso apropriado dos dispositivos é inestimável na realização da eficácia terapêutica (O'Callaghan, 2002).

Uma característica que distingue alguns desses dispositivos de pó seco é o facto de uns serem unidose e outros multidose. O modelo de dose única é semelhante ao Intal Spinihaler. Cada dose está contida dentro de uma cápsula de gelatina que é removida do blister e colocado, no dispositivo. O desenho dos dispositivos multidose contém múltiplas doses dentro do inalador e incorporam um mecanismo para colocar a dose exacta á disposição da medicação para cada uso. Os Diskus, Turbuhaler, e Twisthaler utilizam o desenho de multidose (O'Callaghan, 2002).

Nos inaladores de pó seco, a medicação é libertada com a força de uma inalação, ao contrário do que acontece em inaladores pressurizados que não têm que conciliar a regulação do tempo da libertação da medicação com o início da inalação. As câmaras expansoras não podem ser utilizadas em inaladores de pó seco. A deposição de partículas na orofaringe permanece elevada apesar do tamanho das partículas micronizados ( $< 5\mu\text{m}$  de diâmetro). Os pacientes devem ser aconselhados a enxaguar a sua boca com água depois do uso do dispositivo principalmente se for um corticosteróide inalado (tal como ocorre nos inaladores pressurizados) (Dolovich, 2002).

Uma dúvida que surge relativamente ao uso de inaladores de pó seco é se as crianças jovens ou os pacientes com obstrução severa da corrente de ar terão força suficiente de inalação para criar um aerossol a partir do reservatório de medicação. O fluxo inspiratório mínimo varia de um dispositivo para outro, mas em geral é muito pouco, na ordem de 30-60 L/min. Em geral, as crianças com idade superior a 4 anos podem gerar o fluxo inspiratório adequado para usar inaladores de pó seco (Dolovich, 2002).

Actualmente, não há nenhum inalador de pó seco disponível nos Estados Unidos para libertar um broncodilatador beta-agonista de alívio rápido como o albuterol (Fanta et al, 2007).

### *Diskus*

O inalador de pó seco, Diskus (Accuhaler), é usado para libertar a medicação para prevenção, como a combinação salmeterol-fluticasona. Ele tem características muito favoráveis: possui um contador de doses; possui um desenho multidose; tem um contador de doses que indica o

número de doses deixadas no dispositivo; e funciona bem tanto com fluxo inspiratório baixo como alto. Os números de doses passam a vermelho quando cinco ou menos doses são deixadas, presumivelmente como uma lembrança que o reenchimento será necessário (Marianela, 2001).

Um dos maiores atractivos do Diskus, segundo os pacientes, é a presença do marcador de dose que permite certificar que o medicamento foi libertado e saber quantas doses ainda restam. O marcador de dose facilita o controlo da adesão pelo paciente, familiares e profissionais de saúde (Fanta et al, 2007).



Figura 5. Inalador de pó seco (*Serevent® Diskus*)

A cobertura exterior do diskus roda para expor o bucal que é oval sob a forma de “boca de peixe”. O paciente posiciona os seus lábios no bucal, respira profundamente e de seguida sustem a respiração. Soprar para o orifício deve ser evitado, uma vez que pode dispersar a medicação para o ar. O paciente tem de inspirar e não de expirar quando o dispositivo é colocado na boca. Uma inspiração é suficiente para esvaziar a medicação. A organização interna do dispositivo é tal que cada dose da medicação é contida dentro de um blister disposto em círculo, libertando um blister de cada vez. O avanço da alavanca abre o seguinte blister, enquanto as doses restantes são guardadas e protegidas da exposição á humidade (Marianela, 2001).

### *Turbohaler*

O Turbohaler foi o primeiro inalador de pó seco introduzido nos Estados Unidos (em 1998). É também um dispositivo de multidose, cada novo turbohaler contém 200 doses de medicação

de budesonido (Pulmicort®). Para pacientes que usam só uma ou duas inalações por dia, um dispositivo durará meses (Barreto et al, 2000).

Considerado por muitos como inalador de pó seco padrão pela sua eficácia, além da preparação de dose e técnica de uso simplificada. Pode depositar o dobro de medicamento nos pulmões em relação aos inaladores pressurizados, desde que, o paciente consiga gerar fluxo inspiratório superior a 60 L/min. A maioria das crianças com menos de cinco 5 anos, não consegue utilizar o turbóhaler adequadamente pela dificuldade em gerar um fluxo inspiratório mínimo, de 30 L/m, e aproximadamente 30% dos adultos com obstrução grave das vias aéreas não consegue gerar fluxos altos, de 60 L/min (Fanta et al, 2007).

Um dos maiores inconvenientes do turbóhaler para uso de budesonide é a dúvida se a dose foi inalada. Isto deve-se à ausência de efeito imediato, como acontece com qualquer corticosteróide, aliada a falta de gosto, odor e de um marcador unitário de dose. Esse problema, que pode reduzir a adesão do paciente ao tratamento, foi parcialmente reduzido com o novo turbóhaler, para uso de formoterol em combinação com budesonide, que além de ter efeito imediato, pelo efeito do formoterol, tem marcador de dose (cada 10 doses). O turbóhaler encontra-se disponível para o uso de terbutalina, formoterol, budesonide e a associação desta com formoterol (Fanta et al, 2007).



