

ORIGINAL

Editor

José Luís Braga de Aquino

Conflito de interesse

Não há.

Recebido





31 out. 2023

Aprovado

5 nov. 2024

Terapia inalatória com spray dosimetrado durante ventilação mecânica invasiva

Inhalation therapy with metered dose inhaler during invasive mechanical ventilation

Kathleen Asturian¹ , Micheli Thaís Bortolini² , Olavo José Vicente Neto² , Denise Milão³ 

¹ Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Escola de Ciências da Saúde e da Vida. Porto Alegre, RS, Brasil. Correspondência para: K ASTURIAN. E-mail: <asturiank@gmail.com>.

² Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Escola de Ciências da Saúde e da Vida. Porto Alegre, RS, Brasil.

³ Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Escola de Ciências da Saúde e da Vida, Faculdade de Farmácia. Porto Alegre, RS, Brasil.

Como citar este artigo: Asturian K, Bortolini MT, Vicente Neto OJ, Milão D. Terapia inalatória com spray dosimetrado durante ventilação mecânica invasiva. Rev Ciênc Med. 2025;33:e10209. <https://doi.org/10.24220/2318-0897v33a2025e10209>

Resumo

Objetivo

Descrever o perfil clínico de pacientes em ventilação mecânica com necessidade de inalação com broncodilatador em doses fixas, descrever a técnica inalatória empregada e verificar os efeitos da administração do medicamento sobre a mecânica respiratória.

Métodos

Estudo descritivo e observacional de uma série de casos, realizado em uma unidade de terapia intensiva, durante dois meses em um hospital do sul do Brasil. Foram incluídos adultos, de ambos os sexos, com prescrição de broncodilatador por inalador pressurizado submetidos a ventilação mecânica. Foram coletados as seguintes informações: dados clínicos contidos no prontuário eletrônico, técnica inalatória empregada, frequência cardíaca, parâmetros da mecânica respiratória (complacência estática e dinâmica, volume de ar corrente inspiratório e expiratório) pré-administração, 1 minuto e 5 minutos após inalação.

Resultados

Um total de 14 pacientes foram incluídos no estudo. A maioria apresentava pneumonia associada e não tinha histórico de doença respiratória prévia. Salbutamol foi o fármaco inalatório prescrito e uma técnica inalatória padrão com uso de aerocâmara adaptável ao circuito foi empregada para todos os indivíduos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os parâmetros de mecânica respiratória mensurados antes e após administração do medicamento. A frequência cardíaca apresentou significância estatística em dois momentos, quando comparado pré-administração versus 5 minutos e quando comparado 1 minuto versus 5 minutos ($p < 0,05$).



Conclusão

Uso de aerocâmara adaptável ao circuito e técnica adequada são essenciais para otimização da terapia inalatória durante a ventilação mecânica. O efeito broncodilatador não pode ser evidenciado. Novos estudos são necessários para melhor compreensão sobre o tema.

Palavras-chave: Administração por inalação. Broncodilatadores. Inaladores dosimetrados. Respiração artificial. Unidades de terapia intensiva.

Abstract

Objective

To describe the clinical profile of mechanically ventilated patients requiring fixed-dose bronchodilator inhalation, to detail the employed inhalation technique, and to assess the effects of medication administration on respiratory mechanics.

Methods

This was a descriptive, observational case series conducted in an intensive care unit over a two-month period at a hospital in southern Brazil. The study included adult patients of both genders who were prescribed bronchodilator inhalation via a pressurized metered-dose inhaler while undergoing mechanical ventilation. The following information was collected: clinical data contained in the electronic medical record, inhalation technique used, heart rate, respiratory mechanics parameters (static and dynamic compliance, inspiratory and expiratory tidal air volume) pre-administration, 1 minute and 5 minutes after inhalation.

Results

A total of 14 patients were included in the study. The majority had associated pneumonia and had no history of prior respiratory disease. Salbutamol was the prescribed drug, and a standard inhalation technique using an adaptable chamber to the circuit was employed for all individuals. There was no statistically significant difference observed in the measured respiratory mechanics parameters before and after medication administration. Heart rate showed statistical significance at two time points: when compared pre-administration versus 5 minutes, and when compared 1 minute versus 5 minutes ($p < 0.05$).

