



Terapia inalatória em ventilação mecânica

Juçara Gasparetto Maccari¹, Cassiano Teixeira¹, Marcelo Basso Gazzana², Augusto Savi¹, Felipe Leopoldo Dexheimer-Neto¹, Marli Maria Knorst^{3,4}

1. Unidade de Terapia Intensiva Adulto, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Departamento de Pneumologia, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre (RS) Brasil.
3. Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
4. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

Recebido: 24 fevereiro, 2015.

Aprovado: 29 junho, 2015.

Trabalho realizado na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital Moinhos de Vento e no Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

INTRODUÇÃO

Pacientes com doenças pulmonares obstrutivas, como DPOC e asma brônquica, frequentemente necessitam de suporte ventilatório com ventilação mecânica (VM) invasiva ou não invasiva (VNI), dependendo da gravidade da exacerbação. Muitos desses pacientes apresentam aumento da resistência das vias aéreas, com consequente obstrução ao fluxo expiratório, o que resulta em um aumento da *positive end-expiratory pressure* (PEEP, pressão expiratória final positiva), gerando auto-PEEP, fenômeno também conhecido como hiperinsuflação dinâmica. A presença de auto-PEEP gera um aumento do esforço ventilatório, contribuindo para a fadiga muscular nesses pacientes.⁽¹⁾ Desta maneira, o uso da VM com pressão positiva pode aliviar a disfunção ventilatória, melhorando o desfecho nos pacientes descompensados.⁽²⁾ O uso de broncodilatadores inalatórios pode reduzir significativamente a resistência das vias aéreas, contribuindo para a melhora da mecânica respiratória e da sincronia do paciente com o respirador.

O tratamento seletivo pulmonar e a elevada concentração de medicação nas vias aéreas são vantagens importantes do uso da terapia inalatória nesses pacientes. As propriedades farmacológicas conferidas pela via de administração incluem um início de ação mais rápido e poucos efeitos adversos sistêmicos. Porém, para melhor efetividade das drogas, há a necessidade de técnicas

RESUMO

Pacientes com doenças pulmonares obstrutivas frequentemente necessitam de suporte ventilatório através de ventilação mecânica invasiva ou não invasiva, dependendo da gravidade da exacerbação. O uso de broncodilatadores inalatórios pode reduzir significativamente a resistência das vias aéreas, contribuindo para a melhora da mecânica respiratória e da sincronia do paciente com o respirador. Apesar dos diversos estudos publicados, pouco se conhece sobre a eficácia dos broncodilatadores rotineiramente prescritos para pacientes em ventilação mecânica ou sobre sua distribuição pulmonar. Os agonistas beta-adrenérgicos e as drogas anticolinérgicas são os broncodilatadores inalatórios mais usados em UTIs. Muitos fatores podem influenciar no efeito das drogas broncodilatadoras, entre eles o modo ventilatório, a posição do espaçador no circuito, o tamanho do tubo, a formulação/dose da droga, a gravidade da doença e a sincronia do paciente. O conhecimento das propriedades farmacológicas das drogas broncodilatadoras e das técnicas adequadas para sua administração são fundamentais para otimizar o tratamento desses pacientes.

Descritores: Hiper-reatividade brônquica; Sistemas de liberação de medicamentos; Respiração artificial.

específicas de inalação e de uso frequente da medicação, já que a meia-vida das drogas também é reduzida.

Um estudo publicado recentemente avaliou a prática diária de prescrição de drogas inalatórias em 70 países.⁽²⁾ Dos 854 médicos intensivistas avaliados, 99% prescreviam aerossóis para pacientes em VM, incluindo VNI, sendo 43% exclusivamente por nebulização. Durante a nebulização, os parâmetros do respirador não foram alterados em 77% dos casos, e 87% dos médicos consideraram a nebulização ultrassônica superior à nebulização por ar comprimido. Esse estudo evidencia a heterogeneidade na prescrição de drogas inalatórias, demonstrando a pobre aplicação do conhecimento científico atual.

