

Artigo**Dispositivos Inalatórios Broncodilatadores em Terapia Intensiva**
Bronchodilators and Inhalers Devices in ICU*João G. Pantoja¹***Resumo**

A densidade de uso de ventilação mecânica em Terapia Intensiva varia de 10% a 100%, apesar de na média ficar entre 20 – 40% nas Unidades Intensivas Gerais. Uma parcela substancial dos pacientes em ventilação mecânica é formada por pacientes portadores de distúrbios ventilatórios obstrutivos, nos quais o uso de broncodilatadores inalatórios é um dos eixos centrais de tratamento. O objetivo desta classe de medicamentos em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou asma e sob ventilação mecânica seria reduzir a hiperinsuflação dinâmica, a resistência de vias aéreas e o trabalho ventilatório, favorecendo desmame precoce.

Este artigo tem por objetivo atualizar sobre as apresentações dos mais variados broncodilatadores inalatórios bem como as técnicas de uso das medicações em um cenário de alta prevalência de doentes sob ventilação mecânica.

Descritores: ventilação mecânica, broncodilatadores, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma

Abstract

The use of mechanical ventilation in Intensive Care Units ranges from 10% to 100%, although the average stays between 20-40% in the General Intensive Unit. A substantial portion of mechanical ventilation in patients consists of patients with obstructive lung disease, in which the use of inhaled bronchodilators is a central strategy of treatment. The purpose of this therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or asthma on mechanical ventilation is to reduce dynamic hyperinflation, increased airway resistance and excessive respiratory workload, favoring early weaning. This article aims to update on the indications, and techniques of inhaled bronchodilation in a substantial group of patients on mechanical ventilation.

Keywords: mechanical ventilation, bronchodilators, chronic obstructive pulmonary disease, asthma

1. Coordenador de Pneumologia Rede D' Or – São Luiz – Rio de Janeiro - Diretor Médico Corporativo – Rede D' Or – São Luiz

Endereço para correspondência: Rua Figueiredo de Magalhães, 875. Copacabana. Rio de Janeiro, RJ. CEP 22031-011

Email: joao.pantoja@rededor.com.br

Introdução

A Terapia Intensiva, ao contrário de outras áreas hospitalares, é o local aonde existe o agrupamento de leitos capazes de atender a parcela de pacientes com acometimentos orgânicos mais graves, ou com maior potencial de agravamento. A maior disponibilidade de recursos (e pessoal qualificado em sua utilização) como monitorização hemodinâmica e ventilação mecânica (VM), caracteriza estes locais. A densidade de uso de ventilação mecânica em Terapia Intensiva varia desde menos de 10%, em Unidades Coronarianas, até quase a 100%, como nas Unidades Ventilatórias, apesar de na média ficar entre 20 – 40% nas Unidades Intensivas Gerais. Uma parcela substancial dos pacientes em VM é formada por pacientes portadores de distúrbios ventilatórios obstrutivos, nos quais a terapêutica broncodilatadora é um dos eixos centrais de tratamento.⁽¹⁾ O objetivo primário de broncodilatação em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) sob ventilação mecânica seria reduzir a hiperinsuflação dinâmica, a resistência de vias aéreas e o trabalho ventilatório, favorecendo desmame precoce.⁽²⁾

O uso de terapia inalatória em VM é particularmente útil na medida em que permite uso de substâncias ativas diretamente nos locais de ação desejados, vias aéreas ou parênquima pulmonar, com menor dose geral, absorção sistêmica e eventos adversos. A enorme área de superfície pulmonar com sua camada epitelial exposta (cerca de 100m²), fina espessura (cerca de 0,2-0,7 Mm), junto com grande perfusão tecidual, tornam o trato respiratório muito atraente até mesmo para terapias sistêmicas, e apesar deste não ser o foco de nossa discussão neste artigo, excelente revisão recente pode ser consultada.⁽³⁾ Comparado com indivíduos não intubados, a dose média de medicação que alcança o trato respiratório inferior é menor. Estudo de 1985 demonstrou 2,9% da dose nominal de broncodilatadores (BD) foi depositada nas vias aéreas distais em pacientes em VM, comparado com 11,9% em indivíduos não intubados.⁽⁴⁾ Estudos mais modernos avaliaram que com uso de técnicas adequadas, a deposição de aerossóis no trato respiratório inferior é na verdade próximo de 15%.^(5, 6)

