

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

AEROSOLTERAPIA EM VENTILAÇÃO MECÂNICA NÃO-INVASIVA:

REVISÃO DE LITERATURA

Kathleen Asturian

Porto Alegre

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

AEROSOLTERAPIA EM VENTILAÇÃO MECÂNICA NÃO-INVASIVA:
REVISÃO DE LITERATURA

Discente: Kathleen Asturian

Orientador Prof. Dr. Diogo Pilger

Porto Alegre, junho de 2019

Este trabalho e esta formação são dedicados à minha mãe, ex-cabeleireira e atual Professora que somente aos 42 anos teve a oportunidade de seguir os caminhos da educação. Meu maior exemplo de força e perseverança.

“(…) está a olhar a estante que tem em frente, encontram-se ali reunidos todos os livros que reviu ao longo duma vida de trabalho, não os contou, mas fazem uma biblioteca, títulos, nomes, ele é o romance, ele é a poesia, ele é o teatro, ele são os oportunismos políticos e biográficos, ele são as memórias, títulos, nomes, nomes, títulos, uns célebres até os dias de hoje, outros que tiverem a sua boa hora e para quem o relógio parou, alguns ainda suspensos do destino. Mas o destino que temos é o destino que somos.”

História do Cerco de Lisboa – José Saramago

AGRADECIMENTOS

Com o encerramento deste ciclo e com o começo de outros tantos que estão por vir, preciso agradecer algumas pessoas que fazem parte da minha trajetória. Agradeço aos meus pais, Elisete e Mekitar, e aos meus tios, Fátima, Augusto e Cláudio, que sempre me mostraram a importância real da vida e se esforçaram para me dar todas as oportunidades, mesmo frente às muitas dificuldades. Um agradecimento especial às duas mulheres mais importantes da minha vida: à minha mãe, que muito abdicou por mim e por meu irmão e que hoje conseguiu realizar o sonho de se tornar professora e à minha tia “Nhanhá” por fazer e ser tanto pra mim, na infância e no agora.

Ao meu amor e companheiro de vida, Vinícius Rodrigues, agradeço por ter tanto carinho e cuidado, por ser tão pensante e íntegro. Estar contigo é saber que terei sempre alguém para caminhar junto comigo, ao meu lado. Te agradeço pelos ensinamentos e reflexões diários que vão muito além de Geografia e Educação. Depois de ter você, poetas para quê?

Agradeço ao Professor Diogo Pilger pelas palavras de carinho, pelos incentivos e por fazer eu acreditar mais em mim, pelo chimarrão das orientações e por encurtar a distância entre aluno/professor me deixando mais à vontade e confiante. Agradeço à Maria Angélica Pires Ferreira, pela oportunidade de participar do Grupo de Orientação e Treinamento em Técnica Inalatória (GOTTI-HCPA) e por despertar as minhas aptidões e capacidades.

Agradeço a esta Universidade por ter aprimorado as minhas habilidades de estudo e criticidade profissional. Agradeço à Pró-Reitoria de Assuntos Estudantis (PRAE) por me manter nessa casa e por permitir que eu seguisse sonhando com um ensino público, de qualidade e inclusivo. À Política de Cotas e ao Programa Universidade para Todos (ProUni) agradeço por ter oportunizado, em 2013, o meu primeiro contato com o ensino superior. A estes mesmos programas, agradeço por permitir inúmeros amigos e colegas a fazer parte do ensino superior que, por ora, foi majoritariamente branco e elitizado.

Por fim, agradeço a todos Professores que construíram essa história junto comigo, especialmente, aos professores da escola pública e do pré-vestibular popular, que mesmo tão desvalorizados neste país, seguem a cultivar sementes por onde passam. Obrigada, professores, pelas oportunidades e por me fazer uma pessoa apaixonada pelo estudo e pelo estudar.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1 DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA	12
1.2 VENTILAÇÃO MECÂNICA E INDICAÇÕES	13
1.3 MODOS VENTILATÓRIOS NA VNI	14
2. MÉTODOS.....	15
3. RESULTADOS	16
3.1 FATORES RELACIONADOS AO INALADOR PRESSURIZADO	18
3.1.1. <i>Tipo de Propelente</i>	18
3.1.2. <i>Uso de Aerocâmara</i>	18
3.2 FATORES RELACIONADOS AO VENTILADOR MECÂNICO.....	19
3.2.1. <i>Portas de Vazamento e Disparo do Jato</i>	19
3.2.2. <i>Parâmetros do Aparelho</i>	20
3.2.3 <i>Interface</i>	21
3.2.4 <i>Densidade do gás</i>	21
3.3 FATORES RELACIONADOS AO PACIENTE	21
3.3.1 <i>Tipo de obstrução da via aérea</i>	21
3.3.2 <i>Tolerabilidade ao suporte</i>	21
4. DISCUSSÃO	21
5. CONCLUSÃO.....	24
REFERÊNCIAS	25
ANEXO - INSTRUÇÕES REDATORIAIS.....	28

LISTA DE SIGLAS

CPAP – *Continuous positive airway pressure* (Pressão positiva contínua na via aérea)

BIPAP – *Bilevel positive airway pressure* (Pressão positiva bifásica na via aérea)

EPAP – *Expiratory positive airway pressure* (Pressão expiratória positiva)

IPAP – *Inspiratory positive airway pressure* (Pressão inspiratória positiva)

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

PEEP – *Positive end-expiratory pressure* (Pressão positiva expiratória final)

pMDI – *Pressurized metered-dose inhalers* (Inalador Pressurizado de dose calibrada)

VM – Ventilação Mecânica

VMI – Ventilação Mecânica Invasiva

VNI – Ventilação Mecânica Não-invasiva

VEF₁ – Volume expiratório forçado em 1 segundo

SAC – Serviço de Atendimento ao Consumidor

HFA – Hidrofluoralcano

CFC – Clorofluorcarbono

mL – Mililitros

µg – Microgramas

mg – Miligramas

Este artigo foi elaborado conforme as normas do Jornal Brasileiro de Pneumologia
apresentadas em anexo.

ARTIGO

AEROSSOLTERAPIA EM VENTILAÇÃO MECÂNICA NÃO-INVASIVA

Aerosol Therapy in Noninvasive Mechanical Ventilation

Kathleen Asturian¹; Diogo Pilger²

¹ Discente do Curso de Farmácia – Faculdade de Farmácia – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre/RS – Brasil

² Docente do Curso de Farmácia – Faculdade de Farmácia – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre/RS – Brasil

RESUMO

A administração de medicamentos inalatórios broncodilatadores é terapia base para pacientes com doenças respiratórias, especialmente, pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). A Ventilação Mecânica Não-invasiva (VNI) é recomendada em quadros de exacerbação da DPOC, e é responsável por diminuir a fadiga respiratória, realizar a manutenção das trocas gasosas e ainda diminuir o risco de intubação endotraqueal. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistematizada de literatura sobre a administração de fármacos contidos em inaladores pressurizados a pacientes recebendo suporte ventilatório não-invasivo. Foram encontrados 11 artigos a partir das bases de dados consultadas, além de diretrizes e informações técnicas dos fabricantes. Fatores como parâmetros pressóricos do ventilador, fluxo de ar, umidade do circuito, vazamentos indesejáveis de ar e assincronia entre paciente-ventilador afetam a entrega do fármaco à via aérea inferior. A administração de medicamentos pela via inalatória neste contexto é afetada por inúmeros fatores e por isso, na prática habitual, é realizada desconectando o paciente do ventilador e realizando a técnica diretamente pela cavidade oral. Observa-se na prática clínica que efeitos terapêuticos broncodilatadores são alcançados quando são administrados fármacos inalatórios a pacientes em VNI. Alguns cuidados podem minimizar a perda do medicamento no circuito e aumentar a entrega do fármaco aos pulmões.

