



# Impacto ambiental dos dispositivos inalatórios nos cuidados respiratórios: uma revisão narrativa

Marilyn Urrutia-Pereira<sup>1</sup>, Herberto José Chong-Neto<sup>2</sup>,  
Tonya A Winders<sup>3</sup>, Dirceu Solé<sup>4</sup>

1. Departamento de Medicina, Universidade Federal do Pampa, Uruguiana (RS) Brasil.
2. Departamento de Pediatria, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.
3. Global Allergy and Airways Patient Platform, Vienna, Austria.
4. Departamento de Pediatria, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 19 julho 2022.

Aprovado: 7 novembro 2022.

## RESUMO

As mudanças climáticas são uma ameaça enorme e presente para a saúde humana. Este artigo visa aprofundar o conhecimento sobre o impacto ambiental dos dispositivos inalatórios na pegada de carbono para pacientes e profissionais de saúde, fornecendo informações que permitem uma melhor escolha do tipo de dispositivo a ser prescrito para o tratamento da asma e da DPOC. Esta revisão narrativa e não sistemática foi realizada por meio de busca nas bases de dados PubMed, Google Acadêmico, SciELO e EMBASE de artigos publicados entre 2017 e 2022, escritos em português ou inglês, utilizando as palavras de busca “*inhalation device*” OR “*environmental*”. A revisão mostrou que o aquecimento global não pode ser abordado com foco em dispositivos inalatórios apenas. No entanto, os dispositivos que utilizamos para tratar doenças respiratórias como asma e DPOC, que são doenças agravadas pelas mudanças climáticas, também estão causando essa mudança. Portanto, profissionais de saúde, organizações de pacientes e indústrias devem assumir a liderança nas políticas de saúde para oferecer alternativas acessíveis aos inaladores contendo hidrofluorcarbono.

**Descritores:** Asma; Doença pulmonar obstrutiva crônica; Saúde ambiental; Nebulizadores e vaporizadores.

## INTRODUÇÃO

As mudanças climáticas são uma ameaça enorme e presente para a saúde humana. Afeta desproporcionalmente os indivíduos mais pobres e vulneráveis, incluindo aqueles com doenças pulmonares pré-existentes. A emissão de gases de efeito estufa (GEE) desempenha um papel significativo na gênese das mudanças climáticas. Ações para minimizá-la devem ser realizadas para proteger as gerações atuais e futuras de seus piores efeitos.<sup>(1)</sup>

Como resultado dessas ações, governos em todo o mundo se comprometeram a realizar mudanças legislativas para reduzir as emissões de GEE.<sup>(2)</sup> Embora a eficácia e a segurança dos tratamentos médicos sejam sempre uma prioridade, o setor de saúde tem contribuído significativamente para o aumento das emissões de GEE. Nos últimos anos, os impactos ambientais decorrentes de todos os aspectos da vida tornaram-se uma condição cada vez mais inevitável, e as terapias inalatórias não são exceção.<sup>(3)</sup>

A asma e a DPOC são as doenças respiratórias crônicas mais comuns e estão entre as principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo.<sup>(4)</sup> Estima-se que haja pelo menos 300 milhões de pacientes com asma e 328 milhões de pacientes com DPOC.<sup>(5)</sup>

A via inalatória é a preferida para o tratamento da asma e da DPOC. Para isso, são utilizados inaladores, que são dispositivos que reduzem a morbidade e mortalidade associadas a ambas as doenças e melhoram significativamente a qualidade de vida dos pacientes.

<sup>(6,7)</sup> Iniciativas globais preconizam a redução gradual de dispositivos inalatórios que utilizam gases fluorados como propelente em inaladores pressurizados dosimetrados (IPD), uma vez que tais dispositivos estão associados a impactos ambientais significativos.<sup>(8)</sup>

Três classes principais de dispositivos de terapia inalatória estão disponíveis para pacientes com asma e DPOC: IPD, inaladores de pó (IP) e inaladores de névoa suave (INS).<sup>(9)</sup> A pegada de carbono desses dispositivos inaladores é distinta, sendo mais intensa com os IDP que com os IP e INS. Isso significa que novas abordagens devem ser consideradas para equilibrar as metas ambientais com a saúde e o bem-estar do paciente, mantendo uma gama diversificada de opções terapêuticas para pacientes e médicos.<sup>(10)</sup>

Este artigo visa aprofundar o conhecimento sobre o impacto ambiental dos dispositivos inalatórios na pegada de carbono para pacientes e profissionais de saúde, fornecendo informações que permitem uma melhor escolha do tipo de dispositivo a ser prescrito no tratamento de pacientes com asma e DPOC, visando reduzir seu impacto ambiental. Também visa informar os formuladores de políticas que desejam reduzir a pegada de carbono nos sistemas de saúde.