Geração de Aerossóis

Aerosol é por definição uma suspensão particulada em um gás carreador, e a deposição destas partículas depende de vários elementos. Os principais poderiam ser resumidos como a formulação da droga, o gerador de partículas, e da técnica de administração:⁽⁷⁾

1) Tamanho da partícula: Segundo o conceito de diâmetro aerodinâmico de massa mediana (do Inglês: "MMAD: Mass Median Aerodynamic Diameter": tamanho da partícula aonde acima e abaixo do qual 50% da massa desta está contido), partículas de tamanho diferentes se depositam em locais distintos das vias aéreas. O diâme-

tro aerodinâmico é tido como fator mais importante que afeta a deposição de aerossol. A figura 1⁽⁸⁾ demonstra que partículas < 5 Mm tem a maior probabilidade de deposição na periferia pulmonar (ultimas 5 a 6 gerações de vias aéreas, e parênquima propriamente dito). A fração de partícula fina (do Inglês: "FPF: Fine Particle Fraction") é expressa na massa absoluta de partículas < 5 Mm. Partículas entre 4 – 5 Mm se depositam primariamente nas vias condutoras brônquicas mais proximais. Os nebulizadores são desenhados para cumprir a função de produzir partículas ao redor de 2 - 4 Mm.⁽⁹⁾

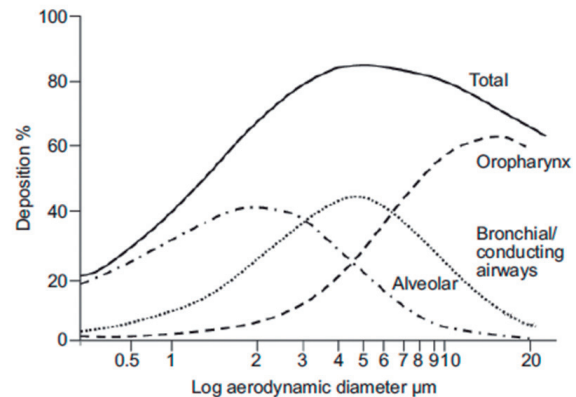


Figura 1. Modelo demonstrando a relação entre o diâmetro aerodinâmico e deposição pulmonar⁽⁸⁾

2) Gerador de Partículas: Dispositivos capaz de gerar aerossóis com alto "FPF" são considerados os mais eficazes na probabilidade de resposta terapêutica. Atualmente a geração de partículas de maior proporção entre 2 – 4 Mm é o objetivo dos dispositivos modernos.⁽¹⁰⁾

- *Dispositivos Nebulizadores a Jato ou Pneumáticos:* Dispositivo que usa gás comprimido / pressurizado para capturar líquido aprisionado em reservatório e torná-lo particulado após projetá-lo em defletor. O desenho do defletor, e o fluxo do gás são fundamentais na determinação do tamanho médio das partículas que deixam o nebulizador. São grandes e trabalhosos para montar e limpar, podendo afetar parâmetros ventilatórios (principalmente em crianças) e requer ajustes para evitar disparos excessivos de alarmes. Encoraja-se uso de adaptadores em "T" ao circuito ventilatório para diminuir frequentes quebra de barreira do sistema, que poderiam servir para aumentar contaminação e subsequente infecção de vias aéreas baixas.⁽¹¹⁾ O nebulizador deste tipo acionado por fonte externa de pressão produz aerossol durante todo o ciclo respiratório, desperdiçando medicação, da mesma forma que modernos dispositivos capazes de sincronização com ciclo respiratório (encontrados em alguns ventiladores) poderiam aperfeiçoá-lo.⁽¹²⁾

- *Nebulizadores Ultrassônicos:* Estes necessitam de fonte de energia (eletricidade ou bateria) para transmitir ondas sônicas, geradas através de vibração em alta

freqüência (> 1 MHz) de cristal piezoelétrico até a superfície do líquido (solução) a ser nebulizado dentro de reservatório. Produzindo uma verdadeira "onda estática" da solução, com desenvolvimento de partículas aerossolizadas a partir da crista. Não existe adição de gás ao circuito do ventilador, portanto não interfere com parâmetros ventilatórios. As características de tamanho de partículas e produção de nebulização medicamentosa são afetadas pela freqüência e amplitude da vibração do cristal.^(13,14) Este tipo de nebulizador produz partículas mais rápido do que aqueles a jato / pneumáticos, mas não podem ser usadas com qualquer medicação, pois como existe um aumento gradual na temperatura (entre 10-15°C) da solução após alguns minutos de uso, aquelas substâncias termolábeis (como peptídeos e proteínas) poderiam ser desnaturadas. São dispositivos mais caros e ineficientes na nebulização de suspensões (antibióticos) e soluções mais viscosas.⁽¹⁵⁾



Figura 2. Dispositivo nebulizador ultrassônico em posição de uso próximo a um componente do circuito ligada na traqueostomia de paciente sob VM.