Conclusion

The use of an adaptable chamber to the circuit and proper technique are essential for optimizing inhaled therapy during mechanical ventilation. The bronchodilator effect could not be demonstrated. Further studies are needed for a better understanding of this topic.

Keywords: Administration, inhalation. Bronchodilator agents. Intensive care units. Metered dose inhalers. Respiration, artificial.

Introdução

Pacientes submetidos à ventilação mecânica invasiva (VM) podem apresentar aumento da resistência das vias aéreas e obstrução ao fluxo expiratório. Nesses casos, a administração de broncodilatadores pode reduzir significativamente a resistência pulmonar e melhorar a mecânica respiratória [1]. A via inalatória, nesse contexto, é preferida visto menor incidência de eventos adversos quando comparado à via sistêmica, e por sua fácil adaptação às rotinas assistenciais [2].

Um estudo de 2013 avaliou a prática de prescrições diárias de fármacos inalatórios em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) em 70 países. O estudo reportou que 99% dos médicos intensivistas prescreviam fármacos inalatórios durante ventilação mecânica, sendo que 43% utilizavam como método inalatório a nebulização e 55% fármacos contidos em inaladores pressurizados [3]. Os inaladores pressurizados (*Pressurized Metered Dose Inhaler* – pMDI), também conhecidos como sprays dosimetrados, são dispositivos multidoses, portáteis e econômicos, que contêm em seu interior uma mistura de propelentes, surfactantes, flavorizantes, conservantes e substância ativa, que pode ser broncodilatadores, corticoides, antibióticos, entre outras [2,4].

Os inaladores são amplamente utilizados e até mesmo preferível em relação a outros métodos, como a nebulização, visto sua maior praticidade de uso [5]. Além disso, especialmente durante o curso de doenças infectocontagiosas, a exemplo da Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19), o uso de pMDI é aconselhável por apresentar menores chances de contaminação e aerossolização de partículas infectadas para o ambiente [6].

Fatores que interferem na aerossolterapia durante VM e aspectos relacionados à técnica inalatória nessa condição foram elucidados por uma série de estudos pré-clínicos [7-9] e, posteriormente, por Ensaios Clínicos Randomizados e estudos experimentais [10-12]. Esses estudos podem ser encontrados na literatura sob diferentes objetivos de investigação, protocolos de pesquisa e rigor metodológico.

Os Ensaios Clínicos Randomizados, geralmente, são a melhor opção para testar o efeito de uma intervenção em condições ideais, porém estudos observacionais (analíticos ou descritivos) podem ser uma opção para avaliação da efetividade, considerando a análise de vida real [13]. Diante disso, o objetivo deste estudo foi descrever o perfil clínico de pacientes em ventilação mecânica com necessidade de inalação com broncodilatador em doses fixas, descrever a técnica inalatória empregada e verificar os efeitos da administração do medicamento sobre a mecânica respiratória.

Metódos

Trata-se de um estudo descritivo e observacional de uma série de casos. O estudo foi realizado em uma unidade de terapia intensiva, com capacidade de 15 leitos e com tempo médio de internação de aproximadamente 23 dias, durante um período de dois meses em um hospital terciário do sul do Brasil.

Para a seleção dos pacientes foram considerados os seguintes critérios de inclusão: adultos (maiores de 18 anos), de ambos os sexos, com vigência de prescrição com broncodilatador por pMDI em dose fixa e submetidos à ventilação mecânica invasiva. Pacientes que foram extubados, transferidos de unidade ou que evoluíram para óbito em menos de 48 horas foram considerados inelégíveis para o estudo.

Diariamente, um relatório de internações na unidade era gerado e a equipe de pesquisa realizava a aplicação dos critérios de elegibilidade. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, aguardava-se o momento da administração do broncodilatador em horário definido pela equipe assistencial (conforme aprazamento da prescrição). A inalação com pMDI era realizada pela equipe de enfermagem e/ou por fisioterapeutas. Os pesquisadores realizavam a observação da técnica inalatória e coletavam as informações de interesse através do monitor do ventilador mecânico.