Descritores: Ventilação não Invasiva; Administração inalatória; Inaladores de dose calibrada; Espaçadores para inalação

ABSTRACT

The administration of bronchodilator inhalers is a basic therapy for patients with respiratory diseases, especially with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Noninvasive mechanical ventilation (NIV) is performed in exacerbation of COPD, and is responsible for decreasing respiratory fatigue, maintenance of gas exchange and also decreasing the risk of endotracheal intubation. The objective of this study is to do a systematic review of the literature on the administration of drugs contained in non-invasive ventilatory patients. There were found 11 articles on consulted databases, also including guidelines and technical information from manufacturers. Factors such as ventilator pressure, airflow, circuit humidity, undesirable air leaks, and patient-ventilator asynchrony affect delivery of the drug to the lower airway. The inhalation administration of drugs in this context is affected by numerous factors and therefore, in the usual practice, it is carried out by disconnecting the patient from the ventilator and performing the technique directly through the oral cavity. It is observed in clinical practice that bronchodilator therapeutic effects are achieved when inhaled drugs are administered to patients on NIV. Some precautions can minimize drug loss in the circuit and increase delivery of the drug to the lungs.

Descriptors: Noninvasive Ventilation; Inhalation; Metered Dose Inhalers; Inhalation Spacers

1. INTRODUÇÃO

Pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), frequentemente, necessitam de suporte ventilatório não-invasivo quando apresentam exacerbação grave acompanhada de acidose respiratória ou hipercapnia. O benefício do uso de Ventilação Mecânica Não-Invasiva (VNI) nestes casos é comprovado com meta-análises que mostram que o uso de VNI em exacerbação de DPOC diminui a necessidade de intubação do paciente e o risco de mortalidade.^(1,2)

Alguns pacientes também apresentam um aumento da resistência das vias aéreas, com aumento da pressão expiratória final positiva (*positive end-expiratory pressure* – PEEP) gerando um fenômeno conhecido como hiperinsuflação dinâmica, ou auto-PEEP. Essa pressão residual gera um aumento do esforço ventilatório, contribuindo para a fadiga respiratória muscular do paciente, e desta maneira, o uso da VNI também pode aliviar esta disfunção ventilatória.⁽³⁾

O uso de broncodilatadores é considerado terapia farmacológica base para o tratamento de pessoas com DPOC, sendo que pacientes recebendo suporte ventilatório não-invasivo podem reduzir significativamente a resistência das vias aéreas, contribuindo com a melhora da mecânica respiratória.^(4,5)

Apesar de artigos publicados em literatura⁽⁶⁻⁸⁾, poucos estudos existem sobre o perfil de distribuição pulmonar de fármacos inalatórios, principalmente, aqueles contidos em inaladores pressurizados e que são rotineiramente prescritos. A técnica inalatória correta, parâmetros do aparelho e conexão do inalador pressurizado ao circuito também são questões que geram dúvidas em relação à administração de broncodilatadores em VNI.

1.1 DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma doença comum, evitável e tratável, caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação do fluxo aéreo devida a anormalidades das vias aéreas e/ou alveolares geralmente causadas por exposição significativa a partículas ou gases nocivos. A limitação crônica do fluxo aéreo que é característica da DPOC é causada por uma mistura de doença das pequenas vias aéreas (por exemplo, bronquiolite obstrutiva) e destruição do parênquima (enfisema), cujas contribuições relativas variam de pessoa para pessoa.⁽⁹⁾

A terapia farmacológica base para tratamento de pessoas com DPOC consiste no uso de broncodilatadores pela via inalatória, os quais proporcionam um alívio rápido do sintoma por agir diretamente na via respiratória e por menores efeitos adversos sistêmicos.^(4,10) O tratamento com corticoides inalatórios pode ser realizado, muito embora, os benefícios desta classe farmacológica na DPOC sejam de baixa magnitude, sendo indicado para pacientes com obstrução do fluxo aéreo maior, ou seja, como tratamento regular para pacientes com $VEF_1 < 50\%$ (volume expiratório forçado em 1 segundo), o que configura uma DPOC grave ou muito grave, ou para pacientes com múltiplas exacerbações.^(4,11)

1.2 VENTILAÇÃO MECÂNICA E INDICAÇÕES

A terapia por suporte ventilatório é responsável pela substituição total ou parcial da ventilação espontânea, sendo indicada para pacientes com insuficiência respiratória aguda ou crônica agudizada.⁽¹²⁾ A ventilação mecânica (VM) propicia a diminuição do trabalho respiratório, evitando a fadiga da sua musculatura; diminui o consumo de oxigênio e desta forma reduz o desconforto respiratório e realiza a manutenção das trocas gasosas.⁽¹³⁾

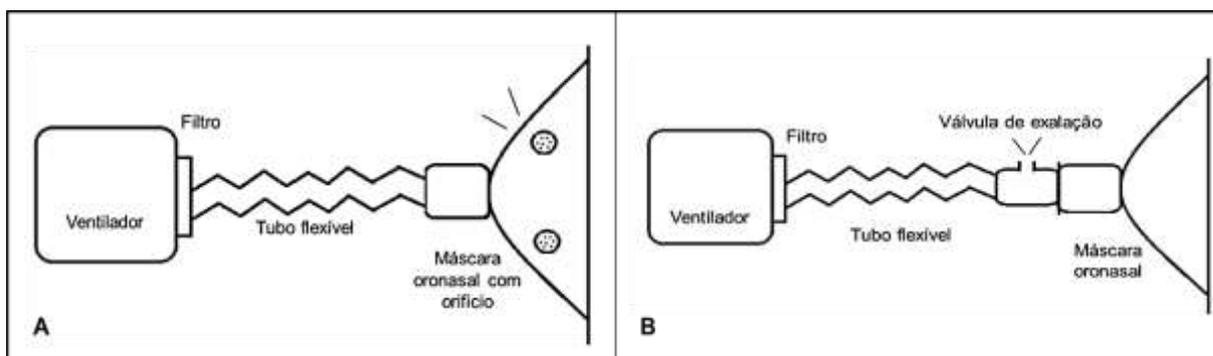
A forma invasiva da VM, **ventilação mecânica invasiva (VMI)**, consiste no uso de um tubo endotraqueal ou traqueostomia que acessa diretamente a via aérea através de um dispositivo de ventilação. A forma não-invasiva da VM, **ventilação mecânica não-invasiva (VNI)**, consiste no uso de uma interface externa, geralmente máscara facial ou naso-facial.⁽¹²⁾ Tanto na forma invasiva como na não-invasiva, pode-se empregar uma pressão positiva na via aérea, a qual é responsável pela movimentação do gás para dentro dos pulmões devido a uma geração de gradiente de concentração de pressões entre a via aérea superior (do nariz à traqueia) e o alvéolo.⁽¹³⁾