Apesar dos diversos estudos publicados na literatura, pouco se conhece sobre a eficácia dos broncodilatadores rotineiramente prescritos para pacientes em VM, bem como a sua distribuição pulmonar. Um desafio ainda maior é a administração de drogas inalatórias em pacientes com necessidade de VNI.

TERAPIA INALATÓRIA EM VM

O uso de medicações por via inalatória tem como vantagem a possibilidade do tratamento pulmonar seletivo, disponibilizando uma concentração elevada da medicação nas vias aéreas, permitindo um início de ação rápido, com poucos efeitos adversos sistêmicos. Acredita-se que as drogas administradas durante a VM têm benefício menor

Endereço para correspondência:

Cassiano Teixeira.

Rua Ramiro Barcelos, 910, CEP 90035-001, Porto Alegre (RS) Brasil.

Tel.: 55 51 3314-3387.

E-mail: cassiano.rush@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

do que nos pacientes em ventilação espontânea. Em um estudo antigo, apenas 2,9% da dose administrada alcançava a via aérea distal, comparado com 11,9% quando a administração ocorria sem via aérea artificial,⁽³⁾ o que pode ser justificado por uma perda substancial da droga pelo fluxo turbilhonado causado pela presença da prótese respiratória. Entretanto, alguns cuidados a serem observados no momento da administração da droga podem melhorar a distribuição do fármaco,⁽⁴⁾ conforme demonstrado no Quadro 1.

Quanto aos dispositivos para a administração da droga, inicialmente se acreditava que o uso de inaladores pressurizados (IPs) proporcionaria uma melhor distribuição pulmonar do que a nebulização convencional.⁽⁵⁾ Entretanto, em condições adequadas de administração, os resultados são similares.^(6,7) Em geral, a terapia por IPs tem sido considerada mais econômica, com possível menor risco de pneumonia nosocomial.^(4,7) Em estudos clínicos, a administração por nebulização ou IP produz efeitos similares na função pulmonar, com alterações equivalentes no VEF₁.⁽⁶⁾

A via inalatória permite a administração de broncodilatadores, corticoides, antibióticos, prostaglandinas, óxido nítrico, drogas anticoagulantes e heliox. Entretanto, é para o uso dos broncodilatadores que a via inalatória é mais utilizada, podendo melhorar os parâmetros ventilatórios e a sincronia do paciente com o respirador quando há constrição da via aérea.⁽⁸⁾ Os broncodilatadores relaxam a musculatura lisa da via aérea, revertendo a obstrução e prevenindo a broncoconstrição.⁽⁶⁾ Pacientes dependentes de VM, portadores de DPOC ou asma, recebem rotineiramente broncodilatadores inalatórios.

AGENTES FARMACOLÓGICOS

Os agonistas beta-adrenérgicos e as drogas anticolinérgicas são os broncodilatadores inalatórios mais usados em UTIs.⁽⁸⁾ Os agentes beta-adrenérgicos também podem ser administrados por via intravenosa, subcutânea ou oral; porém, a via inalatória é preferida pela disponibilidade pulmonar direta, necessidade de dose menor, início rápido de ação e menor absorção sistêmica, reduzindo efeitos adversos.^(6,8,9) Um estudo avaliou o tratamento de pacientes asmáticos na sala de emergência e demonstrou não haver evidências para o uso de β_2 -agonistas por via endovenosa, mesmo em pacientes refratários à mesma medicação inalatória.⁽¹⁰⁾ No Quadro 2 estão os principais broncodilatadores inalatórios usados em UTIs, com doses e características farmacológicas, tais como tempo de início, pico de ação e duração da ação.

