

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE**

Carolina Herbes

**AEROSOLTERAPIA COM CÂMARAS
ESPAÇADORAS EM RECÉM-
NASCIDOS**

UFCSPA

**Porto Alegre
2019**

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

Carolina Herbes

Aerosolterapia com câmaras espaçadoras em recém-nascidos

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Sérgio Luis Amantéa.

Porto Alegre

2019

FICHA CATALOGRÁFICA

Catálogo na publicação

H535d Herbes, Carolina.
Aerosolterapia com câmaras espaçadoras em recém-nascidos /
Carolina Herbes. -- 2019.
50 f. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Ciências da
Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde,
2019.

Orientador: Sérgio Luis Amantéa.

1. Recém-nascidos. 2. Tratamento respiratório para recém-nascidos.
I. Título.

CDU 616.2

Elaborada pela bibliotecária Karin Lorient Menoncin – CRB 10/2147

RESUMO

As doenças respiratórias são a principal causa de morbidade nos primeiros anos de vida das crianças. As câmaras espaçadoras acopladas a máscaras são o principal dispositivo utilizado para aerosolterapia em recém-nascidos e crianças. Tais dispositivos, porém, possuem uso off-label na pediatria, com adaptações realizadas a partir de dados extrapolados de estudos com participantes adultos. Não há dados que comprovem a capacidade de recém-nascidos em utilizar tais dispositivos.

O trabalho teve como objetivo verificar a capacidade do recém-nascido saudável em gerar pressão negativa durante o uso de uma câmara espaçadora para inaloterapia com máscara facial. Para tanto, 117 recém-nascidos de baixo risco, com idades entre 12 e 48 horas de vida, sem má-formação ou qualquer sintoma clínico detectado foram alocados no estudo. Todos os participantes foram incluídos na Maternidade Mario Totta, Complexo Hospitalar da Santa casa de Misericórdia de Porto Alegre. Foi realizada a medida da pressão inspiratória através de um manovacuômetro, a cada ciclo respiratório, durante o período de 10 segundos, por três oportunidades sequenciais. O aparelho (Manovacuômetro Digital MVD300, marca *Globalmed*®) foi conectado à câmara interna do espaçador através de um tubo de silicone, de parede não colapsável, próprio do aparelho. As máscaras utilizadas eram próprias para recém-nascidos. Os resultados mostram que 36,8% (43 participantes) geraram pressão inspiratória capaz de abrir a válvula do espaçador, verificada pelo manovacuômetro. Vinte e cinco pacientes registraram três medidas dentro do intervalo esperado para a aferição. O peso, idade gestacional e tipo de parto não tiveram qualquer relação com a capacidade de gerar pressão negativa detectável pelo método.

Conclusão: a inaloterapia através de câmara espaçadora com máscara em recém-nascidos está suscetível a falha, pela incapacidade da maioria dos pacientes em realizar a abertura da válvula e gerar pressão negativa durante o uso de dispositivo apropriado para a faixa etária.

Palavras-chave: inaladores dosimetrados; recém-nascidos; espaçadores de inalação; manometria; aerossóis; terapia respiratória.

ABSTRACT

Respiratory diseases are the most common morbidity cause in early ages. Valved chamber with facial mask are the main device used for aerosol therapy in newborn and infants. This device, however, has been used in children based in studies developed with adults. There is no available data regarding newborn capacity in using such device in spite of necessity of respiratory treatment in Bronchopulmonary Dysplasia.

Objective: to verify newborn capacity in generating negative pressure while using a valved chamber with facial mask.

Design: a group of 117 low risk newborn were included. Age ranged between 12 and 48 hours, no malformation or clinical findings were identified. Negative pressure inside the chamber was measured with a manovacuometer, whose connection to the chamber was made using a silicon tube. Facial mask appropriate for this age group has been attached to the chamber.

Results: manovacuometer registered negative pressure in 43 newborn (36,8%). Twenty-five participants registered three pressure values during 10 seconds – time required to obtain the measurements, with median -7 mmHg. Weight, gestational age and type of delivery didn't have any relation with capacity in generating negative pressure.

Conclusion: performance of aerosol therapy through valved chamber and facial mask by newborn is under risk of fail. It seems that a great amount of newborn are not able to open valve and generate negative pressure enough while using a device designed to its age group.

Keywords: metered dose inhaler; newborn; chamber; manometry; aerosol; respiratory therapy.

SUMÁRIO

1 REVISÃO DE LITERATURA	5
1.1 Doenças respiratórias – epidemiologia	5
1.2 Princípios da inaloterapia	7
1.3 Aerosolterapia por inalador pressurizado dosimetrado - IPD	9
1.4 Uso de espaçadores para aerosolterapia.....	10
2 USO DE AEROSOLTERAPIA NA PEDIATRIA.....	12
2.1 Características da criança	12
3 USO DE AEROSOLTERAPIA EM RECÉM-NASCIDOS.....	15
3.1 Características dos recém-nascidos	15
3.2 O papel dos inaladores e espaçadores no período neonatal	15
REFERÊNCIAS.....	17
4 OBJETIVOS.....	23
4.1 Objetivo geral	23
4.2 Objetivos específicos	23
5 ARTIGO	24
6 CONCLUSÕES	38
ANEXO A: Orientações e regras de submissão à revista.....	39
ANEXO B: Submissão do Artigo à Revista	47
ANEXO C: Parecer de aprovação do Comitê de Ética da UFCSPA.....	48

1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Doenças respiratórias – epidemiologia

As doenças agudas e crônicas do aparelho respiratório impactam grandemente na morbidade e mortalidade ambulatorial e hospitalar adulta e infantil em nosso país. Em 2016, o número de internações no Brasil por causa respiratória nos hospitais que atendem o Sistema Único de Saúde (SUS) foi de 1.157.385, com uma taxa média de mortalidade de 8,24/100.000 habitantes (BRASIL, 2017). O impacto social e econômico pode ser estimado não só pelo número de diárias hospitalares, mas também pelos dias de absenteísmo escolar e laboral, impacto social e familiar, mobilização da rede de Atenção Básica no pós-alta, além dos custos de tratamento ambulatorial de doenças crônicas e suas sequelas.

As doenças crônicas pulmonares que iniciam suas manifestações em fases precoces da vida (ao nascimento, primeira infância e adultos jovens) trazem consigo um impacto ainda maior. Isso se deve ao longo tempo a que o indivíduo fica exposto ao efeitos da doença e aos tratamentos. Por razões ambientais, de hábitos de vida e epigenéticas, as doenças crônicas vem aumentando em número, principalmente em países pouco desenvolvidos. Essas características vão ao encontro da mudança no perfil epidemiológico ocorrida no Brasil e em outros países da América Latina e Caribe, que nas últimas seis décadas tiveram uma mudança marcante nas causas de mortalidade: em 1930 a mortalidade por causas infecciosas e parasitárias representava 46% do total, ao passo que hoje as doenças crônicas não-transmissíveis são responsáveis por dois terços do total de óbitos no Brasil (BRASIL, 2008).

Na faixa etária pediátrica as doenças respiratórias representam boa parte do número de internações nos primeiros anos de vida, bem como nos atendimentos ambulatoriais e de emergência. Além da imaturidade imunológica e do perfil de agentes infecciosos nesta idade favorecerem as infecções respiratórias, temos também uma prevalência alta de doenças crônicas pulmonares. Estas vem aumentando em número devido as melhores taxas de sobrevivência de prematuros extremos, modificação no perfil de pacientes com

alergias com manifestação respiratória e no impacto, ainda difícil de mensurar, da poluição ambiental na saúde cardíaca e respiratória da população. Em setembro de 2016 a OMS lançou sua última pesquisa sobre níveis de poluição e impacto sobre a saúde, com dados de mortalidade associados a poluição considerados alarmantes. (WHO, 2016). De acordo com a OMS, 90% das mortes associadas a poluição ocorrem em países pobres. Segundo o documento, 94% das doenças causadas pela poluição são não-transmissíveis, acometem mais mulheres, crianças e idosos e aumentam o risco de doenças agudas respiratórias, além de doenças cardiovasculares, AVC, asma, DBPOC e câncer de pulmão (WHO, 2016).

A população pediátrica tem características anatômico-funcionais que favorecem o desenvolvimento de doenças agudas respiratórias, porém tais pacientes apresentam uma modificação no seu perfil epidemiológico. A cada ano, mais crianças recebem diagnóstico de atopias respiratórias e o número de recém-nascidos prematuros extremos faz aumentar a população de doentes crônicos pulmonares.

De maneira particular, os recém-nascidos e lactentes portadores de Doença Pulmonar Crônica da Prematuridade constituem uma população distinta de doentes crônicos, onde o tratamento continuado se faz necessário. O número de novos diagnósticos aumenta na proporção em que mais prematuros de extremo baixo peso sobrevivem e é inversamente proporcional ao peso de nascimento. Assim, a incidência da Doença Pulmonar Crônica da Prematuridade não tem apresentado diminuição nos últimos 20 anos, segundo dados americanos do NICHD Neonatal Research Network (HIGGINS et al., 2018). Entre os recém-nascidos de extremo baixo peso, cerca de 40% terão o diagnóstico em questão.

As taxas reais de incidência da doença são difíceis de estimar. Isso ocorre devido a falta de padronização na coleta da informação e nos critérios diagnósticos, que sofrem variações. Os números informados pelas Redes Neonatais Israelense, Canadense e Japonesa divulgaram taxas em torno de 12% e 30% para os nascidos com muito baixo peso e extremo baixo peso, respectivamente (JENSEN; SCHMIDT, 2014). A rede Vermont, por sua vez, divulgou taxas que variaram de 26,2% a 30,4% entre os anos de 2000 e 2009 para nascidos com muito baixo peso, considerando avaliação de 305.770 casos

(JENSEN; SCHMIDT, 2014). Esses pacientes apresentam, via de regra, outras comorbidades. Assim, a estabilização e o tratamento de manutenção da pneumopatia são essenciais na qualidade de vida e prevenção de reinternações/complicações a curto e a longo prazo.