O uso de ventilação mecânica não-invasiva é preferida em relação ao uso de ventilação invasiva (intubação e ventilação por pressão positiva). A VNI é um modo inicial de tratamento da insuficiência respiratória aguda em pacientes com DPOC exacerbada e assim é indicada em casos de: acidose respiratória ($PaCO_2 = 6,0$ kPa ou 45 mmHg e pH arterial = 7,35); dispneia grave com sinais clínicos sugestivos de aumento do trabalho respiratório e/ou aumento da fadiga da sua musculatura e hipoxemia persistente apesar de oxigenoterapia de suporte.⁽⁹⁾

Basicamente, os ventiladores são compostos pelo aparelho, propriamente dito, que contém a tela expositora para alteração dos parâmetros; filtro trocador de calor e umidade

HME (*heat and moisture exchanger*) e saída de ar onde é conectado um tubo flexível (traqueia plástica). Ao tubo flexível é conectado diretamente uma interface: máscara oronasal, nasal, facial total ou capacete.

A máscara oronasal é uma das mais empregadas clinicamente por permitir maior conforto ao paciente.⁽⁷⁾ Esta interface pode conter um orifício que permite a exalação de CO₂ (Fig.1A); e em casos onde não há permissão de escape, é adicionado ao circuito uma válvula de exalação para a evasão do CO₂ produzido pela troca alveolar (Fig.1B).



Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 1: (A) Máscara oronasal com orifício que permite escape de CO₂. (B) Escape de CO₂ inserido no circuito através de uma válvula de exalação.

1.3 MODOS VENTILATÓRIOS NA VNI

A ventilação mecânica apresenta diversos modos ventilatórios que podem ser definidos pela frequência respiratória do paciente, da máquina ou de ambos, ou seja, o ar que sai do ventilador é requerido pelo paciente ou pelo equipamento quando o paciente não se apresenta responsivo. O modo ventilatório descrito neste estudo se refere ao modo ventilatório espontâneo, portanto, àquele modo no qual o paciente define a incursão respiratória junto a uma pressão de suporte gerada pelo equipamento.⁽¹⁴⁾

Dentre os modos ventilatórios empregados no modo espontâneo (incursão respiratória definida pelo paciente) optamos por destacar CPAP e BILEVEL, ambos usados rotineiramente na DPOC exacerbada:

- CPAP (*Continuous positive airway pressure*): é administrado somente uma pressão positiva expiratória final contínua nas vias aéreas (PEEP), responsável por manter os alvéolos abertos durante o ciclo respiratório, facilitando a oxigenação.

- BILEVEL (*Bilevel positive airway pressure*): são administradas pressões em dois níveis distintos, sendo uma pressão positiva na fase inspiratória (IPAP) e uma segunda pressão positiva na fase expiratória (EPAP), sendo que, a proporção pressórica é maior na inspiração.

A escolha entre estes dois modos ventilatórios é definido de acordo com a gravidade do quadro pulmonar crônico-agudizado do paciente com DPOC, visto que, a mesma pode coexistir com outras doenças respiratórias.^(10,15)

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão integrativa de literatura sobre a forma de administração de medicamentos aerossóis em pacientes recebendo suporte ventilatório não-invasivo e identificando qual a técnica inalatória mais indicada para aerossolterapia em VNI. A identificação dos fatores que afetam a entrega de fármacos inalatórios aos brônquios e as configurações dos parâmetros do ventilador também são objetivos deste trabalho.

2. MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistematizada de literatura, conduzida a partir de duas palavras-chaves: “*noninvasive ventilation*” AND “*inhalation techniques*”, restringida para artigos publicados até 31 de dezembro de 2018. As bases de dados consultadas foram PUBMED, LILACS, EMBASE e COCHRANE, *Physiotherapy Evidence Database* e *Evidence-based Nursing*, além disso, a mesma busca foi realizada nas Sociedades Científicas: americana, canadense, europeia e australiana. Realizou-se uma busca nas Diretrizes, Consensos e Protocolos Clínicos em DPOC e em Ventilação Mecânica da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e uma revisão das Diretrizes em Ventilação Mecânica da Associação de Medicina Intensiva Brasileira.

Foram critérios de inclusão deste estudo os seguintes documentos: revisões bibliográficas, sistemáticas, estudos *in vitro*, estudos observacionais e randomizados; nos idiomas inglês, português e espanhol, que mensuravam sobre aerossolterapia em VNI, uso de inalador pressurizado (*pressurized metered-dose inhaler* – pMDI) em ventilação mecânica, avaliação da entrega de medicamentos aerossóis em VNI, técnicas básicas de administração de medicamentos inalatórios em VM, e configurações dos parâmetros do ventilador para otimização da terapia inalatória. Foram excluídos por serem inconclusivos para o estudo: artigos que dissertavam sobre terapia inalatória apenas com nebulizadores, técnica inalatória

exclusivamente em pacientes em ventilação mecânica invasiva (VMI), administração de medicamentos inalatórios em pacientes com cânula nasal de alto fluxo, aerosolterapia apenas em pacientes traqueostomizados ou pacientes pediátricos.

Ainda realizou-se uma consulta às bulas, monografias do Food and Drug Administration (FDA), Micromedex™ e UptoDate™ para os seguintes medicamentos inalatórios pressurizados: salbutamol 100µg; fumarato de formoterol di-hidratado / budesonida 6/100 e 6/200µg; e brometo de ipratrópio / bromidrato de fenoterol 0,020 mg + 0,050 mg – todos estes usados como terapia farmacológica na DPOC.(4)

Realizou-se contato com 3 (três) empresas fornecedoras de aparelhos de suporte ventilatório, 3 (três) indústrias farmacêuticas produtoras dos medicamentos inalatórios usados na terapia e 2 (duas) empresas produtoras de aerocâmaras através do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC). A pergunta-chave realizada a todas as empresas foi em relação a como administrar medicamentos inalatórios em pacientes recebendo VNI.

3. RESULTADOS

Um total de 1841 artigos foi encontrado no somatório de todas as bases consultadas. Após remoção das duplicatas e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, por meio da leitura de títulos e resumos, foram selecionadas para leitura na íntegra 43 publicações. Foram excluídos posteriormente 32 trabalhos, considerados irrelevantes para este trabalho. Restaram incluídos 11 artigos sobre terapia inalatória em pacientes recebendo suporte ventilatório não-invasivo e/ou fatores que influenciam na entrega de medicamentos aerossóis em ventiladores, configuração dos parâmetros do aparelho, técnica de administração e posição do pMDI no circuito.



Figura 2: Fluxograma do processo de seleção dos artigos.

Dos 11 (onze) artigos inclusos, 8 (oito) eram revisões bibliográficas, 2 (dois) eram estudos de simulação pulmonar e 1 (um) randomizado, placebo-controlado. O medicamento estudado foi o broncodilatador salbutamol 100µg e três marcas de aerocâmaras específicas para ventilação mecânica foram usadas para os testes: Aerovent (Monaghan Medical, Plattsburgh, NY); AeroChamber-MV (TrudellMedical International, Canada); e Volumatic Spacer Device (Allen and Hanbury, Greenford, UK).