USO CLÍNICO DOS BRONCODILADORES

O uso de β_2 -agonistas de longa duração e corticoides inalatórios em pacientes com DPOC tem como objetivos o alívio dos sintomas, a melhora da qualidade de vida e da função pulmonar, assim como a prevenção da descompensação.⁽⁸⁾ Pacientes com exacerbação de DPOC ou de asma grave necessitam administração

urgente de drogas broncodilatadoras. A droga de primeira escolha é o β_2 -agonista de curta duração (por exemplo, salbutamol), por ter início de ação mais rápido e melhor efeito broncodilatador, podendo ser repetido em curtos intervalos de tempo na crise de broncoespasmo.⁽⁶⁾ A necessidade de altas doses em pacientes muito graves estimulou o estudo do uso de nebulização contínua em pacientes selecionados. Entretanto, os resultados são conflitantes, sem evidência comprovada de benefício com essa estratégia.^(6,11)

Em geral, a gravidade da descompensação da asma ou da DPOC pode ser mais bem avaliada pela gravidade da crise e pela resposta ao broncodilatador do que pela função pulmonar prévia.

FATORES QUE INFLUENCIAM A OFERTA DAS DROGAS INALATÓRIAS DURANTE A VM

Em pacientes em VM, as drogas broncodilatadoras podem ser ofertadas através de nebulizadores que usam ar comprimido, nebulizadores ultrassônicos ou IPs. Quando se utilizam nebulizadores de ar comprimido, a compressão do gás cria partículas de aerossol que são ofertadas com o volume de ar corrente. Essa técnica, necessariamente, aumenta o volume de ar corrente ofertado ao paciente em cada ciclo inspiratório. Já os nebulizadores ultrassônicos, disponíveis em alguns respiradores, aerolizam o líquido através de vibrações de alta frequência e não aumentam o volume de ar corrente do paciente durante a inspiração.

Até o presente momento, não foi demonstrada uma diferença clínica entre o uso de um ou de outro tipo de nebulizador.⁽⁶⁾ Os nebulizadores convencionais têm como potenciais desvantagens a necessidade de fonte de fluxo externa ao respirador, necessidade de instalação do equipamento e de rigorosa higienização. Já os nebulizadores ultrassônicos podem proporcionar uma maior taxa de nebulização em menor tempo; porém, têm disponibilidade restrita pelo maior custo.⁽⁶⁾

Os resultados dos estudos são também inconsistentes sobre as diferenças clínicas entre uso de nebulização ou de IP. A eficiência da droga administrada por IP depende especialmente da adaptação do tubo ao circuito do respirador. Para a administração de broncodilatadores por esse dispositivo, é fundamental a presença de espaçador, que pode aumentar de quatro a seis vezes a deposição do aerossol nas vias aéreas.⁽¹²⁻¹⁴⁾ Uma variedade de modelos de espaçadores está disponível. Atualmente, acredita-se que o uso de IP com espaçador é tão eficaz quanto o uso de nebulização, sendo mais prático, exigindo menos tempo para administração e sem a necessidade de desconexão do circuito ventilatório a cada dose do tratamento.

Muitos outros fatores influenciam a deposição do aerossol nas vias aéreas inferiores, como demonstrado no Quadro 3. Entre eles estão as propriedades relacionadas às drogas, incluindo propriedades físicas e químicas, as características dos geradores de aerossol, a posição do gerador em relação ao circuito do respirador, os parâmetros e modos ventilatórios, a umidificação

Quadro 1. Estratégias para melhorar a distribuição da droga inalatória durante a ventilação mecânica.

Relacionadas ao ventilador
Ofertar volume de ar corrente maior de 500 ml ^a
Manter fluxo inspiratório de 30 a 50 l/min
Evitar assincronia de disparo do ciclo inspiratório
Relacionadas ao circuito
Remover o filtro ou aplicar a medicação mais proximal ao filtro
Desligar o umidificador 10 min antes da nebulização
Instalar o nebulizador 15 cm proximal à peça em Y
Relacionadas ao dispositivo usado para administração
Inalador pressurizado
Aquecê-lo e agitá-lo antes da administração
Usar conector apropriado
Usar espaçador
Sincronizar a administração com inspiração
Nebulizador
Preferir nebulização com fluxo intermitente apenas se a fonte de gás for maior que 15 psi
Quando usada uma fonte externa de fluxo, usar de 6 a 8 l/min
Completar o volume adicionando 2,5 ml de solução salina

psi: *pound-force per square inch*. ^aPacientes com doenças obstrutivas podem apresentar auto-PEEP (hiperinsuflação dinâmica) com volume corrente > 500 ml. Nesses casos, sugere-se a monitorização da mecânica respiratória, com limite de volume corrente para evitar a ocorrência de barotrauma.