Figura 6. Inalador de pó seco (*Turbóhaler*)

O dispositivo é aproximadamente do tamanho de um grande polegar. Ele tem uma cobertura plástica que serve para guardar o bucal limpo e o recipiente que contém a medicação livre de líquidos ou detritos. A cobertura é retirada rodando no sentido do movimento dos ponteiros do relógio. Uma dose de medicação é posta à disposição rodando a roda castanha no fundo do dispositivo até ao fim (no sentido do movimento dos ponteiros do relógio, aproximadamente  $\frac{1}{4}$  de volta), rodando para trás á esquerda (em sentido inverso ao movimento dos ponteiros do

relógio), voltando á sua posição inicial. Relativamente á posição inicial, é ouvido um click suave, estando a medicação pronta para inalação. O melhor é manter o dispositivo na posição vertical, enquanto se prepara a dose. As doses de Turbohaler não necessitam de subsequente “priming” (Barreto et al, 2000).

Antes da primeira utilização do dispositivo novo é necessário carregar o sistema rodando a base castanha para a direita e depois para a esquerda sem inalar essa dose. O paciente posiciona o Turbohaler na boca, mantendo-o horizontalmente. Cerra os lábios em volta do topo do dispositivo e inala uma respiração profunda e constante, sustendo a respiração por um instante. O budesonido é um corticosteróide e os pacientes devem ser lembrados para enxaguar a sua boca depois de cada utilização (Borgstram et al, 2002).

Às vezes, os pacientes são estimulados a exalar suavemente antes de colocar o dispositivo nos lábios, para uma inalação profunda. A realização deste passo maximiza o tamanho duma respiração disponível para a inalação, que é útil para aqueles que têm uma pequena capacidade pulmonar. Quando se ensina este passo, tem de se aconselhar que os pacientes exalem longe do orifício que existe em cima do Turbohaler, para que o fármaco não se disperse para fora do inalador ou acrescente ao pó humidade da respiração exalada. Do mesmo modo, é aconselhável guardar o Turbohaler longe de zonas muito húmidas como, por exemplo, o quarto de banho onde existe muito vapor (Borgstram et al, 2002).

O pó lançado do turbohaler é difícil de sentir-se, o tamanho de partícula muito pequeno não é sentido, não apresentando gosto para a maior parte das pessoas. Comparando com as medicações dos tempos passados, em que o pó era irritante e deixando resíduos desagradáveis na boca, considerando estas características são vantajosas. Contudo, alguns pacientes sentem-se desorientados, isto é, eles não sabem se de facto a medicação foi libertada. Aqui descreve-se uma solução simples para acalmar as dúvidas dos mais cépticos. O paciente deve colocar no topo do turbohaler um tecido muito fino colorido e apertar. Colocar os lábios por cima do tecido no topo do inalador, e inspirar pelo tecido. Retirar o tecido e verificar se na sua superfície interior (a superfície que toca no topo do turbohaler) se visualiza um pó branco da medicação (Borgstram et al, 2002).

O turbohaler não tem um contador verdadeiro de dose, mas tem realmente um contador qualitativo que avisa quando o dispositivo está quase vazio. Uma vez que a cobertura é retirada, cada um pode ver ao longo da parede de lado do inalador, uma pequena janela de plástico clara. Quando restam apenas 20 doses de medicação, um indicador de plástico

vermelho encherá a metade da janela. Quando o dispositivo está vazio, o indicador de plástico enche a janela inteira. O farmacêutico deve mostrar ao seu paciente este indicador de dose, porque é improvável que alguém mais o faça (Borgstram et al, 2002).

### *Twisthaler*

É o inalador de pó seco mais novo, posto à disposição no verão de 2005, desenvolvido para libertar um corticosteróide inalado que é a mometasona (Asmanex®) (Fanta et al, 2007).



Figura 7. Inalador de pó seco (*Asmanex® Twisthaler*)

A sua forma total e o tamanho são semelhantes ao Turbohaler. É também um inalador de multidose. Contudo, ele tem várias características distintas. A primeira característica a observar é que quando se remove a cobertura plástica, nota-se alguma resistência. O acto de remover por torção a cobertura, prepara a seguinte dose de medicação. Não há roda no fundo para girar. Uma vez que a cobertura foi retirada, a medicação está pronta para ser inalada. Cada um mantém o inalador horizontalmente nos lábios e logo inspira uma respiração forte e profunda, em seguida sustem a respiração. No final, a cobertura é novamente aparafusada no local, ouvindo-se um click. Se uma segunda dose for prescrita, desaparafusa-se novamente a cobertura, pondo outra dose à disposição da inalação (Fanta et al, 2007).

Na base do inalador existe um contador de doses com o número exacto das doses que restam. É visível mesmo quando a cobertura está colocada. Torcer a cobertura promove o contador de dose para o número seguinte. Outra característica nova consiste em que quando o inalador está vazio, um mecanismo de encerramento é activado, o que previne que a cobertura seja

retirada. O dispositivo fica trancado e fechado. Como a mometasona é um corticosteróide, os pacientes devem enxaguar a boca depois do seu uso (Fanta et al, 2007).

### *Aerolizer*

Como o aerolizer é um inalador de pó seco de dose única, nenhum contador de dose é necessário. Cada dose de formoterol (Foradil® Aerolizer), é contida dentro de uma cápsula de gelatina. As cápsulas vêm seladas dentro de um blister metálico de alumínio, seis cápsulas por tira. O primeiro passo na utilização do aerolizer, é retirar a cápsula de formoterol do blister. De facto, este passo pode necessitar de alguma manipulação motora perfeita (Mesquita et al, 2003).