Foram ainda analisados integralmente as diretrizes, consensos e protocolos clínicos em DPOC e ventilação mecânica, elaborados pelo Ministério da Saúde e por sociedades de especialidades médicas brasileiras.^(4,10,12,13,16,17) Em relação à busca realizada em bulas e monografias dos fármacos, não foram encontrados resultados relacionado à técnica inalatória em pacientes em VNI.

Das (oito) empresas contatadas apenas 3 (três) responderam ao questionamento inicial, como mostrado na tabela 1.

Tabela 1: Respostas das empresas através do SAC.

Empresas contatadas	Resposta
Fornecedoras de suporte ventilatório	
Fornecedora A	Indicou buscar orientações com médico especialista.
Fornecedora B	Sem resposta
Fornecedora C	Sem resposta
Indústrias Farmacêuticas	
Indústria A	Acoplar ao circuito de VNI uma aerocâmara com pMDI ou caso a situação clínica permita, retirar a VNI do paciente e administrar pela via inalatória diretamente na cavidade oral com uso de aerocâmara acoplada ao pMDI.
Indústria B	Contato inicial mas sem finalização no atendimento.
Indústria C	Empresa realizou uma busca na literatura e não encontrou relatos de uso do medicamento produzidos por eles a pacientes em VNI, portanto, não indicam o uso concomitante ao suporte ventilatório.
Produtoras de Aerocâmaras	
Produtora A	Sem resposta
Produtora B	Contato inicial mas sem finalização no atendimento.

A partir destas buscas, podemos delinear possíveis modos de administração dos medicamentos inalatórios pressurizados em pacientes em ventilação não-invasiva. Inúmeros são os fatores que interferem na administração de fármacos inalatórios e, conseqüentemente, na deposição pulmonar de medicamentos em pacientes mecanicamente ventilados.⁽¹⁸⁾ Os fatores identificados foram:

3.1 FATORES RELACIONADOS AO INALADOR PRESSURIZADO

3.1.1. *Tipo de Propelente*

O inalador pressurizado contém uma mistura de propelentes, surfactantes, flavorizantes e conservantes, além da substância ativa. Esta mistura fica contida em um recipiente de alumínio onde há uma válvula de medição e uma haste que se encaixa a um recipiente plástico em formato de L, popularmente chamado de “bombinha”.

Em 1995, um tipo de propelente seguro e eficaz foi reconhecido pela União Europeia – hidrofluoralcano (HFA). Este propelente foi substituído mundialmente pelo propelente até então usado, clorofluorcarbono (CFC) que apresentava efeitos deletérios à camada de ozônio. Hoje os pMDI são produzidos com HFA, e por haver uma incompatibilidade com os surfactantes, muitos tiveram que ser reformulados, resultado em um spray aerossol mais fino, acarretando em maior deposição pulmonar quando comparado com os antigos aerossóis produzidos com CFC.⁽¹⁸⁾

3.1.2. *Uso de Aerocâmara*

O uso de pMDI deve ser incorporado a um segundo dispositivo: aerocâmara (espaçador), especialmente em situações em que o uso correto do pMDI é improvável.⁽¹⁹⁾ Para ventilação mecânica invasiva, vários pesquisadores têm mostrado que o emprego de uma aerocâmara com o inalador pressurizado aumenta de 4 a 6 vezes a oferta de fármaco aos brônquios, isto porque, ao disparar um jato do aerossol na aerocâmara as partículas aerossolizadas tendem a diminuir ainda mais de tamanho, facilitando a entrada do fármaco na via aérea inferior e, conseqüentemente, reduzindo as perdas no circuito do ventilador.⁽¹³⁾ Embora não haja estudos de comparação entre diferentes espaçadores em VNI, é coerente conectar o pMDI com uma aerocâmara próximo à máscara oronasal.⁽⁷⁾

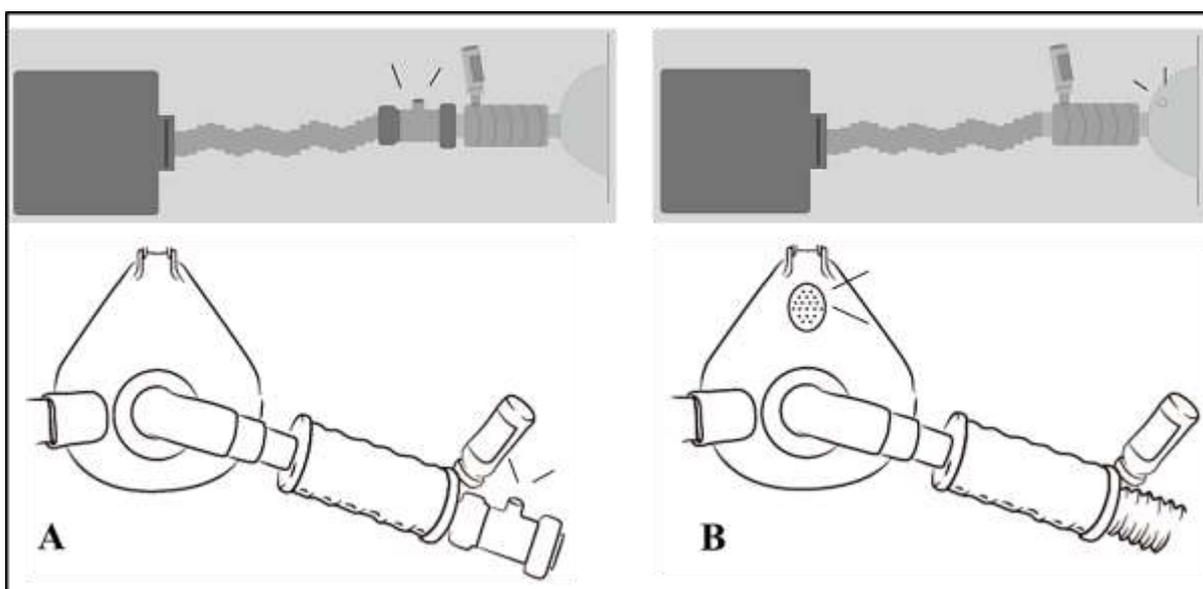
Nava et al.⁽⁶⁾ investigaram a resposta clínica da entrega de salbutamol via inalador pressurizado acoplado à aerocâmara durante VNI, no modo ventilatório espontâneo a pacientes com DPOC, através de um estudo randomizado e placebo-controlado. Os achados

mostraram que pMDI acoplado a uma aerocâmara induziu um efeito broncodilatador significativo quando comparado com placebo ($P<0,01$). A resposta clínica nos pacientes foi medida através de testes de função pulmonar.