1.2 Princípios da inaloterapia

O conhecimento da inaloterapia para tratamento de mazelas pulmonares tem o primeiro registro histórico no Antigo Egito. A inalação de vapores de ervas era realizada de formas variadas, foi o médico inglês, John Mudge, o primeiro a utilizar o termo “inalador”, em 1778 (SANDERS, 2007). Em 1882, Robert J. Lee publicava um editorial no *The British Medical Journal* acerca dos princípios da “descontaminação” do ar inalado através da evaporação de soluções antissépticas, e já citava instrumentos de inaloterapia demonstrados à plateia científica na *International Sanitary Exhibition*, no mesmo ano. (LEE, 1882)

O progresso científico do último século trouxe a inaloterapia para áreas diferentes da pneumologia. Atualmente terapias inalatórias estão ao alcance de intensivistas, pneumologistas e endocrinologistas, cujos pacientes beneficiam-se de drogas fundamentais, como o hormônio anti-diurético (ADH) e os antibióticos tópicos.

Seu uso na pediatria diz respeito principalmente as drogas para reversão de broncoespasmo, mucolíticos, antibióticos e corticoides inalatórios. Dentre estas, os beta-adrenérgicos desempenham papel fundamental e largamente difundido na reversão do broncoespasmo, condição clínica muito comum na população pediátrica. A droga beta-adrenérgica mais utilizada é o salbutamol, que entre março de 2014 e abril de 2015 nos Estados Unidos teve mais de 18 milhões de prescrições para tratamento de asma aguda (BROWN, 2015).

Apesar do avanço da indústria farmacêutica no desenvolvimento de fármacos para administração de drogas inalatórias com vistas ao tratamentos em diversos órgãos-alvo, as doenças pulmonares continuarão a ser o escopo da inaloterapia. A via aérea é considerada uma via ideal para a administração de fármacos. Isso se deve principalmente ao fácil acesso na aplicação nasal ou oral, rápido início de ação, a grande extensão do trato respiratório e superfície alveolar extensa para a dispersão da droga (RUBIN, 2011; PARENTE; MAIA, 2013;

AGUIAR et al., 2017). E ainda, como muitos fármacos não atravessam a barreira alveolar, doses maiores podem ser utilizadas, o que não seria possível na via enteral devido ao risco de efeitos colaterais e também a inativação hepática após absorção intestinal.

O princípio fundamental da inaloterapia é a aerodispersão de partículas de medicamento de forma que atinjam o trato respiratório inferior (TRI). Sabe-se que a deposição ao longo da via aérea depende do tamanho da partícula, a saber: partículas com tamanho >10 micra depositam-se na orofaringe e boca; entre 5 e 10 micra depositam-se na transição para via aérea inferior; as menores de 5 micra podem atingir os alvéolos, e as de 1 micra são exaladas (AGUIAR et al., 2017). Portanto, as partículas devem ter um tamanho entre 1 e 3 micra, para que a impactação ao longo da via aérea seja menor, e uma parte da dose alcance o TRI. Em virtude da anatomia do trato respiratório e da dinâmica das partículas, apenas uma pequena parte da dose realmente chega à periferia pulmonar. Alguns estudos desenhados para medir a deposição pulmonar de aerossol mostram taxas de deposição variáveis. Ainda assim, podemos dizer que tais números são pequenos, o que nos leva a crer que dificilmente a totalidade da dose aplicada é aproveitada pelo paciente. Amirav et al. encontraram diferenças na deposição de medicação marcada com Tc99 na traqueia distal de modelos representando crianças com 5, 14 e 20 meses de idade. Para fins de comparação, foram feitas medidas após a administração da dose por via oral e por via nasal. Nos dois grupos mais jovens, a deposição foi maior para a via nasal em relação a oral, atingindo valores de até 61% da dose total emitida (AMIRAV et al., 2015). Esse número porém, é ainda muito variável entre os estudos de deposição pulmonar. Os trabalhos envolvendo a medida da dose entregue ao TRI através de filtros de deposição mostram porcentagens que variam de 3 a 59% ou até variações menores (JANSSENS et al., 2000), entre 21 e 28% da dose total emitida em crianças sob tratamento ambulatorial (AMIRAV et al., 2004). Todos os trabalhos trazem variações individuais significativas, e também análises diversas, com trabalhos de simulação em laboratório mostrando resultados diferentes dos que trazem informações da rotina das famílias (BERG; MADSEN; BISGAARD, 1998).

Os fatores físicos e humanos para uma melhor deposição não estão completamente elucidados, porém algumas características influenciam a taxa de

sucesso na aerosolterapia, quais sejam: propriedades farmacológicas do aerosol, propriedades físicas na geração das partículas respiráveis, aspectos individuais do paciente e mais recentemente também o uso de espaçadores para aplicação do jato. Pacientes pediátricos ainda estão sujeitos a outros fatores, como treinamento dos pais/cuidadores e a imaturidade cognitiva inerente a idade afetando a administração do aerosol.

1.3 Aerosolterapia por inalador pressurizado dosimetrado - IPD

Os nebulizadores – dispositivos mais antigos, ainda bastante utilizados em serviços de emergência – começaram a dividir espaço com os IPDs na década de 50 (RIBEIRO, 2005; NIKANDER et al., 2014). Atualmente, os IPDs são a forma mais comum de aerosolterapia no mundo (FINK, 2012). Esse formato diminui as perdas de medicação, é pequeno, de fácil transporte e conservação, fornece uma dose mais precisa e protegida da contaminação e oxidação (AGUIAR et al., 2017). Os IPDs tiveram seu primeiro projeto na indústria farmacêutica em 1955, e já naquele momento impunham os desafios até hoje estudados: era um formato seguro, porém com alguns obstáculos aos pacientes jovens e com dificuldades na técnica inalatória, como as crianças (SANDERS, 2007).

Os IPD podem ser de dois tipos: atuados pela inspiração (“breath-actuated”) ou com atuação manual (“press and breath”) – o formato mais comum (FINK, 2012). Ambos seguem as mesmas premissas: liberam uma dose a cada atuação, usam gás propelente e alguns excipientes e atualmente são comercializados sob vários formatos e diversas drogas. A cada dose, uma quantidade fixa de medicação é liberada com o propelente; com a evaporação deste último, as partículas de medicamento adquirem as características “respiráveis”, ou seja, um tamanho entre 3-5 *micra* (ALICE et al., 2013; DIBLASI, 2015). Além disso, a prática hospitalar diária trouxe a adaptação de seu uso em cenários como ventilação mecânica e na terapia por cateter nasal de alto fluxo (BERLINSKI, 2017; RUBIN, 2011).

A tecnologia acumulada no desenvolvimento dos IPD trouxe maior comodidade e versatilidade nos tratamento de condições agudas e crônicas,

difundindo seu uso de forma rápida. Além disso, a mudança no uso do propelente antigamente utilizado (CFC – clorofluorcarbono, deletério para a camada de ozônio) para HFA (hidroclorofluorcarbono), contribuiu para deixar o jato mais longo e diminuir o efeito *cold freon*, responsável pela desagradável sensação de resfriamento súbito das vias aéreas durante a aplicação (SANDERS, 2007; ALICE et al., 2013; AGUIAR et al., 2017).

As premissas de um aerosol ideal incluem liberação uniforme da dose desejada, adaptado as peculiaridades da faixa etária do paciente, de fácil utilização, boa aceitação pelos pais/cuidadores/pacientes, viável economicamente e com comprovação científica da eficácia (RUBIN, 2011). É verdadeiro dizer que nem todas essas características podem ser encontradas em um único IPD, mas a avaliação desses requisitos facilita a indicação do dispositivo mais adequado a cada paciente.

Apesar da inaloterapia ser rotineiramente prescrita para crianças de todas as idades, os medicamentos sob tal formato na grande maioria não foram desenvolvidos e testados para tal. Diariamente, pediatras e clínicos prescrevem tratamentos adequados ao tratamento da enfermidade e seu órgão-alvo, porém baseiam-se na extrapolação de dados de adultos (FINK, 2012). Ainda assim, o consumo de medicamentos sob a forma de spray ou soluções para nebulização está entre os mais receitados para a população pediátrica.

1.4 Uso de espaçadores para aerosolterapia

Mesmo com várias opções de aerosol, a maioria ainda exige a capacidade de coordenação entre a atuação e a inspiração. Quando isso não acontece de forma adequada, a impactação inercial e o desperdício de medicação podem chegar a 80% da dose aplicada. Além da falha terapêutica, os efeitos colaterais aumentam substancialmente. Na expectativa de superar essa e as demais dificuldades no uso do IPDs, a indústria projetou novos dispositivos com ênfase nas câmaras de inalação/espaçadores, desde a década de 60 (NIKANDER et al., 2014).

Inicialmente elas foram desenvolvidas a partir de materiais tão simples quanto frascos plásticos, copos de café e rolos de papel higiênico (NIKANDER et al., 2014). Ainda persiste a recomendação de confecção de espaçadores

caseiros a partir de garrafas plásticas para tratamento de asma em crianças e adolescentes (ZAR et al., 1998; PRICE et al., 2013; LENZ; FLORES, 2015; GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2016). Atualmente, estão disponíveis comercialmente sob vários formatos e materiais e diferem principalmente em relação ao volume, presença de válvulas unidirecionais e capacidade de gerar partículas respiráveis (de 1 a 5 μm). Seu desenho inicial buscava perpassar as principais dificuldades no êxito do IPD: a grande deposição na orofaringe, a dificuldade dos pacientes na coordenação respiratória e ampliar o público alvo através da disseminação dos IPDs a pacientes pediátricos. Via de regra, as crianças menores de 5 anos não são capazes de gerar um fluxo inspiratório com velocidade adequada para o uso dos IPDs (FINK, 2012), e isso é especialmente mais difícil naqueles menores de 18 meses. (DIBLASI, 2015). As câmaras espaçadoras servem como uma interface capaz de diminuir o número, velocidade e tamanho das partículas, criando um espaço para evaporação do propelente ao mesmo tempo em que retém as partículas não-respiráveis (AMIRAV; NEWHOUSE, 2008).