Figura 8. Inalador de pó seco (*Foradil® Aerolizer*)

O aerolizer tem uma cobertura azul que é facilmente retirável bastando apenas puxar para ela sair. O dispositivo apresenta-se como um tubo longo, oco, em cima de uma base rectangular. Na base temos uma forma rectangular na qual se coloca a cápsula. Para expor, faça girar a porção do tubo longe da base. Uma flecha gravada em relevo na porção do tubo de plástico, ajuda a indicar a direcção em que deve torcê-lo para abrir. Ele abre cerca de 180°. Assim está pronto para colocar a cápsula dentro da base do aerolizer. A cápsula não entra no tubo oco acima da base, e definitivamente não deve ser engolida. Devolva a porção do tubo até à sua posição original, cobrindo a cápsula e fechando o dispositivo. Depois é o passo de que os pacientes devem lembrar-se que é furar a cápsula (para permitir que o pó passe) apertando em

conjunto as asas azuis de ambos os lados da base. Ouve-se um click quando a cápsula é furada. Aperta-se o dispositivo só uma vez para cada cápsula (Mesquita et al, 2003).

O fármaco está então pronto para usar. Mantenha o aerolizer horizontalmente, feche os lábios em volta do fim da porção do tubo e inspire uma respiração profunda e forte e de seguida mantenha a respiração. Cada um que inala, pode ouvir a cápsula que chocalha no seu interior, e pode ser capaz de apreciar um gosto leve da medicação (Mesquita et al, 2003).

Normalmente, uma respiração profunda é suficiente para esvaziar o pó da cápsula. Os pacientes podem verificar se conseguiram mesmo esvaziar o pó da cápsula. Eles abrem a porção do tubo para expor a cápsula no seu interior e abrem a cápsula separando as duas metades. Se o pó permanecer na cápsula, eles não estão a obter uma dose completa em apenas uma inalação. Podem precisar de duas respirações profundas para conseguir toda a medicação da cápsula (López et al, 2002).

O sistema de dose única tem vantagens e desvantagens em comparação com os inaladores de pó seco multidose. Uma vantagem é a capacidade de examinar cápsulas individuais depois do uso para assegurar que toda a medicação foi inalada. Uma desvantagem, é o trabalho extra necessário para preparar cada dose. É necessário segurar tanto o inalador como o blister e carregar o inalador com uma cápsula de cada vez que se utiliza (López et al, 2002).

## 1.6. Nebulizadores

À primeira vista, o uso de nebulizadores para transformar a medicação da forma líquida numa névoa de aerossol de inalação parecia ser o modo ideal para libertar medicações para inalar. O nebulizador elimina erros potenciais na técnica implicada em inaladores de pó seco e inaladores pressurizados. A medicação pode ser inalada com uma respiração lenta e relaxada. Tudo o que se pede é que o paciente inspire e expire confortavelmente, enquanto a neblina está a ser gerada pelo sistema nebulizador. É fácil para o paciente e para o educador ver quando a neblina está a ser gerada. Os pacientes não têm de se lembrar quando inalar, quando exalar, quando manter o fármaco na boca e quando não se deve respirar no dispositivo. Muitos pacientes pedem para dominar o uso apropriado tanto de um inalador pressurizado como um inalador de pó seco, sendo isto desnecessário utilizando o nebulizador. Quase nenhum ensino é necessário, além de aconselhar a ter uma respiração normal mantendo o bucal entre os lábios ou uma máscara (Almeida et al, 2001).

Existem também outras vantagens. Um nebulizador pode ser usado para libertar várias medicações diferentes e as medicações podem ser combinadas (a medicação de resgate de albuterol, pode ser misturada com a medicação controladora de budesonido). É possível variar a dose administrada variando a quantidade de líquido que é colocada no recipiente do nebulizador ou usando só uma porção de um tratamento nebulizador (Almeida et al, 2001).

Apesar destas características vantajosas, os sistemas de nebulização estão distantes do ideal. Em primeiro lugar, o nebulizador exige muito tempo. A duração do tratamento depende do sistema de nebulização e do volume de fármaco a ser nebulizado, mas em média demora 5-10 minutos antes de gerar uma neblina indicando o início do tratamento. Em comparação com um ou dois segundos que são necessários com os inaladores pressurizados e inaladores de pó seco. Este tempo de espera (5-10 minutos) pode ser agonizante, se se tenta administrar a medicação a uma criança agitada ou quando se tem pressa para ir trabalhar. Por outro lado, a libertação da medicação é altamente ineficiente com os nebulizadores actualmente disponíveis. A maior parte da dose de fármaco colocada no recipiente do nebulizador instala-se no interior do equipamento e uma parte dele é perdida no ar durante a exalação. Na maior parte dos exemplos, só 10-15% da dose inicial são depositados nas vias respiratórias. Outra desvantagem é a falta de portabilidade. Os dispositivos disponíveis mais pequenos accionados por pilhas são caros. Os mais usados são os sistemas eléctricos ligados á corrente que

apresentam o tamanho de uma torradeira, não sendo obviamente ajustado para ser transportado no bolso (Almeida et al, 2001).

Há dois tipos de nebulizadores. Um deles chama-se “jet nebulizer”. Ele é o tipo de dispositivo provavelmente mais familiar, se se teve um tratamento de asma no hospital ou internamento. No hospital, o fluxo de gás necessário para converter um líquido num aerossol, vem tipicamente do ar pressurizado ou fontes de oxigénio das paredes, estando acoplados a medidores de fluxo de ar. Pode-se ajustar o fluxo de gás usando reguladores. Para usar em casa, a fonte de fluxo de gás é um compressor de ar, que é um componente que precisa de electricidade para funcionar. Diferentes compressores aéreos gerarão diferentes fluxos de ar, fazendo com que haja variação na quantidade de fármaco disponível de aparelho para aparelho. Este dispositivo é mais barato do que o nebulizador ultrassónico (Dolovich, 2002).