Histórico de doença respiratória, uso domiciliar de medicamento inalatório, condição clínica atual, presença de pneumonia associada e fármaco broncodilatador prescrito foram os dados coletados por meio do prontuário eletrônico do paciente. Frequência cardíaca (FC), complacência estática e dinâmica das vias aéreas (Cest e Cdin) e volume de ar corrente inspiratório e expiratório (VACins e VACexp) foram os parâmetros utilizados para verificação da mecânica respiratória a fim de avaliar a resposta broncodilatadora. Essas medidas foram coletadas em três momentos: pré-administração do medicamento, 1 minuto (min) e 5 minutos (min) após inalação. Características relacionadas à técnica inalatória foram descritas de forma qualitativa.

O estudo foi elaborado de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos, tendo concordância do hospital e aprovação pelo Comitê de

Ética em Pesquisa da Escola de Ciências da Saúde e da Vida da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, sob o número de parecer 5.826.366.

As informações coletadas foram registradas em Software Excel® durante o período do estudo e, posteriormente, as variáveis foram analisadas por estatística descritiva (prevalência, média e desvio padrão) e pelo Teste *t* de Student no IBM®SPSS® versão 21.0, considerando $p < 0,05$ como nível de significância estatística.

Resultados

Um total de 14 pacientes foram considerados elegíveis para o estudo. A média de idade foi de $61,2 \pm 21,1$ anos, sendo nove pessoas do sexo feminino (64,2%) e 5 do sexo masculino (35,7%). O medicamento salbutamol 100mcg foi o broncodilatador prescrito para todos os pacientes com posologia de 8 jatos (equivalente a 800mcg), variando de 4 a 6 horas, conforme prescrição médica para cada indivíduo.

A maioria dos pacientes não apresentava histórico de doença respiratória prévia (78,5%; $n=11$). A indicação clínica para uso de broncodilatador inalatório foi para manejo de broncoespasmo na maioria dos casos ($n=12$; 85,7%) e por uso domiciliar prévio ($n=2$; 14,2%), como mostra a Tabela 1. Treze pacientes (92,8%) apresentavam pneumonia associada à ventilação mecânica (92,8%) e estavam em tratamento com antimicrobiano por via parenteral.

No momento da observação da técnica inalatória, todos indivíduos estavam com ventilação protetora (6 mL.kg⁻¹ peso corporal predito), em posição semirreclinada (posicionamento ereto da cabeça e do tronco em um ângulo entre 30-45°) e sem *driving* respiratório, ou seja, não estavam competindo com a ventilação ou realizando esforço ventilatório.

Tabela 1 – Características clínicas dos pacientes avaliados ($n=14$).

Características	n	%
Quadro Clínico		
SRAG por COVID-19	5	35,7
IRA por outras etiologias	5	35,7
IOT para proteção de via aérea	3	21,4
IOT para realização de procedimento	1	7,1
Dispositivo de invasão		
Tubo orotraqueal	6	42,8
TOT + TrachCare	6	42,8
Traqueostomia	2	14,3
Doença respiratória prévia		
Sim	3	21,4
Não	11	78,5
Indicação para uso de broncodilatador		
Uso domiciliar prévio	2	14,3
Manejo de broncoespasmo	12	85,7
Pneumonia associada à VM		
Sim	13	92,8
Não	1	7,2
Germes identificados no trato respiratório		
Sem exame recente	5	35,7
1 germe identificado	5	35,7
2 ou mais germes identificados	4	28,6

Nota: IOT: Intubação Orotraqueal, IRA: Insuficiência Respiratória Aguda, SRAG: Síndrome Respiratória Aguda Grave, TOT: Tubo orotraqueal, TrachCare: Sistema de Aspiração Fechado, VM: Ventilação Mecânica.

Sobre as características relacionadas à técnica inalatória, pode-se observar uma forma padrão de administração. Previamente às inalações, a aspiração da via aérea era realizada sempre quando havia secreção traqueal. Após, o pMDI era agitado vigorosamente e a vasilha de alumínio retirada do suporte plástico e conectada a uma aerocâmara para VM com dimensões de aproximadamente 119mm de comprimento por 58mm de largura.

O pMDI, juntamente à aerocâmara, era conectado à extremidade do tubo orotraqueal, cânula de traqueostomia ou *TrachCare*, seguido do filtro *Heat and Moisture Exchangers*, conector em Y e limbos inspiratórios e expiratórios, conforme mostra a Figura 1.