3.2 FATORES RELACIONADOS AO VENTILADOR MECÂNICO

3.2.1. *Portas de Vazamento e Disparo do Jato*

Branconnier e Hess⁽⁸⁾ avaliaram a entrega de aerossol, utilizando salbutamol 100 µg, durante VNI para comparar os efeitos na deposição pulmonar do fármaco quando as portas de vazamentos (escape) eram incorporadas na máscara oronasal ou no circuito. Eles utilizaram um modelo pulmonar simulando respiração espontânea, com volume corrente de 400 mL e dois níveis de pressão configurados – mimetizando um BILEVEL com IPAP 15cmH₂O e EPAP 5cmH₂O. Um filtro era acoplado ao modelo pulmonar e, posteriormente, analisado e quantificado o fármaco presente no pulmão artificial. Para este ensaio, um espaçador foi colocado entre a máscara e o circuito, e o pMDI foi atuado quatro vezes, com intervalo de 15 segundos entre os jatos, sincronizando cada jato disparado com o início da inspiração ou com o início da expiração (figura 3). Os achados deste estudo mostraram que não há diferença na eficácia da entrega do aerossol quando o vazamento é incorporado na máscara ou no circuito ($P=0,71$). Contudo, o estudo mostrou que a entrega de salbutamol foi significativamente menor quando o mesmo foi disparado na fase expiratória. A dose de fármaco entregue após quatro atuações, foi de aproximadamente 35 µg durante a inspiração, enquanto que na fase expiratória, a entrega foi em torno de 15 µg ($P<0,001$).



Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 3: (A) pMDI acoplado à aerocâmara e escape de CO₂ no circuito. (B) pMDI acoplado à aerocâmara e escape de CO₂ na máscara oronasal.

Abdelrahim et al.⁽²²⁾ fizeram uma comparação entre dois dispositivos geradores de aerossol: nebulizadores e inalador pressurizado acoplado a uma aerocâmara, ambos com salbutamol. Eles utilizaram um modelo pulmonar conectado a um filtro para posterior quantificação, simulando respiração espontânea com dois níveis de pressão configurados: IPAP 20cmH₂O e EPAP 5cmH₂O; volume corrente de 500 mL e taxa respiratória de 15 respirações/minuto. O estudo mostrou que para o pMDI, o disparo do jato foi sincronizado com o começo da inspiração e a porta de vazamento incorporada ao circuito. O resultado comparativo apontou que 2 mg entregues a partir de pMDI com aerocâmara seria equivalente de 3 a 4 mg entregues com nebulizador. Esta diferença na entrega de aerossóis nos dois métodos de inalação ressaltam a necessidade de ajuste de dose ao substituir um dispositivo de inalação por outro e que há perdas no sistema.

Dhand R.^(7,18,23), responsável por inúmeros estudos a respeito do uso de dispositivos inalatórios em ventilação mecânica, sugere o uso de pMDI acoplada à aerocâmara; inserção de válvulas de exalação ou máscara com escape para contornar a reinalação de CO₂ e disparo do jato sincronizado com o início da fase inspiratória.

3.2.2. Parâmetros do Aparelho

Dhand R.⁽⁷⁾ mostra que a aplicação de pressão positiva na via aérea permite uma redução do tamanho de partícula do aerossol, aumento do volume corrente e diminuição da frequência respiratória, possibilitando uma maior entrega do fármaco à via aérea inferior. Altas taxas de fluxo de ar não são recomendadas na VNI porque causam aumento da resistência da via aérea e ressecamento nas mucosas oral e nasal. Assim, a umidificação deve ser empregada para que o gás inalado possa gerar maior conforto ao paciente e, conseqüentemente, melhor adaptação à interface.

O efeito da umidificação do circuito não é bem estabelecido para VNI⁽²⁴⁾, durante ventilação mecânica invasiva a entrega de fármaco à via aérea inferior é reduzida 40% quando comparado com um circuito seco ($P < 0,01$).⁽⁷⁾ A umidade do circuito provavelmente interfere no tamanho de partícula do fármaco, aumentando as perdas, podendo pressupor que os efeitos da umidade do circuito sobre a entrega do aerossol são semelhantes, tanto na ventilação invasiva quanto na VNI.⁽⁷⁾ Apesar dos efeitos indesejáveis da umidade na entrega do fármaco, a remoção do umidificador não é recomendado para a terapia de rotina com aerossóis, visto

que, requer a interrupção do circuito e a espera de alguns minutos para que ele seque, além de causar desconforto ao paciente.⁽²⁵⁾

3.2.3 Interface

Cinco estudos recomendaram a minimização de vazamentos indesejáveis de ar, certificando-se que a máscara esteja bem posicionada no rosto do paciente e bem vedada. Estes estudos aconselharam que o tipo de interface escolhida esteja justa ao rosto do paciente para evitar vazamentos ou escape das partículas aerossolizadas do fármaco para a região dos olhos.^(3,7,19,24,26)

3.2.4 Densidade do gás

Seis estudos mostraram que a inalação de um gás com densidade menor que a densidade do oxigênio influencia na entrega de fármacos inalatórios através de pMDI. O melhor resultado encontrado para uma mistura de gás hélio com oxigênio (proporção 70/30) resultou na melhora de 50% na quantidade de aerossol entregue à via aérea inferior. A mistura hélio-oxigênio (heliox) é responsável por diminuir a turbulência gerada pelo fluxo de ar constante, facilitando a distribuição do fármaco.^(3,7,18,19,23,26)

3.3 FATORES RELACIONADOS AO PACIENTE

3.3.1 Tipo de obstrução da via aérea

O tipo, a gravidade e o mecanismo de obstrução da via aérea são fatores que influenciam na entrega do medicamento aerossol. Da mesma forma, a assincronia paciente-ventilador e a presença de hiperinsuflação dinâmica - aumento anormal de ar que permanece nos pulmões ao final de uma expiração espontânea⁽²⁷⁾ - afetam a deposição do aerossol.⁽¹⁸⁾

3.3.2 Tolerabilidade ao suporte

A tolerabilidade do paciente em suportar a máscara oronasal é um critério importante para o sucesso da VNI. A máscara aumenta a dificuldade ao falar e comer, da mesma forma que gera uma sensação de claustrofobia, sendo importante a adaptação do paciente a ela. Além disso, o fluxo de ar constante também interfere no conforto e na sincronia do paciente com o aparelho.^(3,7,26)

4. DISCUSSÃO

Com base nos achados desta pesquisa e com os estudos até então disponíveis em literatura podemos inferir que não há uma padronização da técnica inalatória. A VNI é um tratamento não-farmacológico recomendado como terapia para DPOC, assim como o uso de broncodilatadores é indicado como terapia base. Embora haja essas duas indicações para a doença, não foi encontrada sinalização das Sociedades Científicas Brasileiras a respeito da forma de administração de pMDIs junto à VNI. A Associação Brasileira de Medicina Intensiva⁽¹²⁾, sugere apenas que os fármacos inalatórios sejam administrados por meio de nebulizador ou pMDI acoplado a uma aerocâmara, sendo dada preferência a este último, visto que, permite maior facilidade de manejo, reprodutibilidade de dose e menor risco de contaminação quando comparado com a nebulização.

A indisponibilidade de informações técnicas em bulas e monografias também mostram uma dificuldade em padronizar uma técnica. Ao entrar em contato com as empresas, podemos ver que nem mesmo as próprias produtoras de aerocâmaras especiais se responsabilizam por algum tipo de recomendação. Apenas uma empresa fornecedora de ventiladores respondeu ao nosso questionamento e recomendou buscar orientações com um médico. A indústria A recomendou a administração no circuito de VNI ou diretamente pela cavidade oral; a indústria C, produtora de um pMDI contendo corticoide associado a um broncodilatador, realizou uma busca na literatura e não recomendou a administração do seu medicamento em VNI. Já a indústria B, responsável por um broncodilatador, não respondeu aos nossos questionamentos.