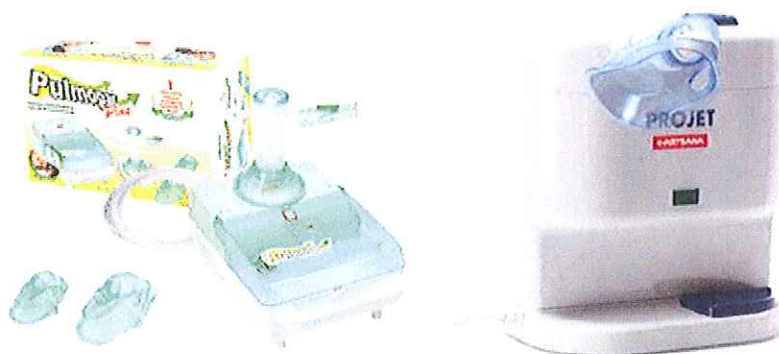


Figura 9. Nebulizador a jacto e ultrassónico

Um dos maiores problemas dos nebulizadores a jacto é falta de calibração dos fluxómetros, compressores e recipientes de nebulização, inclusive dentro dos hospitais, ocasionando a produção de aerossóis maiores do que o desejado e menor deposição pulmonar. Além disso, muitas marcas de compressores eléctricos domiciliários e de recipientes de nebulização são ineficientes. Outras dificuldades são o custo de aquisição do aparelho, a necessidade de energia eléctrica e alto consumo desta para pacientes que realizam mais do que três nebulizações por dia (Fanta et al, 2007).

Os nebulizadores a jacto necessitam de manutenção e limpeza periódicas para evitar contaminação e obstrução dos orifícios de produção do aerossol. (Fanta et al, 2007).

Existe outro nebulizador que é o ultrassónico. A aerosolização do fármaco líquido é gerada pela vibração de um cristal eléctrico. Não é necessário nenhum tubo para conduzir a corrente

de ar para o recipiente do nebulizador. O nebulizador ultrassónico gera mais partículas de tamanho maior, e são menos ajustáveis para a administração de medicação sob a forma de suspensão, como o budesonido (Pulmicort®). Por outro lado, eles encurtam significativamente o tempo necessário para a administração de uma dose de fármaco, podem ser pequenos e leves e podem funcionar com pilhas e ser ajustados com adaptadores de automóvel (Dolovich, 2002).

Assim como as câmaras expansoras, os nebulizadores podem ser ajustados com máscaras ou bucais, adaptando-os para o uso em crianças com menos de 4-5 anos de idade. Alguns modelos possuem um cotovelo adaptável que ajuda a manter o recipiente do nebulizador direito enquanto se posiciona a máscara facial na criança. É necessário um elástico relativamente apertado na máscara para otimizar a libertação da medicação. Com uma máscara, é provável as crianças chorarem. Os estudos indicam que a libertação da medicação nas vias aéreas, se torna precária quando as crianças estão a chorar. Os educadores devem adoptar às vezes um método de compromisso para administrar os broncodilatadores nebulizados a crianças jovens pelo método “blow-by”. O fármaco é libertado da máscara ou do tubo na direcção do nariz ou boca da criança. A criança pode ficar mais feliz, mas a quantidade de fármaco inalado diminui drasticamente. A técnica de “blow-by” é inaceitável para um corticosteróide inalado, como o budesonido, por causa da libertação aumentada de medicação nos olhos e pele facial (Fanta et al, 2007).

Uma vez que os nebulizadores são muito susceptíveis à humidade, tornam-se um reservatório potencial de contaminação e crescimento bacteriano. A acumulação de detritos também afectará a produção do aerossol no nebulizador. Consequentemente, eles devem ser limpos regularmente com sabão e água e periodicamente esterilizados (embebidos durante trinta minutos numa solução que é uma parte de vinagre e três partes de água morna). Muitos modelos podem ser lavados na máquina de lavar a louça, não se deve lavar a tubulação. O tempo de vida funcional dum recipiente nebulizador é aproximadamente 3 meses, embora se garanta que alguns modelos tenham uma produção estável durante pelo menos seis meses (nebulizador a jato) (Fanta et al, 2007).

Dos fármacos susceptíveis de nebulização, apenas o albuterol (Xoponex®) é exclusivamente disponível como uma formulação líquida, e é provável que o levalbuterol seja aprovado em inalador pressurizado. Por outras palavras, para todas as medicações na asma é possível escolher o modo como eles são dispensados, entre o inalador pressurizado ou entre o inalador

de pó seco e não por nebulização (o inalador de pó seco budesonido não pode ser adaptado em crianças muito jovens, mas as preparações corticosteróides inaladas alternativas podem ser administradas através do inalador pressurizado com câmara expansora e máscara) (Fanta et al, 2007).