## DISPOSITIVOS INALATÓRIOS

### IPD

Até o início da década de 1990, os IPD que continham clorofluorcarbonos (CFC) como propelentes eram a forma

### Endereço para correspondência:

Herberto José Chong-Neto. Rua Padre Camargo, 453, Alto da Glória, CEP 82540-220, Curitiba, PR, Brasil.

Tel.: 55 41 3208-6500. E-mail: h.chong@uol.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

mais comum de se administrar terapia inalatória a pacientes com asma e/ou DPOC. Em 1987, o Protocolo de Montreal,<sup>(11)</sup> que focou em substâncias capazes de destruir a camada de ozônio, recomendou a eliminação progressiva dos CFC, pois além de destruir a camada de ozônio, eles têm o potencial de contribuir para o aquecimento global já extremamente elevado.<sup>(12)</sup> Desde então, novas formas de terapia inalatória foram desenvolvidas para pacientes com asma e/ou DPOC.<sup>(13,14)</sup> No Brasil, como em todos os países que aderiram ao Protocolo de Montreal, utilizamos apenas hidrofluoralcano (HFA) como propelente para IPD.

O potencial de aquecimento global (PAG) dos gases indica quanto aquecimento um gás causa em um determinado período (tipicamente 100 anos) em comparação com o CO<sub>2</sub>, que foi definido como PAG = 1; portanto, todos os outros gases têm valores maiores que esse.<sup>(15,16)</sup>

O CFC costumava ser o propelente dos IPD e, mais recentemente, introduziu-se o HFA. O PAG do HFA é significativamente maior devido à sua composição: HFC-134a e HFC-227ea, cujos PAG são 1.300 e 3.350, respectivamente.<sup>(6)</sup>

Os MDI comumente prescritos para doenças respiratórias crônicas contêm hidrofluorcarbonos (HFC), que são poderosos gases de efeito estufa e causa significativa das mudanças climáticas. HFC em IPD (HFC-134a e HFC-227ea) são 1.000-3.000 vezes mais potentes que o CO<sub>2</sub> e persistem na atmosfera por 14 anos, causando *feedbacks* climáticos. Atualmente, o HFC-152a é um propelente em desenvolvimento que possui um PAG menor quando comparado aos existentes. Seu lançamento está previsto para 2025. No entanto, de acordo com a Emenda de Kigali ao Protocolo de Montreal,<sup>(11)</sup> espera-se que o HFC-134a, HFC-227ea e HFC-152a sejam eliminados entre 2020 e 2050. No entanto, os países são livres para escolher como eliminar esses HFC durante esse período.

Supõe-se que, devido aos altos valores de PAG de HFC-134a e HFC-227ea, o uso de HFC em IPD representou emissões diretas de aproximadamente 18.000 ktCO<sub>2</sub>eq em 2018, representando aproximadamente 0,03% do total de emissões globais de GEE naquele ano.<sup>(17)</sup> Em termos de emissões de CO<sub>2</sub>eq, uma dose única de dois jatos de um IPD com HFC-134a é comparável a emissões de atividades cotidianas, como viajar dois quilômetros em um carro *Seat Ibiza Ecomotive*.<sup>(18,19)</sup>

## IP

Os IP são dispositivos que fornecem medicamentos em pó (ingrediente ativo misturado a excipientes) sem a necessidade de gás propelente. Eles são seguros e eficazes para a maioria dos pacientes, não contêm GEE e são ativados pela inspiração forçada do paciente. Assim, suas avaliações de ciclo de vida são substancialmente inferiores às dos IPD.<sup>(16,20)</sup>

Evidências do mundo real mostram que a administração combinada de corticosteroides inalatórios e β<sub>2</sub>-agonistas de longa duração em dose única diária usando um

IP pode melhorar o controle da asma e a adesão ao tratamento, assim como reduzir a pegada de carbono resultante dos cuidados médicos. Além de simplificar a terapia, melhora o controle da asma e reduz as emissões de GEE. Se nos concentrarmos em pacientes com asma parcialmente controlada ou não controlada, que podem usar grandes quantidades de *short-acting β<sub>2</sub> agonists* (SABA, β<sub>2</sub>-agonistas de curta duração) por meio de um IPD, em vez de priorizar corticoides inalatórios por meio de IP, teremos uma oportunidade de ouro para tornar o tratamento da asma mais eficaz, seguro e ecologicamente correto.<sup>(21)</sup>

Pacientes que mudaram sua terapia de manutenção com IPD para uma terapia de manutenção com IP reduziram a pegada de carbono do inalador em mais da metade, sem perda do controle da asma. A pegada de carbono restante do inalador pode ser reduzida mudando os medicamentos de resgate de IPD para IP ou inaladores alternativos de resgate com menor pegada de carbono, se disponíveis.<sup>(22)</sup>