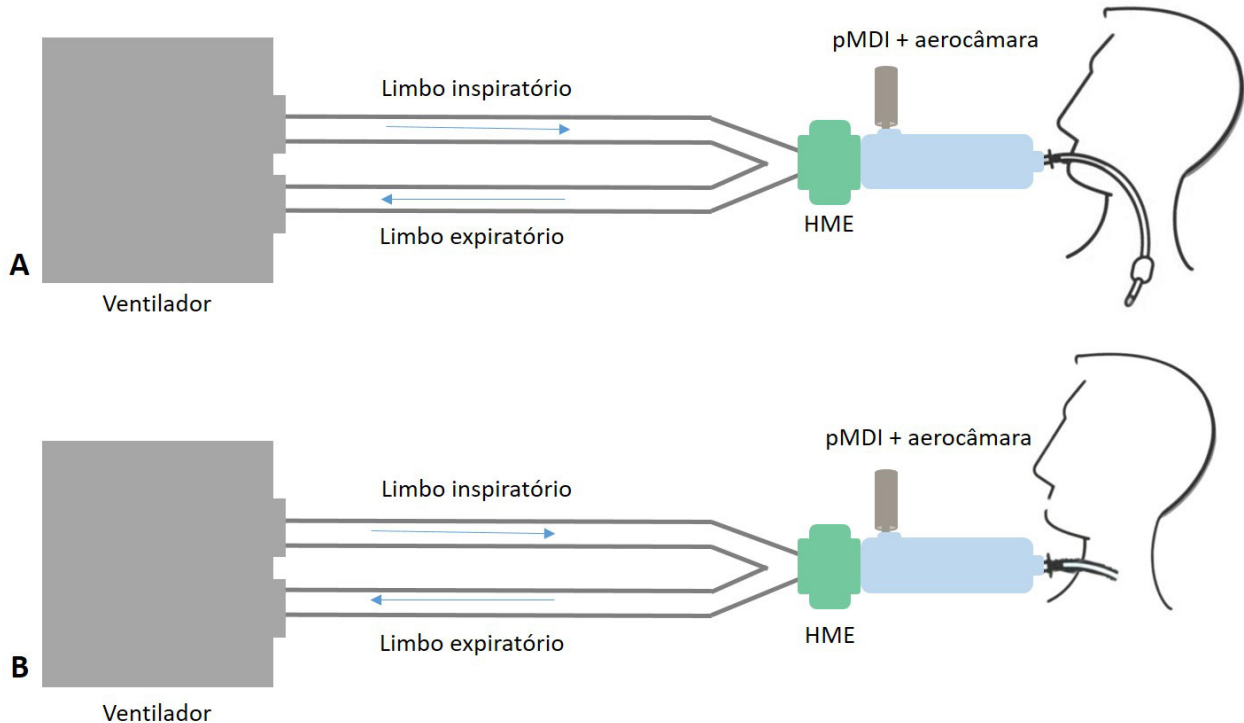


Figura 1 – Visão lateral da conexão do medicamento ao circuito de ventilação mecânica. A: pMDI + aerocâmara conectados ao tubo orotraqueal ou *TrachCare*. B: pMDI + aerocâmara conectados à cânula de traqueostomia.

Cada jato era disparado no início da fase inspiratória e aguardava-se entre 15 e 30 segundos para o disparo dos jatos subsequentes, até totalizar a dose. Caso o disparo do jato falhasse, uma nova agitação vigorosa da vasilha de alumínio era realizada. Após administração do medicamento, o pMDI era desconectado do sistema de VM.

Quando comparado os efeitos sobre a mecânica respiratória antes e após 5 (cinco) minutos da administração do medicamento, 57,1% (n=8) dos pacientes apresentaram aumento das complacências estática e dinâmica das vias aéreas. Houve aumento do volume de ar corrente inspiratório para 35,7% (n=5) dos pacientes; para 42,9% (n=6), o VACins se manteve igual; e para 21,4% (n=3) houve diminuição. A maioria dos indivíduos (64,3%; n=9) apresentou aumento do volume de ar corrente expiratório e da frequência cardíaca. As médias e desvio padrão para cada variável analisada são apresentados na Tabela 2.