A escolha de um nebulizador é uma preferência pessoal, é uma decisão conjunta entre o paciente e o profissional de saúde. É apenas uma questão de escolher o sistema que parece mais simples de usar para uma dada pessoa, com determinado estilo de vida, mais económico e aquele que garanta maior efectividade. A experiência diz que os broncodilatadores de acção curta nebulizados são muitas vezes desejáveis em terapia de resgate em ataques asmáticos severos, especialmente entre pacientes que necessitaram cuidado de emergência em múltiplas ocasiões do passado. A medicação de nebulização também pode ser ajustada ao educador de crianças jovens que em conjunto não conseguem manusear os inaladores pressurizados com câmaras expansoras. Por fim, ter múltiplas escolhas para a libertação da medicação inalada é uma coisa boa, sem a expectativa de que haverá um método correcto para todos os pacientes (Fanta et al, 2007).

### 1.7. Dispositivos utilizados em pediatria

Os medicamentos inalados podem ser administrados em crianças utilizando-se um nebulizador ou um inalador pressurizado. A medicação libertada por um nebulizador é mais fácil de tomar, uma vez que requer menos esforço por parte da criança. O medicamento é colocado num recipiente do nebulizador que está acoplado a um compressor. O compressor força o ar através do nebulizador onde o medicamento passa do estado líquido a aerossol ou neblina. O tamanho das gotículas que contêm o fármaco no aerossol - quando finalmente é inalado pelo paciente - irá variar conforme a velocidade da saída de gás do compressor, do sistema “baffing” do próprio nebulizador e da interface do paciente, consoante se trate de uma máscara ou boquilha. O objectivo final é produzir e inalar partículas suficientemente pequenas de modo a que elas consigam atingir as vias aéreas, mas suficientemente grandes para que se consigam depositar nas paredes das mesmas após colidirem com estas. O tamanho ideal é aproximadamente 1-5  $\mu\text{m}$  (Almeida et al, 2001).

A neblina pode ser inalada através de uma máscara ou boquilha. Para crianças mais jovens (geralmente, com menos de 2 anos) é recomendada a máscara. Quando a criança é capaz de fechar bem a boca é indicado usar a boquilha. Não é possível prever ou determinar qual a criança que se encontra preparada para usar uma boquilha; o único modo para se ter a certeza é observar a criança a utilizar o dispositivo (Almeida et al, 2001).

#### *Inaladores pressurizados*

Para libertar a medicação dos inaladores recomenda-se uma câmara expansora para crianças de todas as idades. Estas câmaras encontram-se disponíveis com ou sem máscara. As câmaras permitem que haja mais tempo para coordenar o manuseamento do inalador com a necessária respiração lenta e profunda. De notar que este tempo é de apenas alguns segundos. No caso desse tempo ser mais prolongado, as partículas que contêm a medicação começam a coalescer e aderem às paredes da câmara. Alguns fabricantes revestem o interior dos seus produtos com material anti-estático na tentativa de diminuir a quantidade de medicação que é atraída para as paredes (Vortex® e Aerochamber® MAX) (Almeida et al, 2001).

Para as crianças mais jovens incapazes de inalar de uma forma lenta, profunda e sustentada por 5 a 10 segundos recomenda-se o uso de uma máscara confortável acoplada à câmara. A máscara limita a entrada de ar ambiente e maximiza a administração do fármaco, mesmo nos casos de um fluxo inspiratório lento ou baixo (Almeida et al, 2001).

Quando se utiliza o inalador acoplado às máscaras faciais, em vez de uma única inalação profunda, as crianças jovens realizam 6 inspirações normais para cada sopro de medicação disponibilizada na câmara. Considerando o volume de ar que circula em cada inalação, até mesmo as crianças mais jovens conseguem facilmente esvaziar a câmara após 6 inalações (Almeida et al, 2001).

Talvez o maior benefício do uso da câmara com válvula seja a própria válvula unidireccional. Na primeira vez que muitas crianças utilizam estes dispositivos têm a tendência de soprar para a câmara, assegurando que a medicação está disponível para a próxima inalação (Almeida et al, 2001).

Qual será o melhor dispositivo, o inalador pressurizado com câmara expansora ou o nebulizador? De facto, ambos os dispositivos estão longe do ideal. Mesmo com uma técnica perfeita, o inalador com câmara disponibiliza para as vias aéreas apenas cerca de 10% da dose de medicação libertada da boquilha. Por exemplo, uma criança que esteja a chorar durante a administração da medicação através do nebulizador com máscara recebe menos de 5% da dose disponível da medicação. Acrescentando o facto de a máscara não estar ajustada, haverá maior perda da medicação. O nariz é um filtro excelente e remove a maior parte da medicação antes de ela atingir as vias aéreas (Almeida et al, 2001).

Deste modo, o correcto diagnóstico e a selecção correcta da medicação não são suficientes para a melhoria do paciente se este não utilizar correctamente os dispositivos (Almeida et al, 2001).

#### *Inaladores de pó seco*

Os inaladores de pó seco têm vantagens relativamente aos inaladores pressurizados tradicionais. Primeiro, durante a sua produção o tamanho das partículas tem de ser cuidadosamente controlado, de modo a optimizar a fracção que vai ser inalada e depositada nas vias aéreas. Segundo, os inaladores de pó seco são todos accionados pela respiração. Assim que o dispositivo está pronto para ser utilizado, permanece no seu lugar até que o paciente inspire, nenhuma medicação é libertada até que o paciente coloque a sua boca no bucal e comece a inspirar. Em terceiro lugar, todos os dispositivos multidose disponíveis existentes actualmente no mercado indicam o número de doses ainda disponíveis ou indicam que o número de doses está a diminuir (Almeida et al, 2001).