As emissões de GEE pelo manejo da exacerbação da asma foram mais altas para eventos graves/com risco de vida, seguidas por exacerbações moderadas. O tratamento para reduzir a gravidade e a ocorrência de exacerbações, como uma terapia de controle eficaz e de longo prazo usando IP de baixa emissão, pode ajudar a mitigar essas emissões devido aos cuidados com a asma. Para exacerbações leves, o uso de IP pode eliminar as emissões associadas.<sup>(23)</sup> Além de um menor potencial de aquecimento global, os IP têm benefícios adicionais sobre os IPD em outros domínios e devem ser considerados como terapia de primeira linha quando clinicamente apropriados.<sup>(24)</sup>

## INS

Os INS são pequenos dispositivos portáteis que produzem aerossóis com diâmetro respirável a partir de formulações aquosas. Esses dispositivos de nova geração produzem um aerossol por mecanismos diferentes dos descritos para nebulizadores. Eles consistem na colisão de dois jatos de líquido para produzir um aerossol, em forçar o líquido através de pequenos orifícios com diâmetro de microns, em usar uma malha/placa vibratória ou através de outros novos mecanismos (por exemplo, efeitos eletro-hidrodinâmicos). A eficiência aprimorada e o menor tamanho de partícula do aerossol fornecido por esses dispositivos garantem que o aerossol gerado seja depositado profundamente nos pulmões. Atualmente, os INS são mais caros que os IPD e IP padrão.<sup>(3)</sup>

Nebulizadores também podem ser usados, embora sejam normalmente utilizados em um cenário de emergência ou em casos nos quais os pacientes não podem usar IPD ou IP devido a deficiências físicas ou cognitivas ou em pacientes que correm o risco de ter sintomas/exacerbações graves.<sup>(6)</sup>

É difícil fazer comparações precisas entre estudos sobre a pegada de carbono relacionada ao uso dos inaladores devido às diferentes metodologias

empregadas. No entanto, em geral, todos os IP e INS têm uma pegada de carbono substancialmente menor do que a dos IPD. Outros benefícios ambientais podem vir com o uso de inaladores reutilizáveis e de produtos para tratamento mais longo (por exemplo, opções que durem 90 dias ao invés de 30 dias).

## RECICLAGEM

Atualmente, menos de 1% dos dispositivos inalatórios são reciclados todos os anos. A sua reciclagem tem o potencial de eliminar todas as emissões associadas a seu descarte; no entanto, seria obrigatório reciclar entre 81% e 87% dos dispositivos inaladores atualmente em uso.<sup>(16)</sup> Na prática clínica, essas taxas de reciclagem podem ser muito difíceis de ser alcançadas e exigem investimentos significativos e mudanças comportamentais; no entanto, se os esquemas de reciclagem fossem lançados agora, reduções ocorreriam em curto prazo.<sup>(9)</sup>

A reciclagem de inaladores em locais específicos como farmácias, ao contrário do descarte em aterros, deve possibilitar a reutilização de componentes de plástico ou alumínio e reduzir a emissão de CO<sub>2</sub>.<sup>(21)</sup>

O descarte inadequado de dispositivos IPD com doses não utilizadas é especialmente preocupante, pois além de aumentar a carga de prescrição, os dispositivos em desuso continuam liberando GEE, que persistem na atmosfera por até 50 anos.<sup>(9,17)</sup>

Em uma declaração de posicionamento sobre meio ambiente e saúde pulmonar,<sup>(21)</sup> a *British Thoracic Society* destacou a importância de informar os pacientes sobre como evitar o descarte de inaladores em aterros sanitários com as seguintes recomendações:

- Ampliação dos esquemas de reciclagem e descarte para evitar que os gases propelentes remanescentes sejam lançados na atmosfera e evitar o desperdício de embalagens plásticas, e
- Informações sobre onde os esquemas de reciclagem e descarte estejam disponíveis, incluindo quais grandes redes de farmácias locais ofereceriam o serviço.