Uma vez desenvolvidos projetos comercialmente viáveis de câmaras de inalação, estava aberta a possibilidade de realizar estudos de comparação e/ou investigação de diferentes dispositivos em um mesmo cenário. Isto foi feito de forma experimental e também com pacientes em tratamento ambulatorial (JANSSENS et al., 2000; AMIRAV et al., 2004; AMIRAV; NEWHOUSE, 2001; AMIRAV et al., 2014; SHAH; BERLINSKI; RUBIN, 2006). Esses estudos buscavam responder questões diversas como superioridade de um espaçador sobre outro, melhor design da máscara, impacto da vedação facial da máscara sobre a deposição de partículas, comparação entre respiração oral e nasal e também as dificuldades e erros apresentados pelos cuidadores no manejo dos dispositivos. A partir daqueles trabalhos a válvula unidirecional passou a ser obrigatória nos espaçadores: ela permite o fluxo de ar somente da extremidade distal para a proximal da câmara. A presença da válvula uniformiza o fluxo das partículas e impede o retorno do ar expirado para dentro da câmara, evitando assim o turbilhonamento de ar dentro da mesma. Além disso, a pressão de abertura da válvula muda para cada modelo, e teoricamente ajusta-se ao perfil do paciente.

Contamos hoje com câmaras de inalação com design diferenciado para adultos e crianças, de materiais seguros e inertes e válvulas com pressão de abertura variadas.

Amirav et al. (2015) encontraram diferenças na deposição de medicação marcada com Tc99 na traqueia distal de modelos representando crianças de diferentes idades. Para os dois grupos mais jovens, a deposição foi maior para a via nasal em relação a oral, atingindo valores de até 61% da dose total emitida. (AMIRAV et al., 2015). Os trabalhos envolvendo a medida da dose entregue ao TRI através de filtros de deposição mostram porcentagens que variam de 3 a 55% ou até variações menores (JANSSENS et al. 2000), entre 21 e 28% da dose total emitida em crianças sob tratamento ambulatorial (AMIRAV et al., 2004). Todos os trabalhos trazem variações individuais grandes, tanto nas medidas entre os participantes quanto no uso a longo prazo para o mesmo participante. Uma vez que a medicação e os espaçadores usados são os mesmos, bem como o treinamento individual dos cuidadores, os autores acreditam que as diferenças podem ser atribuído a fatores outros, como erro na técnica de aplicação, diferença nas idades e habilidades das crianças envolvidas, cuidados na higienização dos dispositivos e também a cooperação individual do paciente. Este último fator parece ser o responsável pela maior variabilidade individual nas doses encontradas nos filtros utilizados no estudo.

2 USO DE AEROSOLTERAPIA NA PEDIATRIA

2.1 Características da criança

As crianças, via de regra, apresentam dificuldades diversas no uso do aerosol. Um aerosol que seja fácil de usar e que comprovadamente auxilie no controle da asma, é crucial para o sucesso do tratamento. Abaixo dos cinco anos, a resposta aos tratamentos para asma, principalmente, é variável (PRICE et al., 2013; VAN AALDEREN et al., 2015). Esta variação ocorre devido aos diversos perfis fenotípicos de doença, mas também com a familiaridade e destreza com que os pares paciente/cuidador manuseiam o dispositivo para aplicação da medicação (VAN AALDEREN et al., 2015). As publicações sobre treinamento de paciente/cuidador na técnica inalatória são fartos na literatura, e uma das

primeiras publicações deste tipo data de 1981. Naquele estudo, 43% dos pacientes, que tinham entre 7 e 15 anos, não demonstrou a técnica correta no uso do aerosol com espaçador (LEE, SHAPIRO, 1981). O autor afirmava ainda que a técnica inalatória é um “procedimento simples”, apesar dos 18 pacientes com dificuldade no uso terem recebido o treinamento corretamente. Desde então, evoluímos muito na compreensão dos meandros da técnica inalatória, assim como nos pontos onde residem as principais dificuldades. Mesmo assim, revisão sistemática publicada mais de 30 anos depois, encontrou taxas semelhantes de inadequação da técnica inalatória, apesar dos esforços em treinamento e da evolução dos dispositivos disponíveis desde então (SANCHIS; GICH; PEDERSEN, 2016).

Além do treinamento dos pares, outras questões são primordiais na escolha/prescrição de um dispositivo de aerosol para crianças asmáticas ou com sibilância recorrente: idade, facilidade de uso, preferência da família, custo, durabilidade, dosagem adequada e o cenário em que será utilizado (hospitalar, ambulatorial) (RIBEIRO, 2005). Alcançar o dispositivo ideal para uma criança é um desafio, uma vez que trata de satisfazer as necessidades de um grupo bastante heterogêneo.

O uso *off-label* de medicamentos inalatórios para crianças abaixo dos 5 anos de idade tornou-se rotineiro e aceitável ao longo dos anos. O impacto da idade e tamanho do paciente na terapêutica pulmonar necessita ainda ser melhor compreendido. Da mesma forma que os medicamentos foram adaptados sem estudos bem desenhados de dose-resposta, também os dispositivos sofreram adaptações. A principal delas foi a adaptação da máscara facial à câmara inalatória – ao invés da peça bucal usada para crianças maiores e adultos (FINK, 2012). É consenso a necessidade da boa adaptação da máscara a face da criança, para que não haja nenhum escape de ar e consequentemente perda da pressão negativa gerada dentro da câmara do espaçador (PRICE et al., 2013; AMIRAV; NEWHOUSE, 2001; VAN AALDEREN et al., 2015; JANSSENS; TIDDENS, 2006). A dose emitida chegará em maior quantidade aos pulmões quanto menos for o volume do espaçador e melhor a vedação da máscara ao rosto do paciente (SHAH; BERLINSKI; RUBIN, 2006; JANSSENS; TIDDENS, 2006). Nesse sentido, faz parte da avaliação rotineira a verificação da boa

adaptação da máscara a cada consulta de seguimento, além de certificar-se do bom funcionamento da válvula e limpeza interna da câmara.

Outras particularidades além do dispositivo fazem parte do contexto da inaloterapia no âmbito da pediatria. Estudos de via aérea mostram que ao longo da vida, a via aérea superior de crianças sofre modificações não somente no tamanho, mas na morfologia. Aparentemente, a nasofaringe é a última porção anatômica a desenvolver-se. A válvula nasal, ponto de maior resistência da via aérea superior, parece terminar seu crescimento entre o terceiro e o quinto ano de vida (XI et al., 2014). Ao longo deste processo, a laringe mais superiorizada com a epiglote horizontalizada tornam os lactentes respiradores nasais obrigatórios. Depois do primeiro ano de vida, a faringe e a região supra-glóticas mais estreitas continuam contribuindo para o aumento de resistência na via aérea superior. A epiglote mais estreita e flexível somada a posição mais “alta” da laringe” e próxima da base da língua, criam maior chance de engasgos e incoordenação respiração-deglutição. Somando-se a isso, temos a dificuldade de colaboração para aplicação da medicação, que pode diminuir substancialmente a entrega da dose aos pulmões; durante o choro, o aumento súbito do fluxo inspiratório parece reduzir a quantidade de partículas que chegam aos pulmões (PRICE et al., 2013).

3 USO DE AEROSOLTERAPIA EM RECÉM-NASCIDOS

3.1 Características dos recém-nascidos

Os recém-nascidos possuem a caixa torácica com conformação mais circular, com menor complacência pulmonar quanto maior o nível de prematuridade. Por outro lado, traqueia e demais estruturas cartilaginosas são mais complacentes, o que favorece a obstrução de via aérea superior, quer seja por acúmulo de muco ou dificuldade de expelir líquidos, por exemplo. A musculatura do diafragma possui maior número de fibras musculares tipo II, que são menos resistentes a fadiga, mas de contração mais rápida, enquanto a musculatura abdominal e intercostal é menos desenvolvida. Aliado a isso, a maior resistência da via aérea e a respiração nasal obrigatória constituem as principais características a serem consideradas quando da utilização de qualquer tratamento por via inalatória neste grupo.

3.2 O papel dos inaladores e espaçadores no período neonatal

A prematuridade ainda é a principal causa de mortalidade infantil atualmente. Os avanços nos cuidados neonatais, porém, fez crescer o número de crianças salvas a partir do advento do surfactante exógeno. Essa descoberta, que fez cair drasticamente as mortes causadas pela Síndrome da Angústia Respiratória, melhorou em muito as taxas de sobrevivência dos prematuros extremos. O desenvolvimento do surfactante é considerado um dos sete triunfos da pesquisa científica na área pediátrica nos últimos 40 anos (CHENG et al., 2016). O surfactante salva vidas porque evita a cadeia de eventos que gera a morte dos bebês pela incapacidade de troca alveolar. Ele porém não previne que esses bebês venham a desenvolver a Doença Pulmonar Crônica da Prematuridade, e todas suas consequências.

O papel dos inaladores no período neonatal diz respeito a administração de corticoides para tratamento ou prevenção de Doença Pulmonar Crônica da Prematuridade, principalmente. O corticoide sistêmico já mostrou-se efetivo na redução da incidência de tal diagnóstico. Os principais desfechos positivos avaliados são o sucesso da extubação e a diminuição/suspensão do oxigênio suplementar, muito embora não esteja claro o momento exato para início do

tratamento (precoce ou tardio) (HALLIDAY; EHRENKRANZ; DOYLE, 2014, 2009; NAKAMURA et al., 2016). Apesar dos benefícios citados, não há dados de segurança sobre seu impacto no desfecho neurológico, e doses altas e prolongadas vem sendo relacionadas a um pior desfecho neurológico a longo prazo (SLAUGHTER et al., 2014; BASSLER et al., 2015), além dos riscos agudos de seu uso. Os estudos com corticoide inalatório em sua maioria são controlados com placebo, e procuram gerar dados confiáveis na prescrição por esta via, a fim de diminuir os riscos do uso crônico sistêmico de corticoides (NAKAMURA et al., 2016; BASSLER et al., 2015; ZIMMERMAN et al., 2000; SHINWELL et al., 2016). Avaliam desfechos respiratórios na sua maioria e não há uma recomendação unânime para seu uso, sendo que a prescrição entre as Unidades de Terapia Intensiva Neonatais (UTIN) varia de 0 a 60% (SLAUGHTER et al., 2014).