Em geral, os dispositivos de pó seco são mais fáceis de manusear do que os inaladores pressurizados, mas o seu uso necessita de um fluxo inspiratório mínimo de 30-60 L/min, geralmente realizável a partir dos 5-6 anos. Não podem ser utilizados com câmaras expansoras ou máscaras (Almeida et al, 2001).

O uso destes tipos de dispositivos em crianças torna-se difícil uma vez que estas respiram para dentro do dispositivo dispersando a medicação que fica inacessível para a inalação. Consequentemente, um treino apropriado é igualmente importante tanto para os inaladores de pó seco como para os inaladores pressurizados (Almeida et al, 2001).

Alguns dispositivos de treino contêm um alerta sonoro que indica que o fluxo inspiratório não é o mais indicado. É essencial a prática no manuseamento do dispositivo, mesmo utilizando uma técnica correcta e apropriada (Almeida et al, 2001).

A consequência não é somente o desperdício do fármaco, mas também potenciar o risco persistente de uma exacerbação asmática e aumento do escalão na terapia (Almeida et al, 2001).

### 1.8. Eficácia terapêutica dos diferentes sistemas de inalação

O efeito terapêutico que normalmente se pretende com uma pauta inalatória é uma broncodilatação, com uma redução do broncospasmo e um efeito anti-inflamatório sobre a mucosa (Villa Jato, 2001).

A libertação da substância activa directamente nas vias respiratórias supõe vantagens evidentes frente á administração do mesmo medicamento por via oral (Villa Jato, 2001).

Quadro 4. Vantagens da via inalatória

	<b>Oral</b>	<b>Inalado</b>
Dose	Alta	Baixa
Rapidez do início do efeito	Lenta	Rápida
Efeitos colaterais	Muitos	Poucos
Administração	Fácil	Com instruções
Duração do efeito	5-6 horas	5-6 horas
Lugar de acção	Indirecto	Directo

Adaptado de Villa Jato, 2001.

No que se refere aos inconvenientes, é necessário mencionar os problemas fundamentais neste tipo de administração (Villa Jato, 2001):

- A dose inalada nem sempre é evidente para o paciente.
- A inalação pode apresentar problemas de coordenação entre a dispensação da dose e a aspiração do produto por parte do paciente, situação frequente em crianças e idosos.

Os sistemas que mais se utilizam são os doseadores do tipo pressurizado. Contudo, a deposição do produto inalado no pulmão é baixa (10%), e a maior parte é deglutida depois do seu impacto nas vias aéreas superiores (Villa Jato, 2001).

Por outro lado, diversas investigações têm demonstrado que só 50% dos pacientes são capazes de utilizar um sistema pressurizado sem receber instruções adicionais e 80% alcança um grau satisfatório de coordenação depois de uma intensa explicação (Villa Jato, 2001).

O uso de câmaras expansoras conseguiu não só aumentar o depósito de medicamento no pulmão, como também reduzir o impacto na cavidade oral e, por conseguinte, a fracção da dose que vai ser deglutida (Villa Jato, 2001).

Apesar de tudo, os pacientes com obstrução grave do fluxo aéreo manifestam escasso alívio sintomático depois do emprego dos sistemas pressurizados, sendo muito melhor a resposta que se obtém depois da utilização de um nebulizador. Estes sistemas geram um aerossol tipo neblina a partir de uma dissolução concentrada do medicamento, pelo que são muito eficazes, sobretudo em pacientes com um grau de obstrução severo, como é o caso de crianças muito pequenas com crises graves de asma (Villa Jato, 2001).

No que se refere aos inaladores de pó seco, os dispositivos unidose produzem uma resposta adequada sempre que se utilizem de forma correcta. Os dispositivos multidose são fáceis de usar, o que explica o elevado grau de preferência em relação aos sistemas pressurizados ou inaladores de pó seco unidose. Estes sistemas necessitam de uma aprendizagem menor, e até 85% dos pacientes consegue uma técnica inalatória correcta unicamente lendo as instruções. O seu principal inconveniente no que se refere ao paciente é a falta de evidência de que a dose foi administrada correctamente (Villa Jato, 2001).

### **1.9. Administração e uso dos aerossóis farmacêuticos**

O farmacêutico deve instruir o paciente sobre o uso dos aerossóis, em particular na administração oral ou nasal, pois estes são efectivos somente quando utilizados de forma correcta. Para complementar as instruções verbais, deve proporcionar-lhe instruções escritas na embalagem do produto (Allen et al, 2007).

Assim, o farmacêutico deve transmitir verbalmente as instruções quanto ao uso adequado. Usando aerossóis doseadores como modelo, deve demonstrar como o inalador é montado, armazenado e limpo. O paciente deve ser informado se o inalador necessita de agitação antes do uso e de como segurá-lo entre o dedo indicador e o polegar, de modo que o canister seja virado (Allen et al, 2007).

O doente deve ser instruído sobre a coordenação entre a inalação e a actuação do inalador para libertar a dose. Também deve ser orientado para sustentar a respiração por alguns segundos ou o possível, para obter o máximo de benefício do medicamento e então remover o inalador da boca e exalar lentamente através dos lábios (Allen et al, 2007).

Alguns pacientes não conseguem usar inaladores doseadores pressurizados com correcção. Assim, após uma nova prescrição ser dispensada, é aconselhável que o farmacêutico verifique se o paciente está a usar o inalador de maneira certa. Se ele usa de forma incorrecta, o farmacêutico deve recomendar o uso de uma câmara expansora. Tais dispositivos foram originalmente desenvolvidos para pacientes que não consigam coordenar a libertação do medicamento com a inalação. Ao colocar um expansor entre o bucal do inalador e a boca, o paciente pode efectuar a inalação do aerossol separadamente, em até 3 a 5 segundos após a actuação. Outra vantagem da câmara expansora é que a velocidade do aerossol é reduzida e o tamanho da gota é diminuído, pois há tempo para que ocorra a evaporação do propelente. Assim, o uso da câmara expansora também causa menos deposição do medicamento na orofaringe (Allen et al, 2007).