Quadro 2. Doses e duração de ação dos principais broncodilatadores administrados em pacientes em ventilação mecânica.

Agente	Apresentação	Dose	Início de ação, min	Pico de ação, min	Frequência, vezes/dia
β_2 -agonistas					
Bromidrato de fenoterol	Solução: 5 mg/ml	5-8 gotas	5-10	15	3-6
	Aerossol: 100 μ g/jato	1 jato a cada 5 min			
Salbutamol	Aerossol: 100 μ g/jato	2 jatos	5-15	30-60	4-6
Antagonista da atividade parassimpática					
Brometo de ipratrópio	Solução: 0,25 mg/ml	20-40 gotas	15	90-120	4-6
	Aerossol: 20 μ g/jato	4 jatos			

e o aquecimento do ar inspirado, as características do tubo endotraqueal e a anatomia das vias aéreas, bem como a presença de secreção respiratória.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

Mesmo em pacientes dependentes de VM, prefere-se a posição com a cabeceira elevada para a administração do broncodilatador, uma vez que a posição sentada melhora a oferta da medicação.⁽¹⁶⁾ O aquecimento e a umidificação do ar inspirado são elementos necessários durante o suporte ventilatório pela redução do risco de pneumonia associada à VM. Entretanto, é importante lembrar que essas propriedades aumentam o impacto das partículas no circuito ventilatório, reduzindo em até 40% a deposição do aerossol nas vias aéreas mais distais.^(12,13)

O gerador de partículas inaladas deve ficar posicionado a uma distância de 20 a 30 cm do tubo endotraqueal, entre o tubo e o Y do circuito,^(16,18,19) conforme a Figura 1. Isso porque a via inspiratória do circuito respiratório funciona como um reservatório do aerossol durante a fase expiratória.⁽¹⁹⁾ A sincronização da geração do aerossol com o início do fluxo inspiratório aumenta a taxa de deposição pulmonar em até 30%, quando comparada com a liberação não sincronizada. Um atraso

de 1 a 1,5 segundos em relação ao ciclo inspiratório pode reduzir a eficácia da distribuição da droga.⁽¹³⁾

Os parâmetros respiratórios também são importantes na oferta da medicação inalada. Um volume de ar corrente mínimo de 500 ml,⁽²⁰⁾ além de tempo inspiratório maior e de fluxo inspiratório baixo (30 a 50 l/min) são recomendados para otimizar a distribuição pulmonar da droga.^(16,18,20) Deve-se atentar para os efeitos adversos do volume corrente elevado (> 500 ml) em pacientes com doença obstrutiva, podendo agravar a hiperinsuflação dinâmica ou provocar barotrauma. De acordo com dados de um estudo *in vitro*, a distribuição da droga nebulizada também pode variar conforme o modo ventilatório: pressão ou volume controlado.⁽²¹⁾ Entretanto, não existe um estudo clínico que comprove benefícios de algum modo ventilatório específico na administração de drogas inalatórias.⁽⁶⁾

Fluxos altos e turbulentos podem levar a um maior impacto das partículas, levando a maior deposição dessas nas vias aéreas proximais.⁽¹⁷⁾ A densidade do gás inalado também influencia a distribuição da droga. A inalação de gás menos denso, como a mistura hélio-oxigênio 70/30, torna o fluxo menos

Quadro 3. Fatores que influenciam a deposição do aerossol nas vias aéreas durante a ventilação mecânica.