## CUIDADOS MÉDICOS

O setor de saúde precisa reduzir as emissões de GEE para ajudar a mitigar as mudanças climáticas.<sup>(25)</sup>

Para tanto, são necessárias alternativas ecológicas comprovadas e medicamente seguras.<sup>(26)</sup> De fato, a medicação escolhida deve ser adequada para cada paciente. A escolha final do dispositivo inalatório deve obedecer a diversos fatores, como a real eficácia das moléculas, fatores relacionados ao uso pelo paciente, custos, preferência do paciente, "costume e prática" do médico, avaliação clínica, educação adequada e programas de avaliação para garantir a técnica correta de uso do inalador.<sup>(21)</sup> A escolha do paciente também pode ser melhorada aumentando-se a difusão de informações disponíveis ao público sobre o impacto ambiental de diferentes produtos inalatórios.<sup>(2,14,27,28)</sup>

Pepper et al.<sup>(29)</sup> alertaram que há evidências de que a exposição em curto prazo ao ozônio pode causar morbidade em indivíduos com asma e sugeriram que exposições a níveis abaixo do padrão atualmente permitido<sup>(30)</sup> podem estar associadas ao aumento do uso de SABA.

Em uma entrevista com prescritores de inaladores, Walpole et al.<sup>(31)</sup> relataram que apenas 9% conversam sobre o impacto ambiental dos inaladores com seus pacientes e apenas 13% sobre o descarte de inaladores. No entanto, 46% dos entrevistados disseram que educariam os pacientes sobre os impactos ambientais dos inaladores.

Embora sejam conhecidas algumas (des)vantagens práticas dos IPD e IP, cabe destacar que<sup>(20)</sup>:

- O efeito de aquecimento global dos IPD é causado principalmente pelo seu uso (95-98%), não pela fabricação dessa classe de dispositivos inalatórios.
- Quantidades desconhecidas de gases propelentes podem permanecer no reservatório após o uso e, em tempo variável, serão liberadas na atmosfera.
- A maioria dos IPD não possui contadores de dose.
- Sem um contador de doses, pode ser difícil saber quantas doses restam no dispositivo.
- O uso inadvertido de IPD vazios pode levar a exacerbações evitáveis ou mesmo a internações hospitalares evitáveis.
- O descarte inadvertido de um IPD que ainda contém medicamento incorreria em custos desnecessários.
- A adesão às instruções quanto ao uso de inaladores pode ser problemática ao se trocar de dispositivo, porque nem todo paciente usa um IPD com o espaçador recomendado.

**Tabela 1.** Medicamentos e dispositivos inalatórios (em unidades) utilizados no tratamento da asma e comercializados no Brasil.

Medicamento/DI	Ano <sup>a</sup>				
	2017	2018	2019	2020	2021
SABA/IPD	6.659.604	8.734.188	8.913.888	9.071.179	7.767.193
LAMA/INS	956.267	1.078.453	1.252.303	1.507.886	1.539.340
IC+LABA/IPD (propelente HFA)	995.709	1.086.145	1.164.031	1.337.000	1.564.198
IC+LABA/IP	7.765.098	7.764.689	8.627.569	9.561.575	10.004.885

Baseado em Walpole et al.<sup>(31)</sup> DI: dispositivo inalador; SABA: *short-acting β2 agonists* (β2-agonistas de curta duração); IPD: inalador dosimetrado pressurizado; LAMA: *long-acting muscarinic antagonists* (antagonistas muscarínicos de longa duração); INS: inalador de névoa suave; CI: corticoide inalatório; LABA: *long-acting β2 agonists* (β2-agonistas de longa duração); HFA: hidrofluoralcano; e IP: inalador de pó. <sup>a</sup>Período entre 1º de julho e 30 de junho do ano seguinte.

- Mudar para um IP pode melhorar a adesão às diretrizes, pois o uso de espaçador não é necessário.
- Alterações sem a educação suficiente do paciente podem resultar em falta de controle da doença, exacerbações e aumento do uso dos serviços de saúde.

## SITUAÇÃO ATUAL

O uso de SABA via IPD representa uma parcela considerável do mercado total de inaladores. Eles são mais baratos que os IP, e seu uso excessivo é comum em vários países. Estudos recentes mostraram que a maioria dos inaladores com SABA para asma foram prescritos para pacientes com probabilidade de uso excessivo ( $\geq 3$  inaladores prescritos por ano).<sup>(32,33)</sup>

No Brasil, a real situação do uso de dispositivos inalatórios não é totalmente conhecida. A Tabela 1 mostra os números de dispositivos comercializados entre 2017 e 2021 de acordo com os agentes terapêuticos e dispositivos. Como podemos ver, houve um aumento nas vendas no período. Vale destacar a queda nas vendas de SABA em 2021,<sup>(34)</sup> ano que coincidiu com o pico da pandemia de COVID-19, quando o isolamento social foi mais efetivo.<sup>(35)</sup>

Um alerta publicado recentemente indicou quanto CO<sub>2</sub> equivalente é liberado (pegada de carbono) pela ativação de dispositivos inalatórios por agente farmacológico<sup>(36)</sup> (Tabela 2).