A análise realizada a partir do Teste *t* de Student mostrou não haver diferença estatística antes e após administração do medicamento quando analisado os parâmetros de mecânica respiratória, como mostra a Tabela 3. A frequência cardíaca, porém, apresentou significância

estatística ($p=0,002651$) quando comparado os efeitos da administração após 1 e 5 minutos e também quando comparado os efeitos da administração pré-administração e após 5 minutos ($p=0,06537$). O volume de ar corrente expiratório foi o único parâmetro de mecânica respiratória que apresentou significância estatística quando comparado os efeitos após 1 e 5 minutos da administração do fármaco ($p=0,07751$).

A administração de oito inalações de salbutamol em dose única produziu aumento gradual da FC em batimentos por minuto (bpm), com persistência após 5 minutos, como mostra a Figura 2.

Tabela 2 – Análise descritiva dos parâmetros coletados.

Parâmetro	Pré-administração	1 minuto após	5 minutos após
	média±DP	média±DP	média±DP
Frequência cardíaca (bpm)	94,57±26,45	96,57±25,19	98,64±24,56
Complacência estática (ml/cmH ₂ O)	42,51±20,30	49,92±43,22	50,44±38,20
Complacência dinâmica (ml/cmH ₂ O)	179,24±63,98	185,46±75,06	181,04±74,94
Volume de ar corrente inspiratório (ml)	358,64±55,30	379,57±104,20	381,36±102,94
Volume de ar corrente expiratório (ml)	358,57±49,06	404,50±146,72	384,00±120,64

Notas: Bpm: batimentos por minuto, DP: desvio padrão, ml: mililitros.

Tabela 3 – Análise estatística pelo Teste *t* de Student.

Parâmetro	Pré vs 1 min	<i>p</i> -valor	Pré vs 5 min	<i>p</i> -valor	1 min vs 5 min	<i>p</i> -valor
Frequência cardíaca	2,00 (-1,44; 5,44)	0,2315	4,07 (-0,30; 8,44)	0,06537	2,07 (0,86; 3,28)	0,002651
Complacência estática	7,40 (-11,88; 26,69)	0,4218	7,93 (-6,75; 22,60)	0,2644	0,52 (-6,29; 7,33)	0,871
Complacência dinâmica	6,23 (-15,42; 27,87)	0,5449	1,81 (-21,43; 25,05)	0,8692	-4,421 (-29,90; 21,06)	0,7138
Volume de ar corrente inspiratório	20,93 (-16,66; 58,51)	0,25	22,71 (-13,97; 59,40)	0,204	1,79 (-1,98; 5,55)	0,324
Volume de ar corrente expiratório	45,93 (-24,31; 116,17)	0,1813	25,43 (-29,69; 80,55)	0,3371	-20,5 (-43,60; 2,60)	0,07751