Fatores	Parâmetros	Exemplos da influência na deposição do aerossol
Relacionados ao ventilador	Modo ventilatório Volume de ar corrente Frequência respiratória Relação tempo inspiratório/expiratório Forma do fluxo inspiratório Mecanismo de disparo inspiratório	Estudos in vitro demonstram diferenças conforme modo ventilatório. Quanto maior o tempo inspiratório, melhor a distribuição da droga.
Relacionados ao circuito	Tamanho do tubo endotraqueal Umidade do gás inalado Densidade do gás inalado	Quanto maior o tubo, mais turbilhonado o fluxo e pior a distribuição da droga.
Relacionados ao nebulizador	Tipo de nebulizador Volume inalado Fluxo de gás Ciclagem da nebulização: inspiratório vs. contínua Duração da nebulização Posição no circuito	Fluxos altos e turbulentos aumentam a deposição das drogas em vias aéreas proximais, reduzindo a eficácia da medicação.
Relacionados ao inalador pressurizado	Tipo de espaçador e de conector Posição do espaçador Sincronização do jato com a inspiração Tipo de inalador pressurizado	Assincronia do jato com a inspiração piora a distribuição pulmonar das drogas.
Relacionados à droga	Dose Formulação Tamanho da partícula aerossol Duração da ação	Durante a ventilação mecânica, são necessárias doses maiores dos broncodilatadores inalatórios.
Relacionados ao paciente	Gravidade da obstrução da via aérea Mecanismo da obstrução Presença de hiperinsuflação dinâmica Sincronia do paciente com respirador	Obstrução grave de via aérea e presença de auto-PEEP reduzem a distribuição dos broncodilatadores nas vias aéreas mais distais, reduzindo o efeito da medicação

 Adaptado de Dhand.⁽¹⁵⁾

turbulento e mais linear, facilitando a distribuição da droga inalatória.^(22,23)

RESPOSTA AO BRONCODILATADOR NA VM

Como não é possível a avaliação do VEF_1 ou da CVF em pacientes submetidos à VM, a resposta ao tratamento é baseada em parâmetros de mecânica respiratória. O objetivo do tratamento deve incluir a redução da resistência inspiratória das vias aéreas, o que pode ser confirmado pela redução na pressão de pico ou na diferença entre a pressão de pico e a de platô durante uma pausa inspiratória. Uma redução de mais de 10% na variação da resistência indica resposta significativa ao broncodilatador.⁽⁶⁾ É importante avaliar a curva de fluxo antes e depois da administração dos broncodilatadores. Ainda na avaliação da curva de fluxo, pode-se também observar uma redução da PEEP intrínseca, ou seja, da auto-PEEP.⁽⁶⁾

TERAPIA BRONCODILATADORA DURANTE VNI

Diante da evidência científica para o uso de VNI em pacientes com DPOC ou asma, torna-se obrigatório o estudo da administração de broncodilatadores

durante a VNI. Atualmente, na prática diária, para o uso de broncodilatadores em pacientes em VNI, a máscara é removida e a medicação é inalada como habitualmente (nebulização ou IP) ou o dispositivo é adaptado à máscara ou ao circuito do respirador. Até o presente momento, não há disponibilidade de sistemas específicos para o uso de terapia inalatória em VNI.⁽²⁴⁾

Assim como na VM invasiva, o efeito da droga inalada vai depender das propriedades farmacológicas e da distribuição pulmonar da mesma. Para uma melhor deposição, as partículas de aerossol devem ser pequenas o suficiente para penetrar através das vias aéreas superiores, mas grandes o suficiente para evitar serem eliminadas pelo fluxo expiratório. Dispositivos que produzem aerossóis com massa menor de 2 μ m são mais eficientes para a deposição pulmonar durante a VNI.⁽¹⁷⁾

Em pacientes dependentes de VNI, na administração de broncodilatadores por IP, o uso de espaçador aumenta a oferta da droga aos pulmões, aumentando a sua eficácia de quatro a seis vezes, quando comparado com a aplicação sem o espaçador.⁽¹⁷⁾ Em um estudo, Nava et al.⁽²⁵⁾ avaliaram a aplicação de broncodilatador por IP em pacientes com DPOC clinicamente estáveis, com e