No geral, os dispositivos utilizados para esses bebês são uma extrapolação do que há disponível para outras faixas etárias (DIBLASI, 2015). Além da adaptação dos jatos ao circuito da ventilação mecânica (BASSLER et al., 2015), o corticoide inalatório também pode ser utilizado através de máscara acoplada a balão autoinflável e espaçador (NAKAMURA et al., 2016), conforme as condições clínicas do paciente. No geral, os pacientes recebem alta da UTIN em uso de corticoide com ou sem associação com broncodilatador, por aerosol administrado por máscara e espaçador. Apesar de haver no mercado espaçadores indicados para crianças de “zero a 18 meses”, estes diferem apenas no volume da câmara espaçadora. Assim, médicos prescrevem o tratamento essencial para a estabilidade do quadro pulmonar do paciente sem ter certeza se a droga alcançará realmente o TRI. E ainda, sem conseguir identificar fatores importantes como capacidade de abertura de válvula e fluxo pulmonar suficiente, por vezes avaliam respostas a um tratamento que o paciente não está recebendo como o esperado.

Entende-se que as dificuldades observadas para outras faixas etárias tomam vulto quando se trata de recém-nascidos prematuros. A dúvida na aplicabilidade da aerosolterapia via máscara e câmara espaçadora em tratamentos ambulatoriais nos pacientes com Doença Pulmonar Crônica da Prematuridade abre um vasto campo para a pesquisa científica na área de dispositivos inalatórios.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, R. et al. Terapêutica inalatória: técnicas de inalação e dispositivos inalatórios. **Revista Portuguesa de Imunoalergologia**. Lisboa, v. 25, n. 1, p. 9–26, Mar. 2017.

AMIRAV, I. et al. Design of aerosol face masks for children using 3d face analysis. **Journal of Aerosol Medicine And Pulmonary Drug Delivery**. New York, v. 27, n. 4, p. 272-282, Aug. 2014. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/jamp.2013.1069?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=jamp>. Acesso em: 12 jan. 2019.

AMIRAV, I. et al. Redesigned face mask improves “real life” aerosol delivery for nebulizer. **Pediatric Pulmonology**. Billings, v. 37, n. 2, p.172-177, 2004.

AMIRAV, I.; NEWHOUSE, M. T. Aerosol therapy with valved holding chambers in young children: importance of the facemask seal. **Pediatrics**. Springfield, v.108, n. 2, p. 389-394, 2001.

AMIRAV, I.; NEWHOUSE, M. T. Review of optimal characteristics of face-masks for Valved-Holding Chambers (VHCs). **Pediatric Pulmonology**. Billings, v. 43, n. 3, p. 268-274, 2008.

AMIRAV, I. et al. Nasal versus oral aerosol delivery to the “lungs” in infants and toddlers. **Pediatric Pulmonology**. Billings, v. 50, n. 3, p. 276-283, 2015.

BASSLER, D. et al. Early inhaled budesonide in bronchopulmonary dysplasia. **The New England Journal of Medicine**. Boston, v. 373, n.16, p. 1497-506, Oct. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26465983>>. Acesso em: 23 abr. 2018.

BERG, E.; MADSEN, J.; BISGAARD, H. In vitro performance of three

combinations of spacers and pressurized metered dose inhalers for treatment in children. **European Respiratory Journal**. Sheffield, v. 12, n. 2, p. 472-476, 1998.

BERLINSKI, A. Pediatric aerosol therapy. **Respiratory Care**. Irving, 2017; v. 62, n. 6, p. 662-677, 2017.

BRASIL. **Diretrizes e recomendações para o cuidado integral de doenças crônicas não-transmissíveis**. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/webpacto/volumes/volume8.pdf>>. Acesso em: 5 set. 2017.

BRASIL. **Sistema de informações hospitalares do Sistema Único de Saúde**. Brasília: DATASUS, 2017. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>>. Acesso em: 17 set. 2017.

BROWN, R. 100 Best-selling, most prescribed branded drugs through march. **Medscape Medical News**. 2015. p. 1- 2. Disponível em: <<http://www.medscape.com/viewarticle/844317>>. Acesso em: 23 nov. 2017.

CHENG, T. L. et al. Seven great achievements in pediatric research in the past 40 y. **Pediatric Research**. Basel, n. 80, p. 330-337, Aug. 2016. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/pr201695>>. Acesso em: 19 nov. 2018.

DIBLASI, R. M. Clinical Controversies in Aerosol for Infants and Children. **Respiratory Care**. Irving, v. 60, n. 6, p. 894-914; discussion 914-916, Jun. 2015. Disponível em: <<http://rc.rcjournal.com/content/60/6/894.abstract>>. Acesso em: 20 jan. 2018.

FINK, J. B. Delivery of inhaled drugs for infants and small children: a commentary on present and future needs. **Clinical Therapeutics**. [S. l.], v. 34, n. 11, 2012.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. **Global Strategy for Asthma Management and Prevention**. 2016. Disponível em: <<https://ginasthma.org/wp->

content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report_tracked.pdf>. Acesso em: 10 nov. 2018.

HALLIDAY, H. L.; EHRENKRANZ, R. A.; DOYLE, L. W. Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *ays*) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**. Oxford, n. 5, p. CD001145, May 2014.

HALLIDAY, H. L.; EHRENKRANZ, R. A.; DOYLE, L. W. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**. Oxford, n. 1, p. CD001146, Jan. 2009.

HIGGINS R. D. et al. Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop. **Journal of Pediatrics**. St. Louis, v. 197, p. 300-308, 2018. Disponível em: <[https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(18\)30067-2/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(18)30067-2/fulltext)>. Acesso em: 27 set. 2018.

JANSSENS, H. et al. Aerosol delivery from spacers in wheezy infants: a daily life study. **European Respiratory Journal**. Sheffield, v.16, n. 5, p. 850-856, 2000. Disponível em: <<http://erj.ersjournals.com/content/erj/16/5/850.full.pdf>>. Acesso em: 30 nov. 2018.

JANSSENS, H. M.; TIDDENS, H. A. W. M. Aerosol therapy: the special needs of young children. **Paediatric Respiratory Review**. London, v. 7, n.1, p. 83-85.

JENSEN, E. A.; SCHMIDT, B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. **Clinical Molecular Teratology**. [S.l.], v.100, n. 3, p. 145-157, mar. 2014.

LEE, M.; SHAPIRO, L. Aerosol inhalation technique for asthmatic children. **Pediatric Research**. Basel, n. 15, p. 724, 1981.

LEE, R. J. The scientific principles of inhalation. **British Medical Journal**.

London, v. 24, p.937, jun. 1882. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2371866/>>. Acesso em: 23 nov. 2017.

LENZ, M. L. M.; FLORES, R. **Atenção à saúde das crianças e adolescentes com asma**. 3. ed. Porto Alegre: Hospital Nossa Senhora da Conceição, 2015. p. 1-129.

NAKAMURA, T. et al. Early inhaled steroid use in extremely low birthweight infants: a randomised controlled trial. **Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition**. London, p. pii: fetalneonatal-2015-309943, 2016.

NIKANDER, K. et al. The evolution of spacers and valved holding chambers. **Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery**. New York, n. 27, Suppl 1, p. S4-S23, 2014.

PARENTE, A. A.; MAIA, P. N. Aerossolterapia. **Pulmão RJ**. Rio de Janeiro, v. 22, n. 3, p.14-19, 2013. Disponível em: <http://www.sopterj.com.br/profissionais/_revista/2013/n_03/05.pdf>. Acesso em: 28 nov. 2017.

PRICE, D. et al. Inhaler competence in asthma: Common errors, barriers to use and recommended solutions. **Respiratory Medicine**. London, v.107, n. 1, p. 37-46, jan. 2013. Disponível em: <[https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(12\)00358-7/fulltext](https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(12)00358-7/fulltext)>. Acesso em: 12 jan. 2019.

REGINATO, R.; AMANTEA, S. L.; KRUMENAUER, R. Pressure gradient and inspiratory times required for valve opening of various holding chambers. **Allergy and Asthma Proceedings**. Providence, v. 32, n. 2, p. 137-141, Mar.-Apr. 2011.

RIBEIRO, J. D. Aerosols and spacers for acute asthma in children. Evolution and time to change the routine. **Jornal de Pediatria**. Rio de Janeiro, v. 81, n. 4, p.274-276, 2005. Disponível em: <http://www.jped.com.br/conteudo/Ing_resumo.asp?varArtigo=1361&cod=&idS>

ecao=1>. Acesso em: 23 jan. 2018.

RUBIN, B. K. Pediatric aerosol therapy: new devices and new drugs. **Respiratory Care**. Irving, v. 56, n. 9, p.1411-21, 2011.

SANCHIS, J. ; GICH, I.; PEDERSEN, S. Systematic review of errors in inhaler use has patient technique improved over time? **Chest Journal**. Glenview, v.150, n. 2, p. 394-406, Aug. 2016 . Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.03.041>>. Acesso em: 28 nov. 2018.

SANDERS, M. Inhalation therapy: an historical review. **Primary Care Respiratory Journal**. [S.l.], v.16, n. 2, p.71-81, 2007. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/pcrj200717.pdf>>. Acesso em: 23 nov. 2017.

SHAH, S. A.; BERLINSKI, A. B.; RUBIN, B. K. Force-dependent static dead space of face masks used with holding chambers. **Respiratory Care**. Philadelphia, v. 51, n. 2, p. 140-144, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16441958>>. Acesso em 23 jan. 2019.

SHINWELL, E. S. et al. Inhaled corticosteroids for bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. **Pediatrics**. Springfield, v. 138, n. 6, p. pii: e20162511. Dec. 2016. Disponível em: <<http://pediatrics.aappublications.org/content/138/6/e20162511.long>>. Acesso em: 19 nov. 2018.

SLAUGHTER, J. L. et al. Utilization of inhaled corticosteroids for infants with bronchopulmonary dysplasia. **PLoS One**. San Francisco, v.9, n. 9, p. e106838, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4156388/>>. Acesso em: 23 nov. 2018.