A prática habitual de administração de fármacos inalatórios em pacientes em condições especiais se faz desconectando o paciente do suporte e realizando a técnica diretamente pela cavidade oral.^(3,7) Essa forma comum de administração também foi uma das recomendações dadas pelas empresas que entramos em contato.

Em todos os artigos científicos consultados e com a estratégia de busca realizada, não foi encontrado nenhum estudo destinado somente à aerossolterapia a pacientes com DPOC com prescrição de inaladores pressurizados e ventilação por CPAP ou BIPAP. Esta generalização nos estudos e a complexidade intrínseca do suporte ventilatório são condições que dificultam uma padronização de técnica.

A literatura científica demonstra, com diferentes metodologias, que inúmeros são os fatores que interferem na administração destes fármacos. De uma forma geral, as portas de vazamento devem ser incorporadas no circuito ou na máscara e é consenso entre todos os

autores que o disparo do jato deve ser feito, precisamente, com o início da fase inspiratória. Em casos de circuitos de membro-duplo – àqueles com dois tubos flexíveis: um para fase inspiratória e outro para fase expiratória – o pMDI deve ser acoplado no tubo responsável pela incursão inspiratória.

Todos os estudos recomendaram o uso de pMDI acoplado a uma aerocâmara, sendo esta específica para o encaixe no circuito. A principal dificuldade em relação a estas aerocâmaras é a aquisição deste material, que no Brasil só pode ser feita por meio de importação; além disso, é necessário treinamento adequado às equipes assistenciais para o seu manejo/conexão ao ventilador. A conexão do pMDI ao circuito na forma como o dispomos, ou seja, naqueles casos onde há ausência de uma aerocâmara específica importada também é uma demanda importante a ser estudada.

A maioria dos estudos mostra o benefício no uso de heliox para melhorar a oferta de fármaco aos pulmões. Seu emprego, contudo, é complexo e oneroso, além de que, o aparelho de suporte ventilatório precisa ser compatível com o uso da mistura, não sendo algo comumente disponível.

Outra questão a ser discutida é em relação às configurações ideais para os parâmetros do aparelho. Umidade é um fator que diminui a entrega do fármaco aos pulmões, mas em contrapartida, não pode ser retirada, visto que, causa prejuízo ao paciente. Idealmente, seria necessário definir a umidade ótima para administração destes fármacos, determinando uma umidade suficiente para gerar conforto ao paciente e não gerar perdas de dose do medicamento.

Dhand R., autor extensamente citado em estudos sobre aerossolterapia em VNI, propôs técnicas inalatórias com pMDI e nebulizadores a pacientes mecanicamente ventilados. O autor recomenda algumas configurações dos parâmetros do aparelho, contudo, salienta que eles ainda não estão bem estabelecidos. Essas configurações podem ser ajustadas no ato da administração do medicamento e após, retornar aos parâmetros previamente configurados. As configurações consensuais entre os estudos foram: volume corrente próximo a 500mL; taxa respiratória de 15-20 respirações/minuto; IPAP de 15-20cmH₂O e EPAP 5cmH₂O. Estes parâmetros são os comumente utilizados para ventilar pacientes com DPOC.

A dificuldade em identificar parâmetros ideais do aparelho e maiores detalhes sobre a técnica inalatória são limitações deste estudo, sendo necessários estudos que quantifiquem a

perda total de dose no circuito e, conseqüentemente, estabeleça uma adequação de posologia para administração em VNI. Outra questão a ser considerada, seria a distribuição pulmonar do fármaco com diferentes parâmetros configurados e avaliação da função pulmonar logo após a administração do medicamento.

5. CONCLUSÃO

O suporte ventilatório não-invasivo é uma modalidade de tratamento cada vez mais utilizada, uma vez que se demonstrou que evita diversas complicações de maior gravidade, como intubação endotraqueal. Sabendo-se da importância da continuidade da terapia farmacológica inalatória durante esse tipo de procedimento, e dadas evidências de desconhecimento sobre as melhores práticas ou técnicas de administração inalatória de medicamentos nesse contexto, este trabalho reuniu os principais achados científicos sobre os fatores que interferem na aerossolterapia em VNI, organizando-os e apresentando-os de forma a contribuir para um melhor desempenho da terapia inalatória em VNI.

De acordo com a revisão de literatura realizada neste trabalho, que incluiu consulta das monografias dos fármacos e embasamento das diretrizes e consensos brasileiros disponíveis para o contexto, podemos compreender que a oferta de fármacos nesta situação é complexa e múltiplos fatores são reconhecidos como interferentes na melhora da deposição pulmonar. É importante atentar para as medidas que podem melhorar a eficácia do medicamento, como uso de aerocâmara com pMDI, minimização de escape indesejável de ar, sincronia entre paciente-ventilador, disparo do jato na fase inspiratória, inserção de porta de vazamento no circuito ou na máscara e adequação dos parâmetros ventilatórios durante a administração.

Mais estudos são necessários para que haja uma compreensão melhor da administração de medicamentos inalatórios na VNI, além de estudos que visem uma padronização de técnica inalatória.

REFERÊNCIAS

1. Ram FS, Picot J, Lightowler J WJ. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;3.
2. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ HN. 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.
3. Maccari JG, Teixeira C, Gazzana MB, Savi A, Dexheimer-neto FL, Knorst MM, et al. Terapia inalatória em ventilação mecânica. *J Bras Pneumol.* 2015;41(5):467–72.
4. Ministerio da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença pulmonar obstrutiva crônica. Brasil; 2013.
5. Pantoja JG. Dispositivos Inalatórios Broncodilatadores em Terapia Intensiva. *Rev Pulmão RJ.* 2015;24(3):20–6.
6. 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.
7. Dhand R. Aerosol Therapy in Patients Receiving Noninvasive Positive Pressure Ventilation. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2012;25(2):63–78.
8. Branconnier MP, Hess DR. Albuterol delivery during noninvasive ventilation. *Respir Care.* 2005;50(12):1649–53.
9. GOLD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. In: *Global Initiative for Obstructive Lung Disease.* 2018. p. 4–6.
10. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II CONSENSO BRASILEIRO SOBRE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA - DPOC. *J Bras Pneumol.* 2004;30(5):9–25.
11. Pauwels R, Buist S, Calverley P, Jenkins C, Hurd S. Estratégia global para o