## TABELAS DE COMPARAÇÃO DA PEGADA DE CARBONO

Dados sobre a real pegada de carbono de inaladores individuais são muito limitados; portanto, as tabelas a

**Tabela 2.** Quantidade de CO<sub>2</sub> equivalente liberado por jato [CO<sub>2</sub>eq/jato (g)] de acordo com o agente farmacológico e dispositivo.

Produto	CO <sub>2</sub> eq/jato (g)
SABA (salbutamol) <sup>a</sup>	60,4
LAMA IP	18,75
LAMA INS	13,0
IC+LABA IP	18,75
IC+LABA IPD	163,5

Baseado em Cabrera et al.<sup>(33)</sup> e IQVIA Brasil.<sup>(34)</sup> SABA: *short-acting  $\beta_2$  agonists* ( $\beta_2$ -agonistas de curta duração); LAMA: *long-acting muscarinic antagonists* (antagonistas muscarínicos de longa duração); IP: inalador de pó seco; INS: inalador de névoa suave; CI: corticoide inalatório; e IPD: inalador dosimetrado pressurizado. <sup>a</sup>Propelente: hidrofluoralcano.

**Tabela 3.** Dispensação de  $\beta_2$  agonistas de curta duração via inalador dosimetrado pressurizado na cidade de Uruguaiiana, Brasil.

Ano <sup>a</sup>	Pacientes assistidos	IPD, n	Jatos, n	CO <sub>2</sub> eq (kg)
2018	848	1.446	289.200	1.746,8
2019	1.313	2.459	491.800	2.970,5
2020	933	2.231	446.200	2.695,0
2021	1.276	2.761	552.200	3.335,3

<sup>a</sup>De 1 de janeiro a 31 de dezembro.

seguir fornecem valores indicativos, não as verdadeiras. A pegada de carbono em comparações estimou que a viagem média de um carro típico (9 milhas terrestres) produz 2.610 gCO<sub>2</sub>eq (ou 290 gCO<sub>2</sub>eq por milha). Os números são baseados nos valores médios de CO<sub>2</sub>eq por inalador estimados pelo PrescQIPP.<sup>(37)</sup> A Agência de Proteção Ambiental dos EUA estimou que, em 2020, o descarte e vazamentos de IPD contendo HFA foram responsáveis por gerar 2,5 milhões de toneladas métricas de CO<sub>2</sub>eq, o equivalente aproximado às emissões de 550.000 veículos de passeio conduzidos em um ano.<sup>(38)</sup> Mais objetivamente, a cidade de Uruguaiiana, na fronteira entre Brasil e Uruguai na região sul do país, possui um programa público de atenção à saúde para pacientes com asma que calculou quantitativamente a dispensação de SABA via IPD em um ano (Tabela 3); portanto, podemos ter uma imagem de tal realidade.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O último relatório do Painel Internacional sobre Mudanças Climáticas<sup>(38)</sup> pediu "ação urgente para manter o aumento da temperatura média global abaixo de 1,5°C", interrompendo a destruição da natureza. No entanto, permanece um incômodo reconhecimento de que a prestação de serviços de saúde tem contribuído para o aquecimento global.<sup>(39)</sup>

O aquecimento global não pode ser abordado concentrando-se apenas em dispositivos inalatórios. No entanto, os medicamentos que usamos para tratar doenças respiratórias como asma e DPOC, que são doenças agravadas pelas mudanças climáticas, também estão causando mudanças climáticas.<sup>(27)</sup>

Do ponto de vista da indústria e do governo, várias empresas farmacêuticas e organizações nacionais de saúde desenvolveram compromissos 'Net Zero' para atingir zero emissões de carbono em suas operações.<sup>(37)</sup> Para empresas que atualmente fabricam IPD contendo HFC, esses podem representar uma proporção substancial de toda a pegada de carbono da empresa.<sup>(3,40-44)</sup> Mais recentemente, números publicados indicam que o uso de IPD responde por 13% e 36%, respectivamente, das emissões totais de carbono da AstraZeneca e da GSK.<sup>(45,46)</sup> As empresas farmacêuticas devem considerar essas questões em seu planejamento estratégico para novos desenvolvimentos em terapia inalatória, como inaladores reutilizáveis ou produtos para tratamento mais longo (por exemplo, opções para 90 dias ao invés para 30 dias),<sup>(47)</sup> para que possam reduzir sua pegada de carbono.<sup>(3)</sup>

Concluindo, enquanto pudermos oferecer um tratamento seguro e eficaz a nossos pacientes, não podemos simplesmente ignorar a agressão ambiental que outros tratamentos podem causar. As organizações profissionais e de pacientes devem assumir a liderança nas políticas de saúde para oferecer alternativas acessíveis aos inaladores que contêm HFA. Seguindo as considerações de eficácia e segurança, dados abrangentes sobre a pegada de carbono das terapias inalatórias permitirão que pacientes e seus cuidadores tomem decisões informadas sobre o tratamento inalatório. As empresas farmacêuticas devem considerar essas questões em seu planejamento estratégico para novos desenvolvimentos em terapia inalatória. Formulários hospitalares e de planos de

saúde também devem considerar os riscos ambientais dos propelentes inalatórios e priorizar as opções que não contenham HFA.