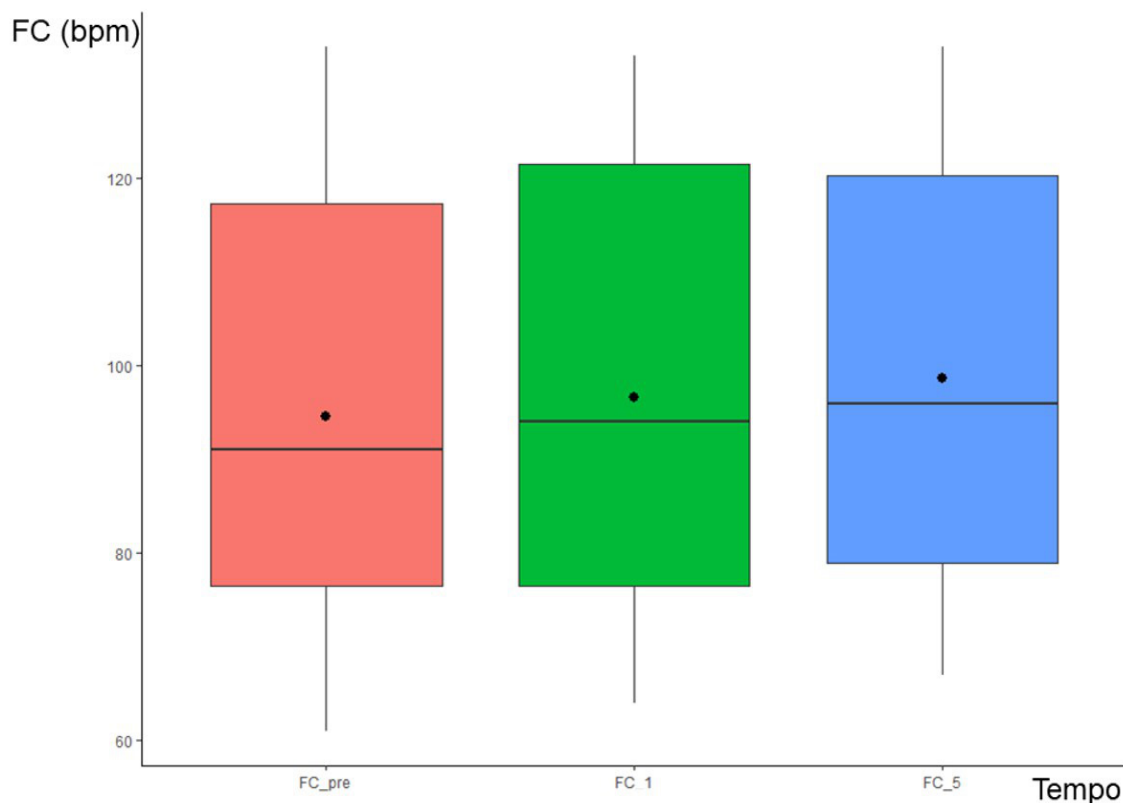


Figura 2 – Efeito da administração de salbutamol sobre a frequência cardíaca em batimentos por minuto (FC bpm), pré administração do medicamento e em 1 e 5 minutos após oito inalações.

Discussão

Este estudo se propôs a descrever as características clínicas de pacientes submetidos à VM e com prescrição vigente de doses fixas de broncodilatador em pMDI, além de descrever a técnica inalatória empregada e verificar o efeito broncodilatador do medicamento sobre a mecânica respiratória.

A partir das análises realizadas, pode-se observar que os indivíduos receberam as inalações por meio de uma técnica inalatória padrão utilizada na unidade de internação. Embora uma forma padronizada de administração tenha sido empregada, observou-se uma alta variação entre as médias dos parâmetros mensurados e desvio padrão entre os indivíduos. Ainda que a análise dos parâmetros de mecânica respiratória tenha apresentado diferença numérica quando comparado os efeitos pré e pós administração do medicamento (Tabela 2), a análise pelo Teste *t* de Student não apontou significância estatística.

A FC, um parâmetro inespecífico e não relacionado à mecânica respiratória, foi mensurada pois o aumento da FC é considerado uma reação adversa comum ao uso de broncodilatadores adrenérgicos, visto uma pequena ação sobre os receptores β_1 -adrenérgicos do músculo cardíaco [14]. Embora tenha sido identificada significância estatística após 5 minutos da inalação, não é possível afirmar que tenha havido efeito broncodilatador apenas pela análise deste parâmetro.

Estudos sobre aerossolterapia durante VM podem ser encontrados na literatura, embora haja uma escassez de pesquisas nessa área. Ao realizar uma busca estruturada na base de dados PubMed, com os descritores “*Mechanical Ventilation*” e “*Metered Dose Inhalers*” e suas respectivas sinônimas, conectados ao operador booleano “AND”, até setembro de 2023, foram identificados apenas 198 resultados de busca. A maioria era estudos pré-clínicos, revisões de literatura, opiniões de especialistas e editoriais. Vinte e três estudos clínicos foram encontrados, sendo majoritariamente ensaios clínicos randomizados, seguido de estudos experimentais do tipo antes e depois.

O presente estudo, por apresentar um desenho metodológico observacional, possui várias diferenças quando comparado aos estudos experimentais encontrados na literatura. Critérios de elegibilidade com pacientes de mesma condição clínica (por exemplo, somente pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica) [11,15-22]; ventiladores mecânicos do mesmo fabricante para todos os indivíduos [16,18,23]; ajuste dos parâmetros ventilatórios [10,24]; e suspensão de medicamentos (como broncodilatadores inalatórios ou corticoides sistêmicos) [18] previamente à análise foram as principais características metodológicas identificadas nos estudos experimentais e que diferem dos estudos observacionais.