Figura 1. O nebulizador deve estar a uma distância de 20-30 cm do tubo endotraqueal, entre o tubo e o Y do circuito.

sem VNI. Foi demonstrado um aumento significativo do VEF_1 com a administração de salbutamol, independente do modo de aplicação.⁽²⁵⁾

A deposição do aerossol na máscara e nas cavidades nasais reduz significativamente a distribuição pulmonar da droga,^(17,26-28) podendo reduzir a sua eficácia. Entretanto, o uso da máscara é necessário para o suporte ventilatório em alguns pacientes com broncoespasmo, podendo evitar a intubação.⁽²⁹⁻³²⁾ Para uma melhor eficácia, a máscara deve estar bem fixada. A presença de escape pode reduzir significativamente a oferta da medicação para o paciente.⁽³³⁾

Em respiradores exclusivos de VNI (circuitos com apenas uma traqueia), a posição da válvula de exalação pode influenciar a eficiência da nebulização, fato que não é observado na administração por IP.⁽¹⁷⁾ Brannonier & Hess⁽³⁴⁾ estudaram, em um modelo experimental, a oferta de salbutamol por nebulização e por IP, testados em modelos com exalação na máscara ou no circuito. Naquele estudo, a nebulização foi mais eficaz quando a exalação foi posicionada no circuito de traqueia do que na máscara.⁽³⁴⁾ Calvert et al.⁽³⁵⁾ relataram que a nebulização entre a exalação e o respirador de VNI tem melhor eficiência do que a colocada entre a exalação e a máscara. Em contraste, Abdelrahim et al.⁽³⁶⁾ encontraram uma maior deposição de aerossol com a nebulização posicionada entre a exalação e a máscara. Os resultados divergentes confirmam a controvérsia sobre o assunto e demonstram a necessidade de mais estudos.

A orientação do nebulizador em relação à máscara também é importante para a deposição do aerossol, sendo que os nebulizadores frontais apresentam melhor distribuição da droga do que aqueles localizados lateralmente à máscara.⁽³⁷⁾ Um estudo in vitro que avaliou os parâmetros ventilatórios e a posição do nebulizador na oferta do fármaco demonstrou uma variação importante na oferta do salbutamol dependendo do local do nebulizador no circuito, das pressões inspiratórias e expiratórias e da frequência respiratória. A oferta foi melhor (alcançando 25% da dose) quando o nebulizador foi colocado mais próximo ao paciente (entre a máscara e o circuito), quando a pressão inspiratória foi maior (20 cmH_2O) e quando a pressão expiratória foi menor (5 cmH_2O).⁽³⁸⁾

A extensão da doença pulmonar e a habilidade do paciente de tolerar a máscara também são fatores decisivos no sucesso do tratamento com VNI combinado com terapia inalatória. A sincronização da ventilação do paciente com o respirador melhora a distribuição pulmonar do aerossol. Um atraso de 1 a 1,5 segundos na administração da droga em relação ao início da inspiração pode reduzir significativamente a sua eficiência.^(13,17)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Muitos pacientes com DPOC necessitam suporte ventilatório com VM invasiva ou VNI. A oferta das drogas inalatórias nesse contexto é complexa. Múltiplos são os fatores que influenciam a eficácia dos broncodilatadores quando administrados em VM. Para uma melhor efetividade da droga, recomenda-se a prescrição da dose adequada para a via inalatória, na apresentação conforme sua disponibilidade. É importante atentar para as medidas que podem melhorar a eficácia das medicações, como o uso de espaçador, a sincronia do paciente, o intervalo adequado entre as doses e o ajuste dos parâmetros ventilatórios durante a administração.