VAN AALDEREN, W. M. et al. How to match the optimal currently available inhaler device to an individual child with asthma or recurrent wheeze. **NPJ Primary Care Respiratory Medicine**. London, v. 25, n. 14088, 2015. Disponível

em: <<http://www.nature.com/articles/npjpcrm201488>>. Acesso em: 16 nov. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Ambient air pollution**: a global assessment of exposure and burden of disease. Geneva: WHO, 2016.]. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250141/1/9789241511353-eng.pdf?ua=1>>. Acesso em: 5 set. 2017.

XI, J. et al. Growth of nasal and laryngeal airways in children: implications in breathing and inhaled aerosol dynamics. **Respiratory Care**. Irving, v. 59, n. 2, p. 263-273, Feb. 2014. Disponível em: <<http://rc.rcjournal.com/content/respcare/59/2/263.full.pdf>>. Acesso em: 17 nov. 2018.

ZAR, H. J. et al. The efficacy of alternative spacer devices for delivery of aerosol therapy to children with asthma. **Annals of Tropical Paediatrics International Child Health**. Leeds, v. 18, n. 2, p. 75-79, 1998. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02724936.1998.11747931>>. Acesso em: 7 fev. 2019.

ZIMMERMAN, J. J. et al. Meter-dosed, inhaled beclomethasone initiated at birth to prevent bronchopulmonary dysplasia. **Pediatric Critical Care Medicine**. Baltimore, v. 1, n. 2, p.140-145, Oct. 2000. Disponível em: <<https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=12813265>>. Acesso em: 23 nov. 2018.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Verificar a aplicabilidade do uso de câmara de inaloterapia valvulada em recém-nascidos.

4.2 Objetivos específicos

a) Verificar se o recém-nascido é capaz de gerar pressão negativa que resulte em abertura da válvula inspiratória unidirecional;

b) Determinar a pressão negativa gerada dentro da câmara inalatória.

5 ARTIGO

Metered-dose inhaler therapy with spacers: are newborns capable of using this system correctly?

Carolina Herbes, Graduate Degree;¹ Amanda Machado Gonçalves, Graduate Degree;¹ Gabriela Cantori Motta, Graduate Degree;² Danielle Aparecida dos Santos Ventura, Graduate Degree;² Maurício Colvero, PhD;^{2,3} Sérgio Luis Amantéa, PhD³

¹ Graduate Program in Health Sciences, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brazil.

² Department of Neonatology, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

³ Department of Pediatrics, UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brazil.

Corresponding author

Carolina Herbes

Rua 1001/490

88330-756 - Balneário Camboriú, SC

Brazil

carolinaherbes@hotmail.com

Phone: +55-47-99970.2559

Financial disclosure: The authors have no financial relationships relevant to this article to disclose.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to disclose.

Keywords: Metered dose inhalers; newborns; inhalation spacers; manometry; aerosols; respiratory therapy.

Abbreviated title: Adequacy of MDI spacer use by neonates.

ABSTRACT

Introduction: Aerosol therapy using a metered-dose inhaler (MDI) coupled to a spacer chamber is the most widely used long-term treatment modality for chronic lung disease of prematurity. However, its use in neonates is based on data obtained from other age groups. Proper use of maintenance treatment is essential for the long-term stability of these patients.

Objective: To ascertain whether newborns are capable of generating negative pressure during the use of a spacer with face mask for aerosol therapy.

Patients and methods: 117 low-risk newborns (age 12 to 48 hours), with no congenital malformations or any detectable clinical symptoms, were included. Inspiratory pressure was measured with a respiratory pressure meter, at each respiratory cycle, during a 10-second period, for three sequential measurements. The meter was connected to the inner chamber of the spacer through a non-collapsible silicone tube. Suitably sized masks were used.

Results: Only 43 participants (36.8%) generated a negative pressure capable of opening the spacer valve, as verified by the respiratory pressure meter. In 25 patients, all three measurements were within the expected range. Weight, gestational age, and mode of delivery were in no way associated with the ability to generate a detectable negative pressure.

Conclusion: In neonates, MDI therapy with a spacer chamber and face mask is susceptible to failure due to the inability of most patients in this age range to generate a negative inspiratory pressure sufficient to open the spacer valve.

Keywords: Metered dose inhalers; newborns; inhalation spacers; manometry; aerosols; respiratory therapy.

INTRODUCTION

Metered-dose inhalers (MDIs) are one of the most common forms of drug delivery for the treatment of lung diseases in all age groups. In the pediatric population, due to age-specific anatomical and physiological peculiarities, achieving sufficient drug delivery to the respiratory tract often requires the use of a spacer, more properly known as a one-way valved holding chamber, coupled to the MDI. The use of these devices eliminates the need to coordinate actuation of the MDI with inhalation, which is a challenging maneuver for some patients^{1,2}. Spacers reduce the number, speed, and size of the particles, creating a space for the propellant to evaporate while retaining the non-respirable particle fraction.

Attaching suitably sized face masks to the spacer allows the use of such devices even for children under 5 years of age.

Several factors may influence the pulmonary deposition of medications delivered by an MDI-spacer system: adequate choice of the inhaler device (spacer volume, presence and compliance of the one-way valve, appropriately sized face mask), as well as physiological characteristics such as tidal volume and inspiratory flow.

In a comparison of different types of spacers, Reginato et al. showed that approximately 20% of infants under 2 years of age were unable to open the one-way valve of the spacer during their inspiratory cycles³. Other authors have conducted indirect evaluations of drug delivery by these devices. By placing filters at the outlet end of the spacer, they demonstrated interindividual variability in the amount of medication delivered⁴⁻⁶.

Administration of inhaled corticosteroids via an MDI-spacer system is one of the most common therapeutic interventions for preterm and small-for-gestational-age infants with a diagnosis of chronic lung disease of prematurity. The goal is to achieve

stability of the respiratory symptoms associated with this condition, while avoiding systemic corticosteroid therapy⁷⁻⁹. Few studies have been designed to evaluate aerosol therapy using MDI-spacer systems in this age range. To date, the theoretical framework for use of this drug delivery system in neonates has been entirely extrapolated from studies conducted in older children¹. Within this context, the present study sought to evaluate the capacity of newborns to open the one-way valve of an MDI-coupled spacer considered suitable for use in this age group.

PATIENTS AND METHODS

Study population

The study was conducted at the Mario Totta Maternity Hospital, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, in Southern Brazil. Full-term neonates, all adequate for gestational age (AGA), were selected by consecutive sampling from 8:00 AM to 8:00 PM on weekdays (Monday through Friday). The inclusion criteria were age 12 to 48 hours, exclusive breastfeeding, and rooming-in with the mother. Newborns whose mother reported any clinical complaints or in whom the investigator detected any malformation or abnormality at the time of the procedure were excluded from the study.

Valve opening detection system

The experiment was conducted with Philips Respironics® neonatal-sized spacing devices. All device masks, while technically considered appropriate for this age group, were tested before the study procedures. They should ensure full coverage of the nasal and oral cavities, with no visible leaks at the interface with the neonate's skin.

To detect opening of the one-way valve, we used a Globalmed MVD300 digital respiratory pressure meter, which is connected by a short length of silicone

rubber tubing (~15 cm) to the inner chamber of the spacer, approximately 2 cm from the one-way valve. All connections between the tubes and spacers were made by the biomedical engineering sector of the hospital to ensure adequate connections and prevent any air leak. The silicone tube had low compliance and was supplied with the respiratory pressure meter.

The MDI (salbutamol sulfate; Aerolin[®] Spray, GSK) was attached to the distal end of the spacer, sealed with PVC film so as to prevent actuation (Figure 1). No medication was administered during the procedure.

After assembly of the system, the respiratory pressure meter was calibrated to the ZERO (neutral) position, denoting absence of pressure inside the spacer chamber.

Valve opening detection method

Negative pressure within the spacer chamber during a respiratory cycle can only be obtained by opening the one-way valve. This technique has been used in previous studies to ascertain the capacity of pediatric patients to open the inspiratory valve of spacer devices. Inspiratory pressure measurements were obtained with the neonate held on the caregiver's lap and the head at a 90° angle to the trunk (Figure 1). Once the mask was properly fitted to the neonate's face, a 10-second period of breathing with the mask was recorded. During this time interval, the respiratory pressure meter automatically recorded the three highest negative pressure measurements detected. These measurements (in mmHg) were entered into a data collection form, which also contained demographic data on the newborns and their mothers, collected at the time of participant selection at the maternity ward.

Ethical aspects

The study was evaluated by the Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre Research Alignment Committee and cleared by the institutional Research Ethics Committee under protocol number 2,035,693. Written informed consent was obtained from the parents or legal guardians of all participating infants.

Statistical analysis

Data were entered into an Excel spreadsheet and exported to SPSS Version 20.0 for statistical analysis. Categorical variables were described as absolute and relative frequencies, and quantitative variables, as means and standard deviations. Percentages were presented with their respective 95% confidence intervals. Testing for association of categorical variables was conducted by the chi-square test with Yates correction. Quantitative variables were compared between groups by Student's *t*-test for independent samples. The significance level was set at 5% for all comparisons.

RESULTS

The sample comprised 117 newborns. The mean age of participants was 26.5 hours, and most ($n=80$, 68.4%) had been delivered vaginally. The mean gestational age was 39.4 (± 1.04) weeks, and the mean weight was 3,265 (± 380.2) g. The mothers of four infants had been classified as high-risk pregnancies during antenatal care, but were included in the study nonetheless due to the low impact of their conditions on the well-being of their newborns (well-controlled maternal hypertension, compensated maternal hypothyroidism).

Overall, 43 participants (36.8%) recorded a negative inspiratory pressure measurement; only 25 (21.4%) recorded three satisfactory negative inspiratory measures

within the 10-second time interval (Table 1). The recorded values varied widely, with a median of -7, -5, and -4 mmHg in each of the three measurements respectively (Figure 2).

When we compared the group of newborns who were able to open the valve in any of the respiratory cycle measurements (n=43) to the group that was not able to generate negative pressure within the spacer chamber (n=74), we found no differences in weight, gestational age (in weeks), or mode of delivery (Table 2).