Para assegurar a continuidade da terapia é sensato o farmacêutico compartilhar com o paciente meios para determinar quanto de medicamento é deixado no canister. Isso é importante sobretudo para aqueles que têm doença respiratória e necessidade do seu medicamento num dado momento (Allen et al, 2007).

**III. PARTE**

## **1. Conclusão**

### **1.1. Educação na Asma**

A asma brônquica é uma doença crónica, o que implica uma terapêutica prolongada, sendo assim necessária uma colaboração da parte do doente, para um melhor controlo da mesma. A educação do asmático, associada à terapêutica farmacológica de acordo com os Consensos Internacionais para o Tratamento da Asma Brônquica, tem um papel fundamental na diminuição da morbidade e da mortalidade devidas a esta doença (Freitas, 2003).

Faz parte da educação dar, em linguagem compreensível, informações detalhadas ao doente sobre a natureza da doença, o seu carácter crónico, o papel dos vários factores de agravamento, das infecções respiratórias, do exercício físico e do ambiente. O doente deve compreender que a flutuação dos sintomas, e as agudizações que podem surgir, fazem parte da doença, mas que, com terapêutica adequada aliada ao uso correcto dos inaladores, na maioria dos casos, podem fazer uma vida normal. É, igualmente importante o doente saber distinguir a terapêutica preventiva, que controla os sintomas, daquela que alivia os mesmos. Para além disso, deve saber como usar os inaladores, uma vez que a via inalatória é a forma de administração preferencial na asma (Freitas, 2003).

## 1.2. Asma e GINA (Global Initiative for Asthma)

O tratamento da asma orienta-se em três direcções: prevenir a doença, controlar a sintomatologia e evitar ou reduzir as exacerbações. Para o êxito de qualquer destas etapas é necessária a informação e a colaboração do doente asmático, ou seja, a sua educação (Freitas, 2003).

Os estudos efectuados nas últimas décadas mostraram a dimensão mundial do problema da asma quanto à tendência crescente de incidência e gravidade, o impacto da doença na qualidade de vida pessoal e familiar, os encargos pessoais e sociais e a necessidade de programas de auto-controlo do asmático. Estes factores, aliados à necessidade de futuras investigações da doença, levaram a uma acção internacional de elaboração de um programa mundial para a Asma – *Global Initiative for Asthma* – GINA, com o objectivo de reduzir a prevalência, morbilidade e mortalidade pela asma e melhorar a qualidade de vida e o bem-estar do doente asmático (Freitas, 2003).

No entanto, a situação actual da asma na Europa está longe de corresponder aos objectivos de controlo da doença a longo prazo estabelecido pelo projecto GINA e de seguir as linhas orientadoras de tratamento, como revelam os estudos AIRE (*Asthma Insights and Reality in Europe*). É o maior e mais abrangente estudo até hoje realizado englobando sete países, com o objectivo de avaliar um quadro dos conhecimentos, das atitudes, dos comportamentos e dos resultados do tratamento na população dos doentes com asma (Freitas, 2003).

Em Portugal, num inquérito realizado a 100 asmáticos (Sócios da Associação Portuguesa de Asmáticos), com o objectivo de avaliar o controlo e o impacto da asma nestes doentes (João Fonseca *et al.* 2001) verificou-se que a doença está insuficientemente controlada, muito longe dos objectivos da OMS. Grande parte destes (70%) teve episódios de sintomas de asma e 49% necessitou de visitas médicas urgentes (Freitas, 2003).

Estudos efectuados recentemente sobre a avaliação dos sintomas e estado de espírito, na data de diagnóstico, em 1631 doentes (*National Asthma Compaing 1993/4*), assim como outros que demonstraram o receio da corticoterapia prolongada (*National Asthma Compaing; Asthma Helpine Andit 1998/9*), ou ainda outros estudos que analisam a adesão dos doentes à terapêutica ou ainda à análise efectuada por Price *et al.*, 1999, sobre a subvalorização dos sintomas da asma relatados pelos asmáticos e avaliados pelos profissionais de saúde (*Asthma in Real Life*), além do já referido estudo AIRE, (Robe *et al.*2000), motivaram algumas

recomendações no sentido da melhoria do controlo da asma enquanto doença variável, designadamente, melhor comunicação entre os profissionais de saúde e os doentes; melhor compreensão do doente e não da doença; generalização de planos individuais de tratamento de asma; facilitação do manuseamento de fármacos e inaladores, utilizando regimes terapêuticos em que os doentes manifestaram também como preocupações a falta de controlo pela variabilidade dos sintomas, a vontade de controlar a doença e evitar exacerbações, o medo de não saber o que fazer nas agudizações (Freitas, 2003).

Dáí que, para melhorar o controlo da asma, teremos que privilegiar (Freitas, 2003):

- A comunicação entre os profissionais de saúde e os doentes;
- Os planos de tratamento individuais;
- Os regimes terapêuticos adequados;
- O manuseamento de fármacos e inaladores.