- *Nebulizador em Malha:* Dispositivo moderno no qual uma malha ou placa (com diversas aberturas) vibratória produzem aerossol. Estes dispositivos se assemelham ao ultrassônico pela necessidade de vibração do elemento piezoelétrico por corrente elétrica, mas não sofrem de hiperaquecimento (sendo capazes de nebulizar antibióticos com segurança). Podem gerar 2 a 4 vezes mais aerossóis do que a nebulização a jato^(12,29,30), podendo ser colocados em linha no circuito ventilatório, e nas versões microprocessadas acopladas a transdutor de pressão, depositar aerossóis num ponto determinado da fase inspiratória aumentando sua eficiência.⁽¹⁶⁾ É tido como o melhor dispositivo para administrar antibióticos por aerossol.

- *Inaladores Pressurizados:* Em uso desde a década de 50, estes dispositivos são bastante atraentes, pela sua simplicidade no uso, baixo custo, e eficácia comprovada utilizando-se técnica apropriada, mesmo em ventilação mecânica.⁽¹⁷⁾ Ideal para uso de broncodilatadores, quando utilizado em VM com espaçador em linha não há necessidade de desconexão do circuito, possibilitan-

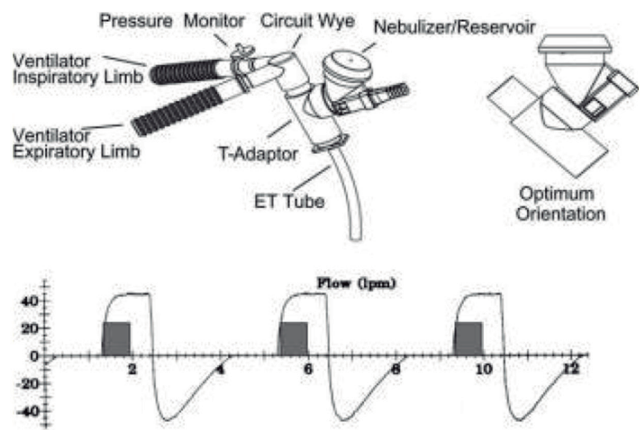


Figura 3. Modelo demonstrando o dispositivo em malha na versão microprocessada (Pulmonary Drug Delivery System, Nektar Therapeutics) e a relação no ciclo ventilatório da dose administrada em ventilação mecânica⁽⁷⁾

do menor risco de quadros infecciosos relacionados a VM (traqueobronquites e pneumonias), como também evita perda de pressurização de vias aéreas em pacientes com PEEP alto em quadros de injúria aguda pulmonar.⁽¹⁷⁾ Para melhor desempenho, sugere-se usar espaçador em linha, que pode resultar em incremento de alcance da medicação nos pulmões em até 4 a 6 vezes, se comparado ao adaptador unidirecional em linha.⁽⁵⁾ A sincronização com fase inspiratória da ventilação também é importante.⁽⁷⁾ Ideal em situações onde a mão de obra que manipula o dispositivo produtor de aerossóis (enfermagem, fisioterapia respiratória) tem escasso tempo disponível, algo cada vez mais frequente nas unidades de terapia intensiva atuais com substancial ocupação física e gravidade dos enfermos.

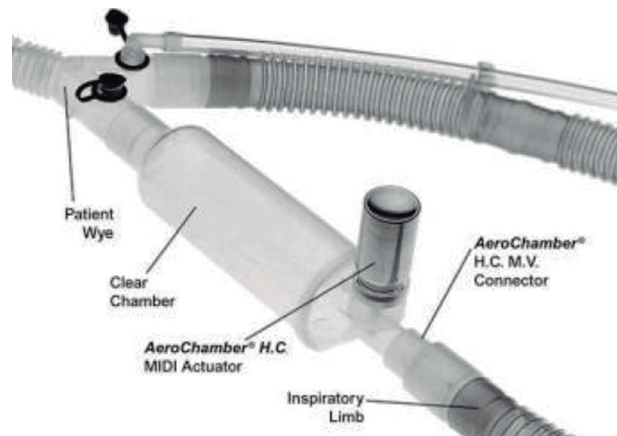


Figura 4. Disposição da aerocâmara e dispositivo gerador de aerossol inalador pressurizado⁽⁷⁾