DISCUSSION

Newborns appear unable to use a spacer chamber with face mask for administration of inhaled medication, even when healthy, full-term, with adequate birth weight, and using an age-appropriate spacer and mask size. In order for adequate drug delivery to be achieved with an MDI-spacer system, it is critical that the patient be able to open the one-way valve of the spacer chamber. The proportion of patients who were unable to exert a negative inspiratory pressure within the spacer chamber sufficient to open its valve leads us to infer that, in the clinical setting, the therapeutic target may not be achieved in all patients.

A previous study involving children under age 24 months found that almost 20% of infants were also unable to open the one-way valve of the spacer chamber under normal outpatient usage conditions³. The authors highlighted the importance of performing the procedure first under supervision so that each patient's competence to use the MDI-spacer system can be evaluated individually.

To date, no study had evaluated inhalation technique in a neonatal patient population, although its clinical use has been reported in numerous publications^{1, 9-11}.

The data obtained showed variability of inspiratory pressure within a group of newborns with homogeneous characteristics. The internal pressures recorded in the spacer chamber during respiratory cycles over a 10-second period illustrates this finding. In some patients, only one negative pressure was recorded, while others were able to exert three negative pressures. We cannot speculate about the normality of this finding, as there are no reference standards for “normal” negative pressure values obtained by the inhalation technique.

Within the clinical context, our study has one particularly important limitation. All newborns were aged <48 hours. As reported in previous studies, age group may influence the results obtained. Therefore, we cannot ensure that these findings would be reproducible in other stages of the neonatal period. On the other hand, our inclusion criteria were able to select a homogeneous population, less susceptible to the influence of other factors potentially capable of influencing their ability to open the one-way valve of the spacer device during the respiratory cycle.

Thus, we can conclude that a significant number of newborns are unable to generate an inspiratory flow capable of opening the one-way valve of a spacer chamber coupled to an MDI, even when using an age-appropriate spacer and face mask size. Therefore, when prescribing such therapy to a newborn, it is important that the patient's individual competence to use the spacer be evaluated judiciously, as is already recommended for patients in other age ranges.

REFERENCES

1. Fink JB. Delivery of inhaled drugs for infants and small children: a commentary on present and future needs. *Clin Ther* 2012;34:S36-45.
2. DiBlasi RM. Clinical Controversies in Aerosol Therapy for Infants and Children. *Respir Care* 2015;60:894-914; discussion 914-896.
3. Reginato R, Amantea SL, Krumenauer R. Pressure gradient and inspiratory times required for valve opening of various holding chambers. *Allergy Asthma Proc* 2011;32:137-141.
4. Amirav I, Borojeni AAT, Halamish A, Newhouse MT, Golshahi L. Nasal versus oral aerosol delivery to the "lungs" in infants and toddlers. *Pediatr Pulmonol* 2015;50:276-283.
5. Janssens HM, Heijnen EM, de Jong VM, Hop WC, Holland WP, de Jongste JC, Tiddens HA. Aerosol delivery from spacers in wheezy infants: a daily life study. *Eur Respir J* 2000;16:850-856.
6. Amirav I, Mansour Y, Mandelberg A, Bar-Ilan I, Newhouse MT. Redesigned face mask improves "real life" aerosol delivery for Nebuchamber. *Pediatr Pulmonol* 2004;37:172-177.
7. Nakamura T, Yonemoto N, Nakayama M, Hirano S, Aotani H, Kusuda S, Fujimura M, Tamura M, and The Neonatal Research Network J. Early inhaled steroid use in extremely low birthweight infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016.
8. Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau PH, Carnielli V, Van den Anker JN, Meisner C, Engel C, Schwab M, et al. Early Inhaled Budesonide for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *N Engl J Med* 2015;373:1497-1506.

9. Shinwell ES, Portnov I, Meerpohl JJ, Karen T, Bassler D. Inhaled Corticosteroids for Bronchopulmonary Dysplasia: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2016;138.
10. Zimmerman JJ, Gabbert D, Shivpuri C, Kayata S, Miller J, Ciesielski W. Meter-dosed, inhaled beclomethasone initiated at birth to prevent bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Crit Care Med* 2000;1:140-145.
11. Slaughter JL, Stenger MR, Reagan PB, Jadcherla SR. Utilization of inhaled corticosteroids for infants with bronchopulmonary dysplasia. *PLoS One* 2014;9:e106838.

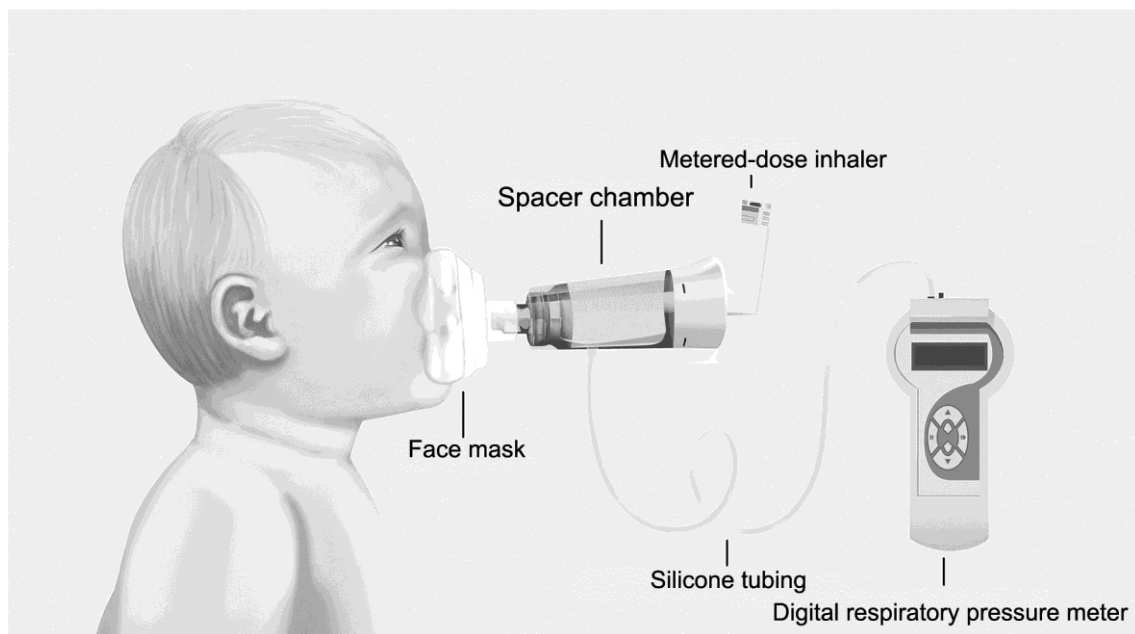
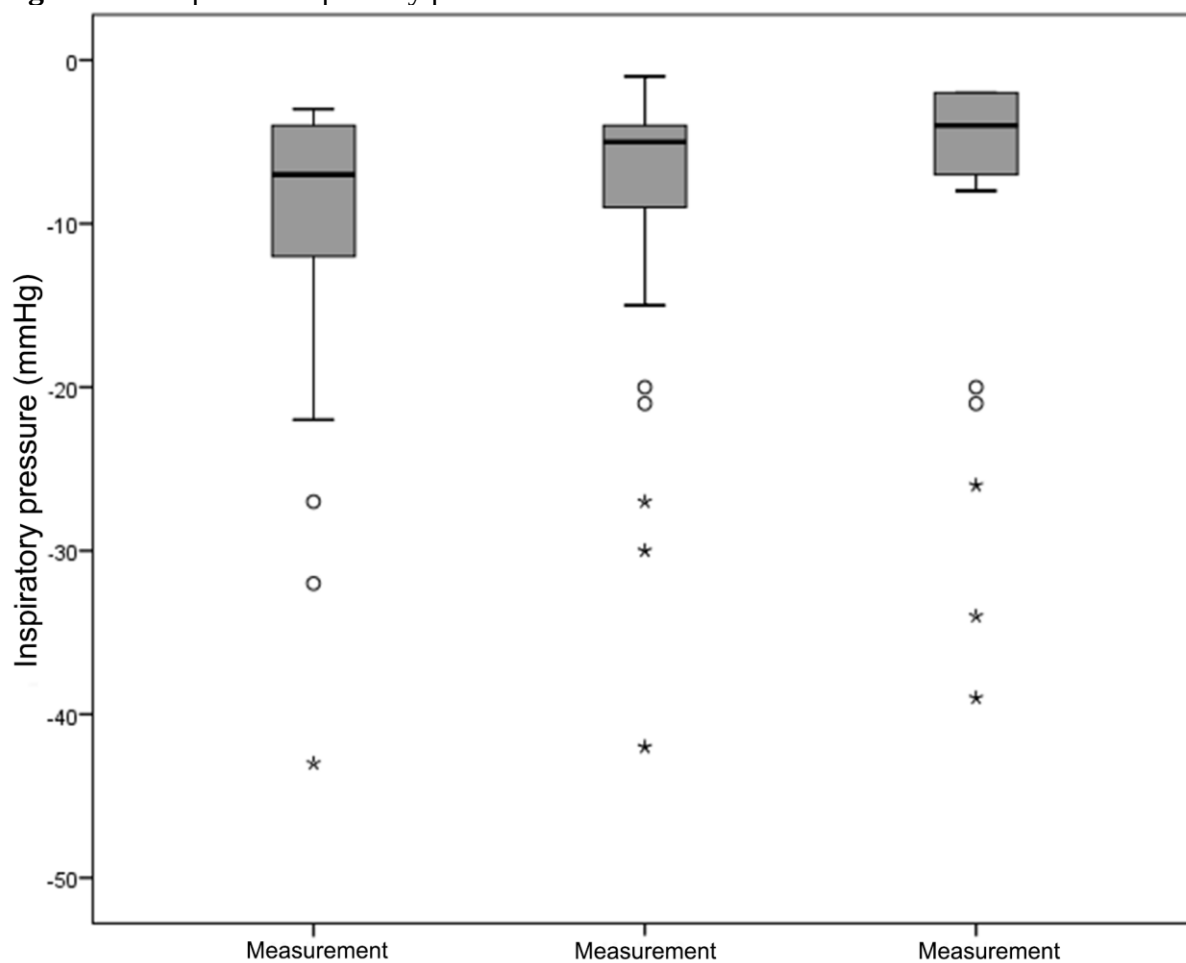
IMAGE LEGENDS**Figure 1.** Schematic representation of negative inspiratory force measurement.