Responder à ameaça das mudanças climáticas exigirá inovação, liderança e uma perspectiva ampla, mas a ação é crucial se quisermos proteger a saúde de nossos pacientes.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Todos os autores participaram da redação e revisão do manuscrito, bem como da aprovação da versão final.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

## REFERÊNCIAS

- Wilkinson AJK, Braggins R, Steinbach I, Smith J. Costs of switching to low global warming potential inhalers. An economic and carbon footprint analysis of NHS prescription data in England. *BMJ Open*. 2019;9(10):e028763. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028763>
- Starup-Hansen J, Dunne H, Sadler J, Jones A, Okorie M. Climate change in healthcare: Exploring the potential role of inhaler prescribing. *Pharmacol Res Perspect*. 2020;8(6):e00675. <https://doi.org/10.1002/prp2.675>
- Woodcock A, Beeh KM, Sagara H, Aumônier S, Addo-Yobo E, Khan J, et al. The environmental impact of inhaled therapy: making informed treatment choices. *Eur Respir J*. 2022;60(1):2102106. <https://doi.org/10.1183/13993003.02106-2021>
- Global Initiative for Asthma (GINA) [homepage on the Internet]. Bethesda: GINA; c2022 [cited 2022 May 1]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Updated 2022). [Adobe Acrobat document, 225p.]. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/05/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-05-03-WMS.pdf>
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [homepage on the Internet]. Bethesda: GOLD [cited 2022 Apr 1]. 2020 Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2022 Report. Available from: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>
- Usmani OS. Choosing the right inhaler for your asthma or COPD patient. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:461-472. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S160365>
- Usmani OS, Scullion J, Keeley D. Our planet or our patients-is the sky the limit for inhaler choice?. *Lancet Respir Med*. 2019;7(1):11-13. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30497-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30497-1)
- Attar-Zadeh D, Lewis H, Orlovic M. Health-care Resource Requirements and Potential Financial Consequences of an Environmentally Driven Switch in Respiratory Inhaler Use in England. *J Health Econ Outcomes Res*. 2021;8(2):46-54. <https://doi.org/10.36469/jheor.2021.26113>
- Pernigotti D, Stonham C, Panigone S, Sandri F, Ferri R, Unal Y, et al. Reducing carbon footprint of inhalers: analysis of climate and clinical implications of different scenarios in five European countries. *BMJ Open Respir Res*. 2021;8(1):e001071. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2021-001071>
- Panigone S, Sandri F, Ferri R, Volpato A, Nudo E, Nicolini G. Environmental impact of inhalers for respiratory diseases: decreasing the carbon footprint while preserving patient-tailored treatment. *BMJ Open Respir Res*. 2020;7(1):e000571. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000571>
- UN Environment Programme [homepage on the Internet]. Nairobi: UN Environment Programme; [cited 2022 Apr 1]. The Montreal Protocol. Available from: <https://www.unep.org/ozonaction/who-we-are/about-montreal-protocol>
- Young PJ, Harper AB, Huntingford C, Paul ND, Morgenstern O, Newman PA, et al. The Montreal Protocol protects the terrestrial carbon sink. *Nature*. 2021;596(7872):384-388. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03737-3>
- Pritchard JN. The Climate is Changing for Metered-Dose Inhalers and Action is Needed. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:3043-3055. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S262141>
- Janson C, Henderson R, Löfdahl M, Hedberg M, Sharma R, Wilkinson AJK. Carbon footprint impact of the choice of inhalers for asthma and COPD. *Thorax*. 2020;75(1):82-84. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-213744>
- Brander M, Davis G. Greenhouse gases, CO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>e, and Carbon: What Do All These Terms Mean? [monograph on the Internet]. Edinburgh: Ecometrica; 2012 [cited 2022 Apr 1]. Available from: <https://ecometrica.com/assets/GHGs-CO2-CO2e-and-Carbon-What-Do-These-Mean-v2.1.pdf>
- Jeswani HK, Azapagic A. Life cycle environmental impacts of inhalers. *J Clean Prod*. 2019;237:117733. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2019.117733>
- The Netherlands. Ministry of Health, Welfare and Sport. National Institute for Public Health and the Environment [homepage on the Internet]. Bilthoven: the Institute [updated 2021 May 27 cited 2022 Apr 1]. The win-win effect of sustainable healthcare: measures and their health effects. Available from: <https://www.rivm.nl/documenten/win-win-effect-of-sustainable-health-care-measures-and-their-health-effects>
- UN Environment Programme [homepage on the Internet]. Nairobi: UN Environment Programme; c2019 [cited 2022 May 1]. Medical and Chemicals Technical Options Committee-2018 Assessment Report. Montreal Protocol on Substances that Deplete the Ozone Layer. [Adobe Acrobat document, 182p.]. Available from: <https://ozone.unep.org/sites/default/files/2019-04/MCTOC-Assessment-Report-2018.pdf>
- Olivier J, Peters JAHW. Trends in global CO<sub>2</sub> and total greenhouse gas emissions: 2020 report [monograph on the Internet]. Bilthoven: PBL Netherlands Environmental Assessment Agency 2020 [cited 2022 May 1]. Available from: [https://scholar.google.com.br/scholar?q=Trends+in+global+CO2+and+total+greenhouse+gas+emissions:+2019+report.&hl=en&as\\_sdt=0&as\\_vis=1&oi=scholar](https://scholar.google.com.br/scholar?q=Trends+in+global+CO2+and+total+greenhouse+gas+emissions:+2019+report.&hl=en&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholar)
- Ten Have P, van Hal P, Wichers I, Kooistra J, Hagedoorn P, Brakema EA, et al. Turning green: the impact of changing to more eco-friendly respiratory healthcare - a carbon and cost analysis of Dutch prescription data. *BMJ Open*. 2022;12(6):e055546. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-055546>
- Centre for Sustainable Healthcare [homepage on the Internet]. Oxford: Centre for Sustainable Healthcare [cited 2022 May 1]. Position statement the environment and lung health 2020. Available from: <https://networks.sustainablehealthcare.org.uk/sites/default/files/media/BTS%20Environment%20and%20Lung%20Health%20Position%20Statement%202020.pdf>
- Woodcock A, Janson C, Rees J, Frith L, Löfdahl M, Moore A, et al. Effects of switching from a metered dose inhaler to a dry powder inhaler on climate emissions and asthma control: post-hoc analysis [published online ahead of print, 2022 Feb 7]. *Thorax*. 2022;thoraxjnl-2021-218088. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-218088>