3) Técnica de administração: A oferta de aerossóis nas vias aéreas inferiores durante VM depende de algumas medidas relacionadas à técnica de ventilação mecânica e dispositivos conectados associados. A primeira medida seria certificar não haver perdas (vazamentos) no circuito, e quando possível colocar o indivíduo em posição sentada ou semi-sentada para facilitar a distribuição ventilatória adequada nos pulmões.⁽⁷⁾ A colocação em local apropriado da entrada da droga nebulizada, ou seja, o ponto no circuito onde o nebulizador (ou ponto de con-

xão do IP) seria feito é fator também crucial. Sugere-se que a conexão do elemento produtor de aerossóis esteja no braço inspiratório do circuito, a cerca de 15-30 cm do tubo traqueal, para que este funcione também como reservatório para a medicação nebulizada na fase expiratória.⁽²⁶⁾ A umidificação necessária dos gases no circuito do ventilador evita danos ao epitélio brônquico causado por ressecamento, entretanto reduzem substancialmente a eficácia dos aerossóis. Trata-se de reconhecido fator de redução da deposição dos aerossóis nas vias aéreas em até 40%, por isso existe necessidade de incremento de dosagem de medicações em pacientes sob VM^(18, 19). A posição do nebulizador no circuito ventilatório é fundamental para sua eficiência clínica, portanto devendo-se tomar cuidado para evitar que o filtro higroscópico (*HME: heat moisture exchange*; dispositivo que captura calor e umidade do ar exalado e o transfere parcialmente na próxima inalação) fique entre o dispositivo gerador de partículas e o paciente, caso contrário a adsorção da medicação evitaria sua chegada nos locais de sua ação. Em geral coloca-se o filtro *HME* distal ao ponto de conexão do nebulizador, ou recomenda-se a remoção deste dispositivo (*HME*) ao se produzir aerossóis, recolocando-se logo depois de concluído processo com todo cuidado de assepsia. Existem novos dispositivos capazes de redirecionar o fluxo de ar ao redor dos *HME*, sem necessidade de removê-los fisicamente, mas ainda não há na literatura uma avaliação de eficácia definitiva.⁽⁷⁾ Da mesma forma, ao optar-se por utilizar circuito seco durante a nebulização, um período máximo de 15 minutos deve ser obedecido para evitar danos por ressecamento, apesar de existirem controvérsias do resultado desta medida.^(7, 19) Pela necessidade de se umidificar as vias aéreas em VM, não se pode utilizar inaladores baseados em pó-seco, pela adsorção do fármaco no circuito. Como o pico de fluxo inspiratório é uma medida ajustada pelo operador no ventilador, uso ao redor de 60 L/min é suficiente para uma apropriada ventilação, apesar de em paciente com padrão ventilatório obstrutivo, frequentemente temos de utilizar fluxos mais altos para saciar sua dispneia. Em geral, quanto mais baixo o fluxo, menor o turbilhonamento nas vias aéreas, e maiores seriam as chances das partículas chegarem aos locais de ação mais distais. Utilização de pico de fluxo ao redor de 40-50 l/min seria indicado conquanto bem tolerado pelo indivíduo. Nebulizadores geram partículas por unidade de tempo, portanto quanto maior for a fase inspiratória, maior a geração de partículas. Esta afirmativa é menos válida para os inaladores pressurizados, que por terem curto tempo de geração de aerossol, em geral não são influenciados por esta questão. Porém em situações de acentuada assincronia respiratória, existe a possibilidade de que administração ocorra na fase expiratória, reduzindo substancialmente a eficácia da terapêutica empregada, sendo vital um cuidado maior