- diagnóstico, manejo e prevenção da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. *Rev Port Pneumol.* 2015;7(4-5):398-400.
12. AMIB. Diretrizes Brasileiras de Ventilação Mecânica, 2013. *Rev Bras Ter Intensiva J Pneumol.* 2013;I:4-60.
 13. Roberto C, Carvalho R De, Junior CT, Franca SA. III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica: Princípios, análise gráfica e modalidades ventilatórias. *J Bras Pneumol.* 2007;33:54-70.
 14. Machado FD, Eder GL, Dullius CR, Baldisserotto S. Ventilação Mecânica: Como Iniciar [Internet]. Biblioteca Virtual em Saúde MS. 2014. p. 8. Available from: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/04/882901/ventilacao-mecanica-como-iniciar.pdf>
 15. Franca S, Barbas Valente CS, Pinheiro BV, Vianna A, Magaldi R, Casati A, et al. III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica - Ventilação mecânica não invasiva com pressão positiva. *J Bras Pneumol.* 2007;33(S2):128-36.
 16. Sérgio Jezler, Marcelo A. Holanda, Anderson José SF. III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica. VM na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) descompensada. *J Bras Pneumol.* 2007;33(1):111-8.
 17. Schettino GPP, Antonio M, Reis S, Galas F, Park M, Franca SA, et al. Ventilação Mecânica Não-Invasiva com Pressão Positiva. 2007;19:246-57.
 18. Dhand R. Aerosol Delivery During Mechanical Ventilation: From Basic Techniques to New Devices. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2008;21(1):45-60.
 19. Laube BL, Janssens HM, De Jongh FHC, Devadason SG, Dhand R, Diot P, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J.* 2011;37(6):1308-31.
 20. Manthous CA, Hall JB, Schmidt GA WL. Metered-Dose Inhaler Versus Nebulized Albuterol in Mechanically Ventilated Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1993;148:1567-70.
 21. Fuller HD, Dolovich MB, Posmituck G, Pack WW NM. Pressurized aerosol versus jet aerosol delivery to mechanically ventilated patients. Comparison of dose to the lungs.

- Am J Respir Crit Care Med. 1990;141:440–4.
22. Hassan A, Salah Eldin R, Abdelrahman MM, Abdelrahim ME. In-vitro/in-vivo comparison of inhaled salbutamol dose delivered by jet nebulizer, vibrating mesh nebulizer and metered dose inhaler with spacer during non-invasive ventilation. *Exp Lung Res.* 2017;43(1):19–28.
 23. Dhand R. Basic Techniques for Aerosol Delivery During Mechanical Ventilation. *RespirCare.* 2004;49(6):611–22.
 24. Hess DR. Aerosol Therapy During Noninvasive Ventilation or High-Flow Nasal Cannula. *Respir Care.* 2015;60(6):880–93.
 25. Dhand R. New frontiers in aerosol delivery during mechanical ventilation. *Respir Care.* 2004;49:666–77.
 26. Rzepka-Wrona P, Skoczynski S, Wrona D, Barczyk A. Inhalation Techniques Used in Patients with Respiratory Failure Treated with Noninvasive Mechanical Ventilation. *Can Respir J.* 2018;2018:1–8.
 27. Monteiro MB. Efeitos da pressão expiratória positiva na hiperinsuflação dinâmica em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica submetidos ao exercício. Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2008.

ANEXO - INSTRUÇÕES REDATORIAIS

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

O Jornal Brasileiro de Pneumologia (JBP) ISSN-1806-3756, publicado de modo contínuo, em seis números ao ano, é um órgão oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, destinado à publicação de trabalhos científicos referentes à Pneumologia e áreas correlatas.

Os manuscritos serão analisados e, de acordo com definição do Conselho Editorial, serão encaminhados para revisores qualificados, sendo o anonimato garantido no processo de julgamento. Os artigos que não apresentarem mérito suficiente, que contenham erros significativos de metodologia ou não se enquadrem na política editorial do JBP serão rejeitados diretamente pelo Conselho Editorial, não cabendo recurso.

Os artigos podem ser escritos em português, espanhol ou inglês. Todos os artigos serão disponibilizados tanto numa versão em língua latina como também em inglês no site do JBP (www.jornaldepneumologia.com.br). Cada artigo receberá um número de referência na submissão para consulta futura.

O JBP apoia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e a divulgação internacional de informações sobre estudos clínicos em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação os artigos de ensaios clínicos que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE, cujos endereços estão disponíveis no site do ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

Dentro desse contexto, o JBP adota a definição de ensaio clínico preconizada pela OMS, que pode ser assim resumida: "qualquer pesquisa que prospectivamente designe seres humanos para uma ou mais intervenções visando avaliar seus efeitos em desfechos relacionados à saúde. Tais intervenções incluem drogas, células e outros produtos biológicos, procedimentos cirúrgicos, radiológicos, dispositivos, terapias comportamentais, mudanças de processos de cuidados, cuidados preventivos, etc."

Estudos com humanos devem incluir, na seção de Métodos, a informação sobre a aprovação da Comissão de Ética Local ou Nacional, preferencialmente com o número de aprovação, e estar de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki. Estudos experimentais em animais devem estar alinhados com preceitos éticos.

Os autores garantem que os artigos submetidos ao JBP não foram publicados anteriormente e não estão sendo avaliados simultaneamente para a publicação em outro(s) periódico(s). O JBP utiliza o programa *Crossref Similarity Check* (iThenticate) para a avaliação do grau de similaridade com artigos previamente publicados.

CRITÉRIOS DE AUTORIA

A inclusão de um autor em um manuscrito encaminhado para publicação só é justificada se ele contribuiu significativamente, do ponto de vista intelectual, para a sua realização. Fica implícito que o autor participou de pelo menos uma das seguintes fases: 1) concepção e planejamento do trabalho, bem como da interpretação das evidências; 2) redação e/ou revisão das versões preliminares e definitiva; e 3) aprovou a versão final.

A simples coleta e catalogação de dados não constituem critérios para autoria. Igualmente, não devem ser considerados como autores auxiliares técnicos que fazem a rotina, médicos que encaminham pacientes ou interpretam exames de rotina e chefes de serviços ou departamentos não diretamente envolvidos na pesquisa. A essas pessoas poderá ser feito um agradecimento especial. Os conceitos contidos nos manuscritos são de responsabilidade exclusiva dos autores.

Com exceção de trabalhos considerados de excepcional complexidade, a revista considera 10 o número máximo aceitável de autores para os artigos originais. No caso de haver um maior número de autores, enviar carta à Secretaria do JBP descrevendo a participação de cada um no trabalho.

APRESENTAÇÃO E SUBMISSÃO DOS MANUSCRITOS

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir do sistema de submissão ScholarOne <https://mc04.manuscriptcentral.com/jbpneu-scielo>. As instruções e o processo de submissão estão descritos abaixo: O formulário de transferência de direitos autorais deve ser assinado à caneta por todos os autores e deve ser carregado como um arquivo complementar junto ao manuscrito enviado.

Pede-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais do JBP, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas, quadros e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. A não observância das instruções redatoriais implicará na devolução do manuscrito pela Secretaria do JBP para que os autores façam as correções pertinentes antes de submetê-lo aos revisores.

Instruções especiais se aplicam para a confecção de Diretrizes e Consensos e devem ser consultadas pelos autores antes da confecção desses documentos na homepage do JBP. Diretrizes e Consensos serão publicados como Artigos Especiais, também na modalidade de publicação contínua, em números regulares do JBP. O JBP reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras.

ESPECIFICAÇÕES POR TIPO DE ARTIGO

Artigos originais: O texto deve ter entre 2.000 e 3.000 palavras, excluindo resumo, referências e ilustrações (isto é, tabelas, quadros e figuras). Deve conter no máximo 6 ilustrações. O número de referências bibliográficas não deve exceder 40. A sua estrutura deve conter as seguintes partes: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Agradecimentos (se houver) e Referências. A seção Métodos deverá conter menção quanto à aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, ou pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais, ligados a Instituição onde o projeto foi desenvolvido. Nessa seção também deve haver descrição da análise estatística empregada, com as respectivas referências bibliográficas. Ainda que a inclusão de subtítulos no manuscrito seja aceitável, o seu uso não deve ser excessivo e deve ficar limitado às sessões Métodos e Resultados.