23. Kponee-Shovein K, Marvel J, Ishikawa R, Choubey A, Kaur H, Thokala P, et al. Carbon footprint and associated costs of asthma exacerbation care among UK adults. *J Med Econ.* 2022;25(1):524-531. <https://doi.org/10.1080/13696998.2022.2063603>
24. Starup-Hansen J, Dunne H, Sadler J, Jones A, Okorie M. Climate change in healthcare: Exploring the potential role of inhaler prescribing. *Pharmacol Res Perspect.* 2020;8(6):e00675. <https://doi.org/10.1002/prp2.675>
25. Wilkinson A, Woodcock A. The environmental impact of inhalers for asthma: A green challenge and a golden opportunity. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(7):3016-3022. <https://doi.org/10.1111/bcp.15135>
26. Plusa T, Badowska-Kozakiewicz A. Can we minimize carbon footprint by using “greener” inhalers and improve clinical outcome at the same time in asthma therapy?. *Pol Merkur Lekarski.* 2021;49(292):252-254.
27. Rabin AS, Harlan EA, Ambinder AJ. Small Devices, Big Problems: Addressing the Global Warming Potential of Metered-Dose Inhalers. *Ann Am Thorac Soc.* 2022;19(7):1090-1092. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202202-131VP>
28. National Institute for Health and Care Excellence [homepage on the Internet]. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; c2020 [cited 2022 Apr 1]. Patient decision aid: Inhalers for asthma. Available from: <https://www.nice.org.uk>
29. Pepper JR, Barrett MA, Su JG, Merchant R, Henderson K, Van Sickle D, et al. Geospatial-temporal analysis of the impact of ozone on asthma rescue inhaler use. *Environ Int.* 2020;136:105331. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105331>
30. World Health Organization (WHO) [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2021 [cited 2022 Mar 1]. WHO global air quality guidelines: particulate matter (PM<sub>2.5</sub> and PM<sub>10</sub>), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789240034228>
31. Walpole SC, Smith K, McElvaney J, Taylor J, Doe S, Tedd H. An investigation into hospital prescribers’ knowledge and confidence to provide high-quality, sustainable respiratory care. *Future Healthc J.* 2021;8(2):e272-e276. <https://doi.org/10.7861/fhj.2020-0251>
32. Nwaru BI, Ekström M, Hasvold P, Wiklund F, Telg G, Janson C. Overuse of short-acting  $\beta_2$ -agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J.* 2020;55(4):1901872. <https://doi.org/10.1183/13993003.01872-2019>
33. Cabrera CS, Nan C, Lindarck N, Beekman MJH, Arnetorp S, van der Valk RJP. SABINA: global programme to evaluate prescriptions and clinical outcomes related to short-acting  $\beta_2$ -agonist use in asthma. *Eur Respir J.* 2020;55(2):1901858. <https://doi.org/10.1183/13993003.01858-2019>
34. IQVIA Brasil [homepage on the Internet]. São Paulo: IQVIA Brasil; [cited 2021 Dec 1]. Medicamentos empregados no tratamento da asma e comercializados no Brasil. Available from: [www.iqvia.com/pt-br/locations/brazil](http://www.iqvia.com/pt-br/locations/brazil)
35. Pereira AB, Basili JOV, Pereira GF, Kalil J, Giavina-Bianchi P, Agondi RC. Comportamento clínico dos pacientes com asma durante a pandemia de COVID-19. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2021;5(1):93-99. <https://doi.org/10.5935/2526-5393.20210015>