Apesar das recomendações definidas para a administração de drogas inalatórias, poucas dessas intervenções são implementadas na prática clínica diária. O conhecimento sobre os aspectos que influenciam a distribuição pulmonar das drogas é fundamental para otimizar o tratamento desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Jezler S, Holanda MA, José A, Franca S. Mechanical ventilation in decompensated chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Article in Portuguese]. *J Bras Pneumol.* 2007;33 Suppl 2S:S111-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000800006>
2. Ehrmann S, Roche-Campo F, Sferrazza Papa GF, Isabay D, Brochard L, Apiou-Sbirlea G, et al. Aerosol therapy during mechanical ventilation: an international survey. *Intensive Care Med.* 2013;39(6):1048-56. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-013-2872-5>
3. MacIntyre NR, Silver RM, Miller CW, Schuler F, Coleman RE. Aerosol delivery in intubated, mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 1985;13(2):81-4. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-198502000-00005>
4. Kallet RH. Adjunct therapies during mechanical ventilation: airway clearance techniques, therapeutic aerosols, and gases. *Respir Care.* 2013;58(6):1053-73. <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.02217>
5. Marik P, Hogan J, Krikorian J. A comparison of bronchodilator therapy delivered by nebulization and metered-dose inhaler in mechanically ventilated patients. *Chest.* 1999;115(6):1653-7. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.115.6.1653>
6. Dhand R. Bronchodilator Therapy. In: Tobin MJ, editor. *Principles and Practice of Mechanical Ventilation.* 3rd ed. Chicago: McGraw Hill Medical; 2013. 1419-46.
7. Duarte AG. Inhaled bronchodilator administration during mechanical ventilation. *Respir Care.* 2004;49(6):623-34.
8. Menezes AM, Macedo SE, Noal RB, Fiterman J, Cukier A, Chatkin JM, et al. Pharmacological treatment of COPD. *J Bras Pneumol.* 2011;37(4):527-43. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132011000400016>
9. Sears MR, Lötvall J. Past, present and future—beta2-adrenoceptor agonists in asthma management. *Respir Med.* 2005;99(2):152-70.