do operador na sincronização da administração.⁽¹⁷⁾ A utilização de volume corrente acima de 500 ml (valor numérico absoluto; ou 7-8ml/kg de volume corrente em adulto médio) melhora deposição de aerossóis em VM, podendo ser problemático obter-se em pacientes gravemente obstruídos (como em alguns casos de DPOC ou asmáticos, nos quais um maior aprisionamento aéreo poderia resultar) ou mesmo em situações de modo ventilatório espontâneo (como pressão de suporte) e resultante taquipnéia.⁽¹⁷⁾ O uso de onda de fluxo em rampa descendente aparenta ter mais eficiência do que onda quadrada, para o mesmo pico de fluxo, entretanto este efeito também não parece ser relevante nos inaladores pressurizados. A utilização de misturas gasosas de hélio e oxigênio (*Heliox*: 80% hélio/20% oxigênio) pode reduzir a turbulência no circuito ventilatório e aumentar a deposição das partículas aerossolizadas nas vias aéreas em até 50%, mas seu uso na prática é complexo, oneroso e ainda sem grandes resultados de eficácia que justifiquem sua aceitação em grande escala.^(20,21) O uso de aerossóis em pacientes sob ventilação não invasiva (VNI) é crescente, na medida em que esta modalidade se difunde e comprovadamente melhora os resultados em pacientes com doença obstrutiva respiratória aguda, principalmente em exacerbações em portadores de DPOCs.^(20,22) Apesar de dados clínicos serem escassos, VNI poderia incrementar deposição de BD em pacientes com doença obstrutiva de vias aéreas, em função do gás administrado ser seco, os volumes correntes serem maiores do que ventilação espontânea, poder-se combinar com PEEP externo, como também pela ausência do tubo traqueal.⁽⁷⁾

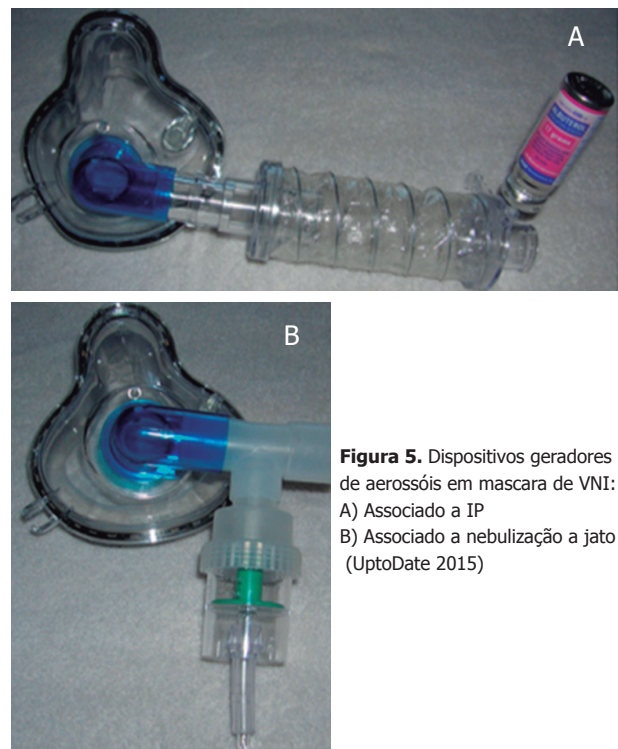


Figura 5. Dispositivos geradores de aerossóis em máscara de VNI: A) Associado a IP B) Associado a nebulização a jato (UptoDate 2015)

Medicações e Doses

As drogas broncodilatadoras mais utilizadas em VM são as beta-agonistas e antagonistas muscarínicos colinérgicos de ação rápida, nas doses e posologias demonstradas na tabela abaixo.^(17,20) Em geral, em ventilação mecânica, as doses preconizadas são algo maiores do que as usuais em função de perdas pelo sistema, como o tubo traqueal e circuito do ventilador.⁽²⁰⁾ A dose administrada por IP gerando aerossol foi bem definida em estudo de 1996 no qual 4 jatos de *Albuterol* em espaçador foram fornecidas sob condições ideais, em 19 pacientes em VM com DPOC agudizado, e após o quarto por dose, não houve maior benefício mensurável, porém maior tendência a efeitos adversos.⁽²³⁾ Entretanto, em determinadas circunstâncias clínicas, pode se utilizar doses maiores com a vigilância e monitoramento adequados.