Como este estudo se propôs a uma análise de vida real, essas características não foram modificadas e, por conta disso, acredita-se que esses tenham sido fatores importantes que levaram à heterogeneidade dos resultados. Destaca-se que, embora o tamanho amostral do presente estudo seja pequeno, os ensaios experimentais também se apresentam com uma quantidade baixa de paciente incluídos, tendo aproximadamente entre 10 e 20 indivíduos por ensaio [11,12,15,16,21,22,25-27].

As limitações deste estudo estão relacionadas ao desenho metodológico, a heterogeneidade entre os pacientes e o número amostral pequeno. Estudos sobre aerossolterapia durante VM são escassos e esse fato pode ser explicado pela complexidade da condição clínica e diversidade de tratamentos com o suporte ventilatório. Para estudos observacionais futuros, estima-se que algumas estratégias possam ser interessantes para aprimoramento do desenho metodológico, como maior número amostral, inclusão de indivíduos com a mesma condição clínica e aferição das variáveis por outro método como, por exemplo, concentração do fármaco na urina [19].

Conclusão

O uso de aerocâmara adaptável ao circuito e técnica inalatória são cuidados essenciais a serem tomados para administração de medicamentos inalatórios contidos em sprays dosimetrados para pacientes em ventilação mecânica invasiva. Os parâmetros de mecânica respiratória mensurados não apresentaram significância estatística quando comparado o efeito broncodilatador pré e pós administração do fármaco. Novos estudos são necessários para melhor compreensão sobre o tema.

Referências

1. Maccari JG, Teixeira C, Gazzana MB, Savi A, Dexheimer-Neto FL, Knorst MM. Inhalation therapy in mechanical ventilation. *J Bras Pneumol*. 2015;41(5):467-72. doi: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000000035>
2. Fink JB, Dhand R. Aerosol Therapy in Mechanically Ventilated Patients: Recent Advances and New Techniques. *Respir Crit Care Med*. 2000;21(3):183-201. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2000-9854>
3. Ehrmann S, Roche-Campo F, Sferrazza Papa GF, Isabay D, Brochard L, Apiou-Sbirlea G. Aerosol therapy during mechanical ventilation: An international survey. *Intensive Care Med*. 2013;39(6):1048-56. doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-013-2872-5>
4. Newman SP. Principles of metered-dose inhaler design. *Respir Care*. 2005;50(9):1177-88.
5. Ari A, Fink JB, Dhand R. Inhalation therapy in patients receiving mechanical ventilation: An update. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2012;25(6):319-32. doi: <https://doi.org/10.1089/jamp.2011.0936>
6. Whittle JS, Pavlov I, Sacchetti AD, Atwood C, Rosenberg MS. Respiratory support for adult patients with COVID-19. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2020;1(2):95-101. doi: <https://doi.org/10.1002/emp2.12071>
7. 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):382-7. doi: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.2.8756810>
8. Ari A, Harwood RJ, Sheard MM, Fink JB. Pressurized metered-dose inhalers versus nebulizers in the treatment of mechanically ventilated subjects with artificial airways: An in vitro study. *Respir*. 2015;60(11):1570-4. doi: <https://doi.org/10.4187/respcare.04125>
9. 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):1391-4. doi: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.152.4.7551401>
10. 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. doi: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.115.6.1653>
11. Fernandez A, Lazaro A, Garcia A, Aragon C, Cerda E. Bronchodilators in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Mechanical Ventilation Utilization of Metered-dose Inhalers. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141(1):164-8. doi: <https://doi.org/10.1164/ajrccm/141.1.164>
12. Gay PC, Patel HG, Neson SB, Gilles B, Hubmayr RD. Metered Dose Inhalers for Bronchodilator Delivery in Intubated, Mechanically Ventilated Patients. *Chest J*. 1991;99(1):66-71. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.99.1.66>
13. Ferreira JC, Patino CM. Escolhendo sabiamente entre ensaios clínicos randomizados e desenhos observacionais em estudos sobre intervenções. *J Bras Pneumol*. 2016;42(3):165. doi: <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000152>
14. Micromedex [Internet]. Greenwood Village: IBM Corporation; 2023. Albuterol [cited 20 jun. 2023]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>