### 1.3. O papel do farmacêutico no uso correcto dos inaladores

Perante as estatísticas apresentadas pela OMS e por estudos nacionais, podemos prever um aumento do número de casos de asma, assim como os casos de asma mal controlada. Torna-se então urgente proceder a abordagens correctas para controlar a morbilidade e evitar a mortalidade. A asma como doença crónica necessita cada vez mais de uma resposta multidisciplinar tanto no tratamento, como no controlo. O farmacêutico, como membro da equipa multidisciplinar, pode fazer a diferença, tanto nos hospitais como nas farmácias comunitárias. Na farmácia comunitária, o farmacêutico faz parte do elo de ligação entre o doente e o médico e tem um papel importante no tratamento e controlo da asma, não só como especialista do medicamento mas também como educador da saúde.

A intervenção farmacêutica no âmbito da farmácia comunitária deve ter os seguintes objectivos:

- Aconselhamento farmacológico;
- Educação do doente para o correcto uso da medicação e dos dispositivos utilizados no tratamento;
- Aconselhamento na terapia não farmacológica e alteração dos estilos de vida;
- Acompanhamento do doente asmático – controlo e identificação de novos casos e de casos não controlados.

Para cumprir estes objectivos, o farmacêutico comunitário deve elaborar protocolos ou adoptar protocolos existentes para acompanhar e lidar com os doentes na sua prática diária. Os protocolos têm como objectivo fornecer ao farmacêutico ferramentas úteis para desenvolver uma intervenção estruturada e sistemática no controlo da asma. Estes documentos devem conter informação sobre os serviços prestados, registo dos resultados obtidos da intervenção e estratégias para alterações dos estilos de vida. Esta abordagem tem como objectivos aumentar o grau de conhecimento dos indivíduos asmáticos sobre a doença e terapias, aumentar o bem-estar do doente, reduzir os efeitos adversos ao medicamento e aumentar o grau de conhecimento dos prestadores de saúde assim como dos membros da família do doente.

Um dos factores preponderantes para o sucesso do tratamento e controlo da asma prende-se com o uso correcto dos vários dispositivos existentes na farmácia.

**IV. PARTE**

## 1. Bibliografia

Allen Jr., Loyd V. *et al*, (2007), "*Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos*", 8ª Edição, Artemed Editora SA, pp. 454-465.

Almeida M. M., Nogueira J. A., Neuparth N., Marta C. S., Pinto P. L., Ribeiro L., Pinto J. R., (2001), "*Técnicas de Administração de terapêutica inalatória em pediatria*", Cadernos Imuno-Alerg Pediatr, pp 36-42.

Barreto C., Pinto P., Froes F., Cravo P., (2000), "*Normas de Terapêutica Inalatória*", Rev Por Pneumol, volume VI nº5, pp. 395-425.

Beers, M., *et al*, (2008), "*Manual Merck*", Editorial Oceano, pp. 331-338.

Bisgaard H., Anhoj J., Wildhaber J., (2002), "*Spacers Devices*", In: Bisgaard H., O'Callaghan C., Smaldone G. C., eds Drug Delivery to the lung, New York Marcel Dekker, volume 162, pp. 389-420.

Borgstrom L., O'Callaghan C., Bisgaard H., Pedersen S., (2002), "*Dry-powder inhalers*", In: Bisgaard H., O'Callaghan C., Smaldone G. C. eds Drug Delivery to the lung, New York Marcel Dekker Inc., volume 162, pp. 421-448.

Clayton, B. *et al*, (2002), "*Fundamentos de farmacologia*", 12ª Edição, Lusociência Edições Técnicas e Científicas Lda, pp. 395-419.

Dolovich M. B., (2002), "*Aerosol delivery devices and airways/lung deposition*", In: Bisgaard H., O'Callaghan C., Smaldone G. C., eds Drug Delivery to the lung, New York Marcel Dekker, volume 162, pp. 169-205.

Dubus J. C., (2001), "*Les chambres d'inhalation dans l'asthme: si simples d'utilisation?*" La presse Médicale, pp. 182-186.

Fanta, C., *et al*, (2007), "*The Asthma educator's handbook*", Mc Graw Hill, EUA, pp. 175-320.

Freitas, M., (2003 Janeiro), "*Asma brônquica na prática clínica*", Lidel – Edições Técnicas Lda, pp. 2-116.

Lopéz J.H.R., Diaz S. N. G., González C. C., Cruz A. A., “*Errores en la técnica de uso de inhaladores de dosis medida en niños y adolescentes asmáticos*”; Revista Alergia México 2002; XLIX (1), pp. 8-10.

Marianela Vaz, (Nov./Dez.2001), “*Terapêutica da asma aguda no ambulatório*”, *Jornal Médico*, nº 19, pp. 38-39.

Mesquita S., Gomes E., Cunha L., Lopes I., (2003), “*Avaliação da técnica inalatória numa população de crianças asmáticas*”, *Cad Imunoalerg Pediatr*, pp. 5-10

O’Callaghan C., Barr P. W., (2000), “*How to choose delivery devices for asthma*”, *Arch Dis Child*, pp. 185-191

O’Callaghan C., (2002), “*Wright P the metered-dose inhaler*”, In: Bisgaard H., O’Callaghan C., Smaldone G. C., eds *Drug delivery to the lung*, New York Marcel Dekker, volume 162, pp. 337-370.

Villa Jato, J., (2001), *Tecnologia Farmacêutica: “Formas Farmacêuticas”*, Volume II nº16, Editorial Síntesis, pp. 278-302.

Villela, M., (2004), “*Guia essencial da asma*”, Anima Editora, pp. 17-147.





