Figure 2. Box plot of inspiratory pressure across three measurements.

TABLES

Table 1. Proportion of neonates in whom negative pressure was recorded during the respiratory cycle (inspiratory phase), N=117.

Negative pressure recorded in	n	%	95%CI
Measurement 1	31	26.5	18.8–35.5
Measurement 2	39	33.3	24.9–42.6
Measurement 3	31	26.5	18.8–35.5
At least one measurement	43	36.8	28.0–46.2
All three measurements	25	21.4	14.3–29.9

95%CI: 95% confidence interval

Table 2. Demographic characteristics of the newborns, stratified by ability to open the one-way valve of the spacer chamber during at least one respiratory cycle (n=117).

Characteristics	Negative inspiratory pressure		<i>P</i>
	achieved on at least one	Negative inspiratory pressure not	
	measurement n = 43	achieved on any measurement n = 74	
Weight (g)	3340.6 ± 349.8	3222.1 ± 392.6	0.104
Gestational age	39.5 ± 1.0	39.4 ± 1.1	0.634
Vaginal delivery	31 (72.1)	49 (66.2)	0.651

Quantitative data expressed as mean ± standard deviation and compared using Student's *t*-test for independent samples. Categorical data expressed as *n* (%) and compared using the chi-square test with Yates correction.

6 CONCLUSÕES

Este trabalho foi idealizado com o objetivo de responder a uma questão de pesquisa simples. O questionamento que envolvia a capacidade de recém-nascidos em utilizar uma terapia inalatória por aerosolterapia. Tal indagação só surgiu devido aos mais recentes avanços da terapia intensiva neonatal.

Até poucas décadas atrás, a Doença Pulmonar Crônica da Prematuridade era um diagnóstico impreciso e que carregava consigo um prognóstico de morbidade elevado. Com o desenvolvimento de novas tecnologias voltadas para o cuidado pré-natal de alto risco e para assistência na terapia intensiva neonatal, o número de pacientes portadores de doença pulmonar precoce e crônica passou a merecer uma maior atenção.

Entretanto, um preceito terapêutico básico de que “uma criança não funciona como um adulto em proporções menores”, foi importante para estruturarmos nossa questão de pesquisa e a hipótese de que recém-nascidos não apresentassem a mesma competência do que crianças maiores para abrir a válvula unidirecional de câmaras espaçadoras acopladas a dispositivos geradores de aerossol (inalador pressurizado dosimetrado).

Nossos resultados vieram a corroborar nossa hipótese e demonstrar que uma parcela significativa de recém-nascidos nas primeiras 48 horas de vida não é capaz de gerar uma pressão inspiratória capaz de promover a abertura da válvula unidirecional do dispositivo.

Sendo assim, recomenda-se que nesta faixa etária, uma vez indicada terapêutica por via inalatória utilizando câmaras espaçadoras acopladas a inaladores pressurizados, o procedimento seja realizado de maneira individualizada e sob supervisão, a fim de atestar a capacidade do neonato em abrir a válvula do sistema durante a manobra de aplicação da medicação.

ANEXO A: Orientações e regras de submissão à revista



SCOPE OF JOURNAL

Pediatric Pulmonology publishes the results of original clinical or laboratory research, state of the art reviews, exceptionally instructive or unique case reports, and letters to the Editor (and responses), pertaining to the specialty.

Reports on meetings, conferences and symposia may be published after consultation with the Publisher and the Editor-in-Chief.

Preliminary brief communications will be considered if the articles contain information which would be considered a major breakthrough in the field.

We do not publish research funded by tobacco companies.

As the field is continually evolving, our Journal has seen an increase in the number of submissions over the past few years, and, as a result, our rejection rate is climbing.

PERMISSIONS

No material published in Pediatric Pulmonology may be reproduced or published elsewhere without the written permission of the publisher and the author. To request permission to reproduce an article, in part, or in whole, click here to for the [Permissions Page](#)

AUTHOR RESOURCES

For additional tools visit [Author Services](#) - an enhanced suite of online tools for WileyOnlineLibrary journal authors, featuring Article Tracking, E-mail Publication Alerts and Customized Research Tools.

ENGLISH LANGUAGE SERVICES

The Editors reserve the right to return any manuscript that is not in acceptable English. Translations from another language will not be provided by the Editorial Office. Authors from countries in which English is not the primary language should have their manuscript reviewed and corrected by an English language service before submission. To read more about our policy, and to view a list of editing services,

visit: http://authorservices.wiley.com/bauthor/english_language.asp

GUIDELINES FOR COVER SUBMISSIONS

If you would like to send suggestions for artwork related to your manuscript to be considered to appear on the cover of the journal, please [follow these general guidelines](#).

ELECTRONIC SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

If you are familiar with our guidelines, click [here](#) to login to your ScholarOne account to submit your manuscript. If you do not have an account, click on "Register Here" to establish one.

MANUSCRIPT GUIDELINES

We accept submissions of the following types of articles. Please note the specific guidelines for each type:

Original Research Articles

Original Research Articles should follow the standard structure of abstract, introduction, methods, results, discussion, and references, and may include up to six tables and/or images when appropriate. Original Research Articles should be limited to 3,500 words (not including the abstract or references). The abstract should not exceed 250 words, and references should be limited to forty (40).

Reviews/State of the Art Papers

Editors generally commission Reviews and State of the Art papers, but uninvited submissions are also welcome, particularly if the submission outlines an important and topical subject with a focus on recent advances. Reviews should be limited to 4,000 words, while State of the Art papers should be limited to 5,000 words (not including the abstract or references). We ask that the abstracts for these manuscript types do not exceed 250 words. There is no set limit on images, tables, or references for these types of manuscripts.

Case Reports

NOTICE TO AUTHORS OF CASE REPORTS: Pediatric Pulmonology is temporarily closing submissions of Case Reports. We will not consider new case report manuscripts during the period of July 15, 2017 to October 15, 2017. Case Report submission will re-open on October 15, 2017.

Pediatric Pulmonology will review case report manuscripts that present unique, paradigm-changing, or novel accounts of infantile or childhood disorders. Priority for selection for publication will be given to the following categories:.

1. Novel therapies and outcomes for cystic fibrosis
2. Novel disorders or outcomes of CHILD, NEHI, ABCA3 disorders, and surfactant disorders
3. Novel congenital malformations
4. Novel genetic disorders
5. Novel therapies or outcomes for other disorders

There is not a related format for a case series. Manuscripts of this nature will be treated as original articles or reviews and will compete with other manuscripts in these categories. Case reports should be concise (a maximum of 1,000 words, not including the abstract or references), and contain a maximum of two images and/or tables. The summary/abstract should not exceed 100 words. Case Reports should contain no more than five (5) references. Authorship of case reports shall be limited to three (3). Physicians who participated in the care, but did not contribute to the writing of the manuscript may be listed under acknowledgements. Informed consent must be documented. Authors should note that most accepted Case Reports will be published online only, and not in a print edition.

Editorials (Commentaries)

Editors and members of the Editorial Board may make editorial comments on individual articles or on a group of articles published in the same issue. Editorials (including pro/con debates) from authors who are not part of the editorial team are also welcome as submissions to the Journal. These narrowly focused articles should discuss an article that was recently published, or that is soon to be published. The commentary should discuss specific issues within a subject area rather than the whole field, while explaining the implications of the article and putting it in context. Opinions must be factually based. These types of manuscripts should be limited to 1,500 words (not including the abstract or references). There is no limitation on the number of tables, images or references for these types of manuscripts.

Letters to the Editors

We encourage letters that offer criticism of published material in an objective, constructive, and educational manner conducive to further exchanges. Such letters will only be considered if they are in reference to an article published within the previous six months. Letters may also discuss matters of general interest pertaining to the field of pediatric pulmonology, or may consist of brief

reports of truly unique cases. Note that we do not publish original, previously unpublished data as letters. If appropriate, a copy will be sent to the author(s) referred to in the letter, so that they may respond. Letters to the Editor should not exceed 1,000 words (not including the abstract or references), and may contain a small table or single image. Letters should contain no more than five (5) references.

Top of Page

PRIOR TO SUBMITTING

Prior to submitting a manuscript through [ScholarOne](#), prepare the text and images according to the instructions found below. You may enter and exit the manuscript submission process at the completion of each step, and you may save an unfinished draft in the system to work on later. However, once you submit your manuscript through the system, you will not be able to access it for editing. If you have any questions about this process please contact us at edsupport@wiley.com

We recommend all authors familiarize themselves with the International Committee of Medical Journal Editors: Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals. Ann Intern Med 1997;126:36-47. The complete text of the document be found online at www.icmje.org

By submitting a manuscript to or reviewing for this publication, your name, email address, and affiliation, and other contact details the publication might require, will be used for the regular operations of the publication, including, when necessary, sharing with the publisher (Wiley) and partners for production and publication. The publication and the publisher recognize the importance of protecting the personal information collected from users in the operation of these services, and have practices in place to ensure that steps are taken to maintain the security, integrity, and privacy of the personal data collected and processed. You can learn more at <https://authorservices.wiley.com/statements/data-protection-policy.html>.

COMPONENTS OF ARTICLES/FILE PREPARATION

Please make note of the following when preparing your submission:

Main Document

All manuscript types must include a title page, abstract, text and references in the Main Document. Standard, double-spaced manuscript format, in 12 point font is requested. Number all pages consecutively.

Title page: The title should be brief (no more than 100 characters in length including spaces) and useful for indexing. All authors' names with highest academic degree, affiliation of each, but no position or rank, should be listed. For cooperative studies, the institution where research was primarily done should be indicated. In a separate paragraph, specify grants, other financial support received, and the granting institutions (grant number(s) and contact name(s) should be indicated on the title page). If support from manufacturers of products used is listed, assurances about the absence of bias by the sponsor and principal author must be given. Identify meetings, if any, at which the paper was presented. The name, complete mailing address, telephone number, fax number, and e-mail address of the person to whom correspondence and reprint requests are to be sent must be included. Keywords should also be noted on the title page. For usage as a running head, provide an abbreviated title (maximum 50 characters) on the bottom of the title page.