15. Wegener T, Wretman S, Nystrom S. Effect of ipratropium bromide aerosol on respiratory function in patients under ventilator treatment. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1987;31(7):652-4. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1987.tb02638.x>
16. Dhand R, Duarte AG, Jubran A, Jenne JW, Fink JB, Fahey PJ, et al. Dose-Response to Bronchodilator Delivered by Metered-Dose Inhaler in Ventilator-supported Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:388-93. doi: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.2.8756811>
17. Dhand R, Jubran A, Tobin MJ. Bronchodilator Delivery by Metered-dose Inhaler in Ventilator-supported Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:1827-33. doi: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.151.6.7767526>
18. Mouloudi E, Katsanoulas K, Anastasaki M, Askitopoulou E, Georgopoulos D. Bronchodilator delivery by metered-dose inhaler in mechanically ventilated COPD patients: influence of end-inspiratory pause. *Eur Respir J.* 1998;12(1):165-9. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.98.12010165>
19. Seif SM, MA E, Rabea H, Saeed H, Abdelrahim MEA. Aerosol delivery of inhalation devices with different add-on connections to invasively ventilated COPD subjects: An in-vivo study. *Eur J Pharm Sci.* 2021;167(1):105988. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.105988>
20. Guerin C, Chevre A, Dessirier P, Poncet T, Becquemin MH, Dequin PF, et al. Inhaled Fenoterol-Ipratropium Bromide in Mechanically Ventilated Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1036-42. doi: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.4.9710081>
21. Malliotakis P, Mouloudi E, Prinianakis G, Kondili E, Georgopoulos D. Influence of respiratory efforts on b2-agonist induced bronchodilation in mechanically ventilated COPD patients: A prospective clinical study. *Respir Med.* 2007;101(2):300-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.05.002>
22. Malliotakis P, Linardakis M, Gavriilidis G, Georgopoulos D. Duration of salmeterol-induced bronchodilation in mechanically ventilated chronic obstructive pulmonary disease patients: A prospective clinical study. *Crit Care.* 2008;12:R140. doi: <https://doi.org/10.1186/cc7117>
23. Mouloudi E, Prinianakis G, Kondili E, Georgopoulos D. Effect of inspiratory flow rate on beta2-agonist induced bronchodilation in mechanically ventilated COPD patients. *Intensive Care Med.* 2001;27(1):42-6. doi: <https://doi.org/10.1002/central/CN-00347013/full>
24. Mouloudi E, Katsanoulas K, Anastasaki M, Hoing S, Georgopoulos D. Bronchodilator delivery by metered-dose inhaler in mechanically ventilated COPD patients: influence of tidal volume. *Intensive Care.* 1999;25:1215-21. doi: <https://doi.org/10.1007/s001340051049>
25. Manthous CA, Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH. Metered-Dose Inhaler Versus Nebulized Albuterol in Mechanically Ventilated Patients. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148(1):1567-70. doi: https://doi.org/10.1164/ajrccm/148.6_Pt_1.1567
26. Manthous CA, Chatila W, Schmidt GA, Hall JB. Treatment of Bronchospasm by Metered-Dose Inhaler Albuterol in Mechanically Ventilated Patients. *Chest J.* 1995;107(1):210-3. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.107.1.210>
27. Duarte AG, Dhand R, Reid R, Fink JB, Fahey PJ, Tobin MJ, et al. Serum albuterol levels in mechanically ventilated patients and healthy subjects after metered-dose inhaler administration. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(6):1658-63. doi: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.6.8970351>

Agradecimentos

Ao Programa de Residência Multiprofissional e Uniprofissional da Saúde do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PREMUS), à Escola de Ciências da Saúde e da Vida e ao Núcleo de Assessoria Estatística da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Colaboradores

Conceituação: K ASTURIAN e OJV NETO. Curadoria de dados: K ASTURIAN, MT BORTOLINI e OJV NETO. Análise formal: K ASTURIAN. Investigação: K ASTURIAN, MT BORTOLINI e OJV NETO. Metodologia: K ASTURIAN e MT BORTOLINI. Recursos: D MILÃO. Supervisão: D MILÃO. Validação: OJV NETO e D MILÃO. Escrita – rascunho original: K ASTURIAN, MT BORTOLINI e OJV NETO. Escrita – revisão e edição: D MILÃO.