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2004.07.003>
10. Travers AH, Rowe BH, Barker S, Jones A, Camargo CA Jr. The effectiveness of IV beta-agonists in treating patients with acute asthma in the emergency department: a meta-analysis. *Chest*. 2002;122(4):1200-7. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.122.4.1200>
 11. Camargo CA Jr, Spooner CH, Rowe BH. Continuous versus intermittent beta-agonists in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD001115.
 12. Dhand R, Tobin MJ. Inhaled bronchodilator therapy in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(1):3-10. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.156.1.9610025>
 13. Diot P, Morra L, Smaldone GC. Albuterol delivery in a model of mechanical ventilation. Comparison of metered-dose inhaler and nebulizer efficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152(4 Pt 1):1391-4. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.152.4.7551401>
 14. Bishop MJ, Larson RP, Buschman DL. Metered dose inhaler aerosol characteristics are affected by the endotracheal tube actuator/adaptor used. *Anesthesiology*. 1990;73(6):1263-5. <http://dx.doi.org/10.1097/0000542-199012000-00027>
 15. Dhand R. Basics techniques for aerosol delivery during mechanical ventilation. *Respir Care*. 2004;49(6):611-22.
 16. Dhand R, Guntur VP. How best to deliver aerosol medications to mechanically ventilated patients. *Clin Chest Med*. 2008;29(2):277-96. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2008.02.003>
 17. Dhand R. Aerosol therapy in patients receiving noninvasive positive pressure ventilation. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2012;25(2):63-78. <http://dx.doi.org/10.1089/jamp.2011.0929>
 18. Guerin C, Fassier T, Bayle F, Lemasson S, Richard JC. Inhaled bronchodilator administration during mechanical ventilation: how to optimize it, and for which clinical benefit? *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2008;21(1):85-96. <http://dx.doi.org/10.1089/jamp.2007.0630>
 19. Ari A, Areabi H, Fink JB. Evaluation of aerosol generator devices at 3 locations in humidified and non-humidified circuits during adult mechanical ventilation. *Respir Care*. 2010;55(7):837-44.
 20. Fink JB, Dhand R, Duarte AG, Jenne JW, Tobin MJ. Aerosol delivery from a metered-dose inhaler during mechanical ventilation. An in vitro model. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(2 Pt 1):382-7. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.154.2.8756810>
 21. Hess DR, Dillman C, Kacmarek RM. In vitro evaluation of aerosol bronchodilator delivery during mechanical ventilation: pressure-control vs. volume control ventilation. *Intensive Care Med*. 2003;29(7):1145-50. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-003-1792-1>
 22. Goode ML, Fink JB, Dhand R, Tobin MJ. Improvement in aerosol delivery with helium-oxygen mixtures during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(1):109-14. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.163.1.2003025>
 23. Hess DR, Acosta FL, Ritz RH, Kacmarek RM, Camargo CA Jr. The effect of heliox on nebulizer function using a beta-agonist bronchodilator. *Chest*. 1999;115(1):184-9. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.115.1.184>
 24. Hess DR. The mask for noninvasive ventilation: principles of design and effects on aerosol delivery. *J Aerosol Med*. 2007;20 Suppl 1:S85-98; discussion S98-9.
 25. Nava S, Karakurt S, Rampulla C, Braschi A, Fanfulla F. Salbutamol delivery during non-invasive mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled study. *Intensive Care Med*. 2001;27(10):1627-35. <http://dx.doi.org/10.1007/s001340101062>
 26. Chua HL, Collis GG, Newbury AM, Chan K, Bower GD, Sly PD, et al. The influence of age on aerosol deposition in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 1994;7(12):2185-91. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.94.07122185>
 27. Everard ML, Hardy JG, Milner AD. Comparison of nebulized aerosol deposition in the lungs of healthy adults following oral and nasal inhalation. *Thorax*. 1993;48(10):1045-6. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.48.10.1045>
 28. Kishida M, Suzuki I, Kabayama H, Koshibu T, Izawa M, Takeshita Y, et al. Mouthpiece versus facemask for delivery of nebulized salbutamol in exacerbated childhood asthma. *J Asthma*. 2002;39(4):337-9. <http://dx.doi.org/10.1081/JAS-120002291>
 29. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2008;133(3):756-66. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.07-1207>
 30. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326(7382):185. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.326.7382.185>
 31. Ram FS, Picot J, Lightowler JV, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD004104. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd004104.pub3>
 32. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive-pressure ventilation? A systematic review of the literature. *Ann Intern Med*. 2003;138(11):861-70. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-138-11-200306030-00007>
 33. Erzingher S, Schuepp KG, Brooks-Wildhaber J, Devadason SG, Wildhaber JH. Facemasks and aerosol delivery in vivo. *J Aerosol Med*. 2007;20 Suppl 1:S78-83; discussion S83-4.
 34. Branconnier MP, Hess DH. Albuterol delivery during noninvasive ventilation. *Respir Care*. 2005;50(12):1649-53.
 35. Calvert LD, Jackson JM, White JA, Barry PW, Kinnear WJ, O'Callaghan C. Enhanced delivery of nebulised salbutamol during non-invasive ventilation. *J Pharm Pharmacol*. 2006;58(11):1553-7. <http://dx.doi.org/10.1211/jpp.58.11.0017>
 36. Abdelrahim ME, Plant P, Chrystyn H. In-vitro characterisation of the nebulised dose during non-invasive ventilation. *J Pharm Pharmacol*. 2010;62(8):966-72. <http://dx.doi.org/10.1111/j.2042-7158.2010.01134.x>
 37. Smaldone GC, Sangwan S, Shah A. Facemask design, facial deposition, and delivered dose of nebulized aerosols. *J Aerosol Med*. 2007;20 Suppl 1:S66-75; discussion S75-7.
 38. Chatmongkolchart S, Schettino GP, Dillman C, Kacmarek RM, Hess DR. In vitro evaluation of aerosol bronchodilator delivery during noninvasive positive pressure ventilation: effect of ventilator settings and nebulizer position. *Crit Care Med*. 2002;30(11):2515-9. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200211000-00018>