36. North & East Devon Formulary and Referral [homepage on the Internet]. Exeter, UK; [cited 2022 Mar 1]. The environmental impact of inhalers. Available from: <https://northeast.devonformularyguidance.nhs.uk/formulary/chapters/3-respiratory/the-environmental-impact-of-inhalers>
37. PrescQIPP [homepage on the Internet]. Leeds, UK: PrescQIPP [cited 2022 Mar 1]. Bulletin 295: Inhaler carbon footprint Available from: <https://www.prescqipp.info/our-resources/bulletins/bulletin-295-inhaler-carbon-footprint/>
38. United States Environmental Protection Agency [homepage on the Internet]. Washington, DC: the Agency [updated 2021 Sep; cited 2022 Mar 1]. Market Characterization of the U.S. Metered-Dose Inhaler Industry. U.S. EPA; 2021. Available from: [https://www.epa.gov/sites/default/files/2021-03/documents/epa-hq-oar-2021-0044-0002\\_attachment\\_1-mdis.pdf](https://www.epa.gov/sites/default/files/2021-03/documents/epa-hq-oar-2021-0044-0002_attachment_1-mdis.pdf)
39. IPCC Sixth Assessment Report [homepage on the Internet]. Geneva: IPCC [cited 2022 Mar 1]. IPCC Report: Climate Change 2022: Impact, Adaptation and Vulnerability. Available from: <https://www.ipcc.ch/report/ar6/wg2/>
40. Carroll WD, Gilchrist FJ, Horne R. Saving our planet one puff at a time. *Lancet Respir Med.* 2022;10(5):e44-e45. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00089-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00089-3)
41. National Health Service (NHS) England [homepage on the Internet]. London: NHS [cited 2022 Mar 1]. Delivering a “Net Zero” National Health Service. Available from: <https://www.england.nhs.uk/greenernhs/wp-content/uploads/sites/51/2020/10/delivering-a-net-zero-national-health-service.pdf>
42. AstraZeneca [homepage on the Internet]. Cambridge, UK: AstraZeneca [updated 2020 Jan 22, cited 2022 Mar 1]. Ambition Zero Carbon. Available from: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/articles/2020/ambition-zero-carbon-2020.html>
43. Novartis [homepage on the Internet]. Basel: Novartis [cited 2022 Mar 1]. Climate. Available from: <https://www.novartis.com/our-company/corporate-responsibility/environmental-sustainability/climate>
44. GlaxoSmithKline (GSK) [homepage on the Internet]. Brentford, UK: GSK [cited 2022 Mar 1]. Environment - our new approach. Available from: <https://www.gsk.com/en-gb/responsibility/environment-our-new-approach/>
45. AstraZeneca [homepage on the Internet]. Cambridge, UK: AstraZeneca [cited 2022 Mar 1]. Sustainability Report 2019. Available from: [https://www.astrazeneca.com/content/dam/az-se/dokument/hallbarhet/AZ\\_Sustainability%20Report%202019\\_10.0.pdf](https://www.astrazeneca.com/content/dam/az-se/dokument/hallbarhet/AZ_Sustainability%20Report%202019_10.0.pdf)
46. GlaxoSmithKline (GSK) [homepage on the Internet]. Brentford, UK: GSK [cited 2022 Mar 1]. Understanding our value chain carbon footprint. Available from: <https://www.gsk.com/media/5906/gsk-value-chain-carbon-footprint-2021.pdf>
47. Hånsel M, Bambach T, Wachtel H. Reduced Environmental Impact of the Reusable RespiMat® Soft Mist™ Inhaler Compared with Pressurised Metered-Dose Inhalers. *Adv Ther.* 2019;36(9):2487-2492. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01028-y>