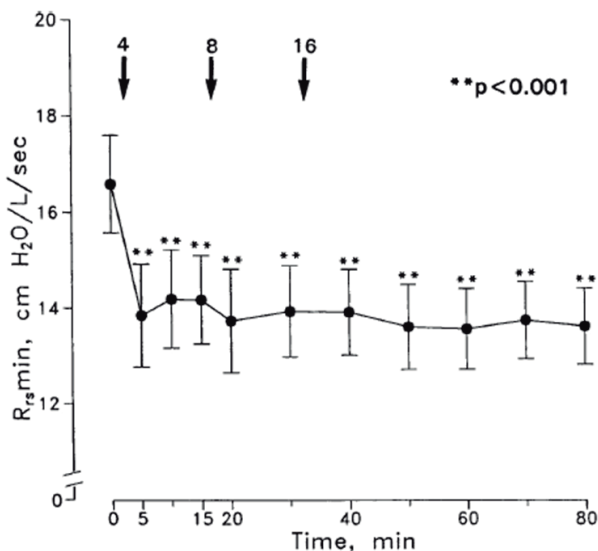


Figura 3. Efeito de doses por IP de Albuterol (setas) demonstrando a redução da resistência das vias aéreas em função do tempo em pacientes DPOC sob ventilação mecânica⁽²³⁾

As toxicidades destes fármacos são bem conhecidas, relacionadas com absorção sistêmica destes, variando entre hipocalcemia e arritmias cardíacas com os beta agonistas de ação curta, porém em geral são pouco significativas utilizando-se as doses preconizadas.⁽²⁰⁾

Agente	Dose	Propriedades (Início / Pico / Duração)	Posologia em VM
<i>Albuterol</i> / <i>Salbutamol</i> (beta agonista)	Neb: 2,5 mg IP: 4 jatos (90Mcg/jato)	5-15' / 30-60' / 5-8 horas	Cada 3 – 4 horas
<i>Fenoterol</i> (beta agonista)	Neb: 0,4 mg IP: 4 jatos (90Mcg / jato)	5-10' / 15' / 5-8 horas	Cada 4 – 8 horas
<i>Ipratropium</i> (antagonista parassimpático)	Neb: 0,25-0,5mg IP: 4 jatos (18Mcg/jato)	15' / 90-120' / 6-8 horas	Cada 3 – 4 horas

Os passos recomendados para administração destas medicações podem ser sumarizados (em passos modificados da referência 24) dependendo qual o método

utilizado, como Inaladores Pressurizados (IP) ou Nebulizadores:

Utilizando Inaladores Pressurizados (IP) durante Ventilação Mecânica:

1. Limpe tubo de secreção endotraqueal.
2. Certifique VC > 500ml.
3. Se possível, reduza fluxo inspiratório para < 60L/min.
4. Certifique que o dispositivo atuador – espaçador está no membro inspiratório do circuito.
5. Remova *HME* do circuito (não desconectar umidificador).
6. Sacudir IP e colocar no dispositivo atuador-espaçador.
7. Ativar o IP no início da inspiração.
8. Espere 15-30s antes de repetir.
9. Reconectar *HME* do circuito.
10. Monitorar efeitos adversos e documentar resultados.

Utilizando Nebulizador durante Ventilação Mecânica:

1. Limpe tubo de secreção endotraqueal.
2. Certifique VC > 500ml.
3. Se possível, reduza fluxo inspiratório para < 60L/min.
4. Coloque a solução medicamentosa no nebulizador, com volume total de 4- 6 ml.
5. Certifique que o dispositivo está no membro inspiratório do circuito, a pelo menos 30cm da peça em Y.
6. Remova *HME* do circuito (não desconectar umidificador).
7. Certifique que fluxo de gás para nebulizador é > 6 l/min.
8. Se possível, nebulizar solução somente na inspiração.
9. Ajustar parâmetros de volume ou pressão no ventilador, para compensar pelo fluxo extra.
10. Faça pequenos impactos ("tap") periodicamente no nebulizador enquanto operando.

operando.

11. Reconectar *HME* do circuito.

12. Monitorar efeitos adversos e documentar resultados.

Indicações de broncodilatação em pacientes sob VM em 2015: A deposição de aerossóis nas vias aéreas inferiores isoladamente pode não refletir em maior resposta terapêutica broncodilatadora, apesar de certamente contribuir nesta direção. Questões como a gravidade da doença de base, presença de secreção e/ou grau de inflamação nas vias aéreas, e nível de hiper-reatividade, modulam estes efeitos dificultando a resposta clínica. As indicações atuais de utilização de broncodilatadores nebulizados em pacientes sob ventilação mecânica seriam:

- Sinais de hiperinsuflação dinâmica (iPEEP)
- Sustentada elevação da pressão aérea de pico
- Episódios de sibilos
- Dificuldade de desmame