Séries de casos: As séries de casos deverão ser publicadas como artigos originais, seguindo suas especificações.

Revisões sistemáticas e meta-análises: O resumo deve ser estruturado da mesma forma que artigos originais. O texto não deve ultrapassar 5.000 palavras, excluindo resumo, referências e ilustrações. O número total de ilustrações não deve ser superior a 8. O número de referências bibliográficas deve se limitar a 60.

Revisões e Atualizações: Serão realizadas somente a convite do Conselho Editorial. O texto não deve ultrapassar 5.000 palavras, excluindo resumo, referências e ilustrações. O número total de ilustrações não deve ser superior a 8. O número de referências bibliográficas deve se limitar a 60.

Ensaio pictórico: Serão igualmente realizados a convite ou após consulta dos autores ao Conselho Editorial. O texto não deve ultrapassar 3.000 palavras, excluindo referências e ilustrações. O número total de ilustrações não deve ser superior a 12, e as referências bibliográficas não devem exceder 30.

Comunicações Breves: O texto não deve ultrapassar 1.500 palavras, excluindo as referências e ilustrações. O número total de ilustrações não deve exceder 2 e o de referências bibliográficas, 20. O texto deverá ser confeccionado de forma corrida, sem subtítulos.

Cartas ao Editor: Constituem-se em contribuições originais contendo resultados preliminares, não ultrapassando 1.000 palavras e com não mais do que 10 referências bibliográficas e 1 ilustração.

Correspondências: Serão consideradas para publicação comentários e sugestões relacionadas a um artigo anteriormente publicado, não ultrapassando 500 palavras e 3 referências no total.

Editoriais: Serão realizados a convite. O texto não deve ultrapassar 1.000 palavras, excluindo referências e ilustrações. O número total de ilustrações é 1, e as referências bibliográficas não devem exceder 12.

Imagens em Pneumologia: O texto deve ser limitado ao máximo de 200 palavras, incluindo título e corpo do texto, e até 3 referências. É possível incluir até o máximo de 2 figuras, considerando-se que o conteúdo total será publicado em apenas uma página.

PREPARO DO MANUSCRITO

Resumo/Abstract: Deve conter informações facilmente compreendidas, sem necessidade de recorrer-se ao texto, não excedendo 250 palavras. Deve ser feito na forma estruturada para os Artigos Originais e Meta-análises com os seguintes subtítulos: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Quando se tratar de Artigos de Revisão e Ensaio Pictórico, o resumo não deve ser estruturado. Para Comunicações Breves, não deve ser estruturado nem exceder 100

palavras. Uma versão em língua inglesa correspondente deve ser fornecida no caso de artigos submetidos em português ou espanhol.

Descritores e Keywords: Devem ser fornecidos de três a seis termos em português/espanhol e inglês, que definam o assunto do trabalho, de acordo com os termos dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), publicados pelo Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME), Medical Subject Headings (MeSH).

Corpo do texto: Com exceção das unidades de medidas, siglas e abreviaturas devem ser evitadas ao máximo, devendo ser utilizadas apenas para termos consagrados. Estes termos estão definidos na Lista de Abreviaturas e Acrônimos aceitos sem definição. Quanto a outras abreviaturas, o termo deve aparecer ao menos três vezes para que possa ser abreviado e sempre definido na primeira vez em que for citado - por exemplo, proteína C reativa (PCR). Após a definição da abreviatura, o termo completo não deverá ser mais utilizado. Termos com palavras únicas não devem ser abreviados - por exemplo, tuberculose (TB). Com exceção das abreviaturas aceitas sem definição, elas não devem ser utilizadas nos títulos e evitadas no resumo dos manuscritos se possível. Para fazer referências ao longo do texto igualmente deve-se evitar a menção ao nome de autores, dando-se sempre preferência às citações numéricas apenas.

Agradecimentos: Se houver agradecimentos, esses devem ser incluídos após a Discussão e antes das Referências.

Tabelas, Quadros e Figuras (Ilustrações): Tabelas, quadros e figuras devem ser apresentados em preto e branco. As ilustrações devem ser enviadas no seu arquivo digital original; tabelas e quadros em arquivos Microsoft Word e figuras em arquivos JPEG com resolução mínima de 300 dpi. Fotografias de exames, procedimentos cirúrgicos e biópsias nas quais foram utilizadas colorações e técnicas especiais serão consideradas para impressão colorida, sem custo adicional aos autores. As grandezas, unidades e símbolos devem obedecer às normas nacionais correspondentes (ABNT: <http://www.abnt.org.br>). As tabelas e figuras devem ser numeradas com algarismos arábicos, de acordo com a ordem de citação no texto.

Legendas: Deverão acompanhar todas as ilustrações. No caso de figuras (gráficos, fotografias, etc.), as legendas devem ser citadas logo abaixo da imagem e submetidas em arquivo Word. No caso de tabelas e quadros, as legendas devem estar no topo. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Notas de rodapé devem ser incluídas da seguinte maneira: primeiramente, todas as abreviaturas e siglas definidas por extenso; detalhes e informações extras a respeito da ilustração com letras em sobrescrito - p.ex., aValores expressos em n (%) -; e sinais tipográficos em sobrescrito (exceto *) para estatística - p.ex., *p < 0,05. Eis a sequência de uso desses sinais: *, +, ++, ¶, §, || e #.

Referências: Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem em que foram citadas. Deve-se evitar a utilização dos nomes dos autores ao longo do manuscrito para referenciar partes do texto - utilize, ao invés, "um estudo" ou "um autor/um grupo de autores", por exemplo. A apresentação deve estar baseada no formato *Vancouver Style*, conforme os exemplos abaixo. Os títulos dos periódicos citados devem ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela *List of Journals Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine* disponibilizada no seguinte endereço: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog?term=currentlyindexed%5BAll%5D>. Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

Exemplos:

Artigos Originais

1. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs AC et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomized study. *Eur Respir J*. 1999;14(6):1204-13.

Resumos

2. Singer M, Lefort J, Lapa e Silva JR, Vargaftig BB. Failure of granulocyte depletion to suppress mucin production in a murine model of allergy [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:A863.

Capítulos de Livros

3. Queluz T, Andres G. Goodpastures syndrome. In: Roitt IM, Delves PJ, editors. *Encyclopedia of Immunology*. 1st ed. London: Academic Press; 1992. p. 621-3.

Publicações Oficiais

4. World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. WHO/Tb, 1994;178:1-24.

Teses

5. Martinez TY. Impacto da dispnéia e parâmetros funcionais respiratórios em medidas de qualidade de vida relacionada a saúde de pacientes com fibrose pulmonar idiopática [thesis]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1998.

Artigos Publicados na Internet

6. Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12]; 102(6): [about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Homepages/Endereços Eletrônicos

7. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

Outras situações:

Na eventualidade do surgimento de situações não contempladas por estas Instruções Redatoriais, deverão ser seguidas as recomendações contidas em ICMJE Recommendations no site do International Committee of Medical Journal Editors (última atualização dezembro de 2017). Disponível em <http://www.icmje.org/recommendations/archives/>