Não está claro se pacientes em VM com simples histórico de tabagismo, ou mesmo diagnóstico de DPOC (apesar de estarem bem acoplados ao ventilador), se be-

neficiariam desta terapêutica, existindo poucos estudos controlados em paciente com asma e DPOC que avaliem o impacto deste tratamento nas resultantes de duração de VM, desmame ou mortalidade.^(18,25) Nem a verificação inicial da elevação de resistência das vias aéreas, nem a limitação de fluxo expiratório tem valor definido na indicação de broncodilatação em pacientes DPOCs sob VM.⁽²⁶⁾ Em dúvida, realizar teste terapêutico de 24 – 48 horas parece ser útil, seguindo-se parâmetros mecânicos ventilatórios.⁽¹⁸⁾ O acompanhamento de eficácia deve ser realizada avaliando-se o conjunto de medidas da mecânica respiratória em VM, especificamente a pressão de pico, pressão de platô, e o auto-PEEP (iPEEP), usando ou não as curvas de fluxo na tela do ventilador.⁽²⁷⁾ Diversos estudos clínicos de broncodilatação em pacientes com obstrução de vias aéreas sob VM demonstrou resposta clínica consistentemente ao redor de 15%, conforme apresentado na tabela abaixo:⁽²⁵⁾

TABLE 4. EFFECTS OF INHALED BRONCHODILATORS ON RESPIRATORY MECHANICS IN PATIENTS RECEIVING INVASIVE MECHANICAL VENTILATION IN ICU: IN VIVO STUDIES

Studies	Patients	Molecule	Dose/device	Effects
Gay ⁽²²⁾	18 AO	albuterol	270 µg MDI vs. 2.5 mg NEB	↑ Expiratory iso-flow 0.1 L/sec with MDI or NEB
Fernandez ⁽⁶³⁾	20 COPD	IP vs albuterol	40 µg MDI vs. 200 µg MDI	Rrs ↓16% PEEP ↓28% vs. Rrs ↓9% PEEP ↓21%
Fernandez ⁽⁶⁴⁾	12 COPD	IP alone vs. IP-fenoterol	40 µg MDI vs 40-100 µg MDI	Rrs ↓12% PEEP → with IP alone Rrs ↓16% PEEP ↓24% with IP-fenoterol
Dhand ⁽⁶⁸⁾	7 COPD	albuterol	900 µg MDI	Raw ↓16% PEEP ↓15%
Guénié ⁽⁶⁹⁾	18 COPD	IP-fenoterol	80-200 µg MDI vs. 500-1.25 mg NEB	Rrs, Raw, ΔRrs ↓10%, 18%, 6% PEEP ↓17% with MDI Rrs, Raw, ΔRrs ↓16%, 17%, 16% PEEP ↓14% with NEB
Duarte ⁽³⁰⁾	13 COPD	albuterol	400 µg or 1000 µg MDI vs. 2.5 mg NEB	Rrs ↓14% after 400 µg MDI ↓18% after 1000 µg MDI ↓14% after 2.5 mg NEB
Bernasconi ⁽²⁰⁾	7 COPD	fenoterol	400, 800, 1200 µg NEB	Maximal ↓ Rrs 37%, Raw 43% PEEP 56%
Manthous ⁽²⁷⁾	10	albuterol	450, 900, 1350 µg MDI	↓ Pres 24%
Manthous ⁽²⁶⁾	10	albuterol	900, 1800, 2700, 3600 mg MDI vs. 2.5, 5.0, 7.5 mg NEB	No effect of MDI vs ↓ Pres 10% NEB
Dhand ⁽²⁵⁾	12 COPD	albuterol	360, 720, 1440 µg MDI	Maximal ↓ Rrs 56-40.4% and Raw 4.6-43%
	7 COPD	albuterol	360 µg MDI	↓ Rrs 17% and Raw

AO, airway obstruction; MDI, pressurized metered-dose inhaler; NEB, nebulizer; Rrs, total resistance of the respiratory system; Raw, airway resistance; Pres, resistive pressure of the respiratory system; IP, ipratropium bromide.

Conclusão

O uso de medicações nebulizadas broncodilatadoras em ventilação mecânica é uma necessidade da prática clínica, existindo diversas alternativas, porém conforme discutido no texto, dependentes de atenção aos detalhes para se atingir uma desejada eficácia. O melhor método de administração de broncodilatadores via aerossol em pacientes com DPOC sob ventilação mecânica, ainda não foi demonstrado para os dois métodos (IP X NBZ), se técnicas e doses apropriadas forem utilizadas. Esta foi a conclusão recentemente publicada pela *Cochrane Review*. Talvez a vantagem econômica de uma modalidade (IP) seja interessante, mas ainda requer replicação de um único estudo.⁽²⁸⁾

Referências

1. Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD), National Heart Lung and Blood Institute, National Institute of Health. Gold Report 2015
2. Mancebo J et al. Effects of Albuterol on Work of Breathing During Weaning from Mechanical Ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 95-100
3. Ruge CA et al. Pulmonary Drug Delivery. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 402-413
4. MacIntyre NR et al. *Crit Care Med* 1985; 13(2): 81-84
5. Diot P et al. Albuterol Delivery in a Model of Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1391-1394
6. Fink JB et al. Aerosol Delivery from MDI During Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 382-387
7. Dhand, R. Aerosol Delivery During Mechanical Ventilation: From Basic Techniques to New Devices. *J. Aerosol Med and Pulm Drug Del.* 2008; 21: 45-60
8. Kobrich R et al. A Mathematical Model of Mass deposition in Man. *Ann Occup Hyg* 1994; 38: 15-23
9. Newman SP et al. In Vitro comparison of Devilbiss jet and Ultrasonic Nebulizers. *Chest* 1987; 92:991-994
10. Laube BL et al. What the Pulmonary Specialist Should Know about the New Inhalation Therapies. *Eur Respir J* 2011; 37: 1308-1331
11. Rau JL. Practical Problems with Aerosol Therapy in COPD. *Respir. Care* 2006; 51(2): 158-172
12. Miller DD et al. Aerosol Delivery and Modern Mechanical Ventilation. *Am J Respir. Crit Care Med* 2003; 168(10): 1205-1209
13. Ari A et al. Guide to Aerosol Delivery Devices for Respiratory Therapists. Dallas, Texas: American Association for Respiratory Care 2009
14. Dolovich MB et al. Aerosol Drug Delivery. *Lancet* 2010; 377: 1032-1045
15. Dhand R et al. Pulmonary Drug delivery System for Inhalation Therapy in Mechanically Ventilated Patients. *Expert Review of Medical Devices.* 2008; 5: 9-20
16. Mercier E et al. Aerosol Delivery of Amykacin by Three Nebulizers of Varying Efficiency in Patients on Mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: A657
17. Kallet RH. Adjunct Therapies During Mechanical Ventilation. *Resp Care* 2013; 58(6): 1053-1071
18. Duarte AG. Inhaled Bronchodilator Administration During Mechanical Ventilation. *Resp Care* 2004; 49(6): 623-634
19. Fink JB et al. Reconciling in-vitro and in-vivo measurements of aerosol delivery from a MDI during aerosol delivery from MDI during mechanical ventilation, and defining efficiency enhancing factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(1): 63-68
20. Dhand R. Bronchodilator Therapy. In: Tobin MJ Editor. Principles and Practice of Mechanical Ventilation 3rd Edition. Chicago: McGraw Hill 2013
21. Goode ML et al. Improvement in Aerosol Delivery with Helium-Oxygen Mixtures During Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 109-114
22. Carlucci A et al. Collaborative Group on Mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 874-880
23. Dhand R et al. Dose-response to Bronchodilator Delivered by MDI in Ventilator-supported Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 388-393
24. Fink J. Aerosol Drug Therapy. In: Wilkins RL, Stoller JK and Scanlon CL (eds). Egan's Fundamentals of Respiratory Care 8th ed. Mosby, St. Louis, MO; pp.761-800, 2003
25. Guerin C et al. Inhaled Bronchodilator Administration During Mechanical Ventilation. *J Aerosol Medicine and Pulm Drug Delivery* 2008; 21: 85-95
26. Reinoso MA et al. Interrupter Mechanics of Patients Admitted to a Chronic Ventilatory Dependency Unit. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148(1): 127-131
27. Oddo M et al. Management of Mechanical Ventilation in Acute Severe Asthma. *Intensive Care Med* 2006; 32: 501-510
28. Metered Dose Inhalers Versus Nebulizers for Aerosol Bronchodilator Delivery for Adult Patients Receiving Mechanical Ventilation in Critical Care Units. *Cochrane Review* 2013
29. Ari A et al. Influence of Nebulizer Type, Position and Bias Flow on Aerosol Drug Delivery in Simulated Models in Mechanical Ventilation. *Respir Care* 2010; 55(7): 845-851
30. Dhand R. Nebulizers that Use Vibrating Mesh or Plate with Multiple Apertures to Generate Aerosol. *Respir Care* 2001; 47(12): 1406-1416