Summary/Abstract: In accordance with the structure of the article, with or without separate headings, outline the objectives, working hypothesis, study design, patient-subject selection, methodology, results (including numerical findings) and conclusions. The Summary should not exceed the word counts outlined above. If abbreviations are used several times, spell out the words followed by the abbreviations in parentheses.

Acknowledgements: Technical assistance, advice, referral of patients, etc. may be briefly acknowledged at the end of the text under "Acknowledgements."

Informed Consent: Informed consent statements, if applicable, should be included in the Methods section.

References/citations: References may be included at the end of your text, or uploaded as a separate file. Ensure your references are up to date, and include a critical selection from the world literature. References should be prepared according to CSE (Council of Science Editors) citation-sequence style. Refer to the *Scientific Style and Format: The CSE Manual for Authors, Editors, and Publishers*, 8th edition (University of Chicago Press). Start the listing on a new page, double-spaced throughout.

Number the references in the sequence in which they first appear in the text, listing each only once even though it may be cited repeatedly.

When citing a reference in the text, the style advocated by CSE suggests numbers appear in superscript, and appear before punctuation marks (commas or periods). In the **citation-sequences** system, sources are numbered by order of reference so that the first reference cited in the paper is ¹, the second ², and so on. If the numbers are not in a continuous sequence, use commas (with no spaces) between numbers. If you have more than two numbers in a continuous sequence, use the first and last number of the sequence joined by a hyphen, for example ^{2,4,6-10}.

In the references, list the first ten authors of the cited paper. If there are more than ten authors, list the first 10 authors followed by 'et al'.

Journals' names should be shown by their abbreviated title in *Index Medicus*.

Manuscripts in preparation or submitted for publication are not acceptable references. If a manuscript "in press" is used as a reference, a copy of it must be provided with your submission.

Sample references:

Standard journal article

Landau IL, Morgan W, McCoy KS, Taussig LM. Gender related differences in airway tone in children. *Pediatr Pulmonol* 1993;16:31-35.

Book with authors

Voet D, Voet JG. 1990. *Biochemistry*. New York: John Wiley & Sons. 1223 p.

Book with editors

Coutinho A, Kazatch Kine MD, editors. *Autoimmunity physiology and disease*. New York. Wiley-Liss; 1994. 459 p.

Chapter from a book

Hausdorf G. Late effects of anthracycline therapy in childhood: evaluation and current therapy. In: Bricker JT, Green DM, D'Angio GJ, editors. *Cardiac toxicology after treatment for childhood cancer*. New York: Wiley-Liss; 1993. p 73-86.

For a book reference only include the page numbers that have direct bearing on the work described.

Keywords: On the title page, supply a minimum of 3 to 5 keywords, exclusive of words in the title of the manuscript. A guide to medical subject heading terms used by PubMed is available at <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>

Abbreviations: Define abbreviations when they first occur in the manuscript and from there on use only the abbreviation. Whenever standardized abbreviations are available use those. Use standard symbols with subscripts and superscripts in their proper place.

Drug names: Use generic names. If identification of a brand name is required, insert it in parentheses together with the manufacturer's name and address after the first mention of the generic name.

Eponyms: Eponyms (diseases or biologic entities named for persons) should not be used when standard descriptive terminology is available. Examples include club cells (formerly known as Clara cells); and granulomatosis with polyangiitis (formerly known as Wegener's granulomatosis). It is permissible to use the eponym in parenthesis at the first mention of the term in cases in which the eponym is still in common use.

Formatting Specific to Original Research Articles: Divide article into: Title Page, Summary/Abstract, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, and References,

starting each section on a new page. All methodology and description of experimental subjects should be under Materials and Methods; results should not be included in the Introduction. Please ensure the following appears in the appropriate section of your manuscript:

- a concise introductory statement outlining the specific aims of the study and providing a discussion of how each aim was fulfilled;
- a succinct description of the working hypothesis;
- a detailed explanation of assumptions and choices made regarding study design and methodology;
- a description of the reasons for choosing the type and number of experimental subjects (patients, animals, controls) and individual measurements; if applicable, information about how and why the numbers may differ from an ideal design (e.g., the number required for achieving 90% confidence in eliminating Type II error);
- specifics about statistical principles, techniques and calculations employed and, if applicable, methods for rejecting the null hypothesis;
- a concise comparison of the results with those of conflicting or confirmatory studies in the literature;
- a brief summary of the limitations of the scientific methods and results; and
- a brief discussion of the implications of the findings for the field and for future studies.

- **Tables**

Tables should not be included in the Main Document, but submitted as a separate DOC or RTF file. Number tables with Arabic numbers consecutively and in order of appearance. Type each table double-spaced on a separate page, captions typed above the tabular material. Symbols for units should be used only in column headings. Do not use internal horizontal or vertical lines; place horizontal lines between table caption and column heading, under column headings, and at the bottom of the table (above the footnotes if any). Use footnote letters (a, b, c, etc.) in consistent order in each table. All tables should be referred to in the text. Do not submit tables as photographs and do not separate legends from tables.

- **Images**

Image files must be submitted in TIF or EPS (with preview) formats. Do not embed images in the Main Document. Number images with Arabic numbers and refer to each image in the text. The preferred form is 5 X 7 inches (12.5 X 17.5 cm). Print reproduction requires files for full color images to be in a CMYK color space.

Please note authors are encouraged to supply color images regardless of whether or not they are amenable to paying the color reproduction fees. Color images will be published online, while greyscale versions will appear in print at no charge to the author. See [Author Charges](#) below.

Journal quality reproduction requires grey scale and color files at resolutions yielding approximately 300 ppi. Bitmapped line art should be submitted at resolutions yielding 600-1200 ppi. These resolutions refer to the output size of the file; if you anticipate that your images will be enlarged or reduced, resolutions should be adjusted accordingly.

Lettering on images should be of a size and weight appropriate to the content and the clarity of printing must allow for legibility after reduction to final size. Labeling and arrows on images must be done professionally. Spelling, abbreviations, and symbols should precisely correspond to those used in the text. Indicate the stain and magnification of each photomicrograph.

Photographs of recognizable subjects must be accompanied by signed consent of the subject of publication. Images previously published must be accompanied by the author's and publisher's permission.

Image legends should be brief, and included as a separate DOC file under the heading: "Image Legends." When borrowed material is used, the source of the image should be shown in parentheses after its legend, either by a reference number or in full if not listed under References.

- **Video Abstracts**

Bring your research to life by creating a video abstract for your article! Wiley partners with Research Square to offer a service of professionally produced video abstracts. Learn more about video abstracts at www.wileyauthors.com/videoabstracts and purchase one for your article at <https://www.researchsquare.com/wiley/> or through your Author Services Dashboard. If you have any questions, please direct them to videoabstracts@wiley.com.

Online Supporting Information

Additional non-essential material such as text, appendices, tables, images, video, and soundtrack files may be submitted for posting as supporting information to an article. The scientific value of such material should be evident. The material should be submitted simultaneously with the manuscript so that it may undergo peer review. In naming these files, please note the file names should be preceded by the letter “E.” For example “E-table 1,” “E-image 1,” “E-text,” etc.

Note that supporting online material is not typeset, nor proofread following the review process, so please ensure the material is accurate and free of typographical errors. Supporting material should be prepared in the same manner as the print material.

While supporting information does not appear in the print version, a notation is made that supporting material is available online.

Top of Page

POLICIES/DISCLOSURE STATEMENTS

We recognize the importance of developing the highest ethical standards and we are committed to ethical publication practice. For more information on the publisher’s policies, please see Wiley-Blackwell Guidelines on Publication Ethics and Best Practices www.wiley.com/bw/publicationethics. Of particular importance is the section on Research Misconduct, which includes data fabrication, falsification, plagiarism, and inappropriate image manipulation.

Authors who submit to Pediatric Pulmonology should take heed of the following:

Conflict of Interest: Authors must indicate at the time of submission any potential conflict of interest (particularly of a fiscal nature) that may have a perceived influence on the results of the research. The existence of such does not automatically preclude publication. A conflict of interest statement should appear in the Acknowledgment section. For further information on Conflict of Interest please visit www.icjme.org

Experimental and Publication Ethics: Studies involving human subjects must conform to the guiding principles of the World Medical Association [Declaration of Helsinki](#). Human subjects must have given informed consent and the study must have been approved by the Committee on Human Research at the author(s) institution(s) and a statement to this effect must appear in the Methods section of the submitted article. It is also important to document in the Methods section that consent has been obtained from older children and adolescents. Similarly, animal studies must be approved by an Institutional Animal Research Review Board and a statement to this effect must appear in the Methods section. In addition, details of anesthesia and euthanasia must appear in the Methods section.

Plagiarism: It should be noted that Pediatric Pulmonology employs a plagiarism detection system. By submitting your manuscript to this journal you accept that your manuscript may be screened for plagiarism against previously published works. CrossCheck is a multi-publisher initiative to screen published and submitted content for originality. Pediatric Pulmonology uses iThenticate software to detect instances of overlapping and similar text in submitted manuscripts. To find out more about CrossCheck visit <http://www.crossref.org/crosscheck.html>.

Prior Publication: Manuscripts submitted to Pediatric Pulmonology may not have been published in any part or form in another publication of any type, professional or lay, including electronic publications, the exception being abstracts of no more than 400 words. Any material available via PubMed or other electronic sources is considered to have been published. When a question arises, the Editor-in-Chief will determine what constitutes duplicate publication. If duplicate publication is confirmed, the Editor-in-Chief will initiate a discussion with the sponsoring institution and the authors.

It is the responsibility of submitting authors to inform the Editor-in-Chief of potentially overlapping or related data either in submitted manuscripts or papers in press, and such manuscripts should be appended to the submission. If there is significant overlap in data with previously published articles this should be addressed by the author in the “Authors Comments” section during the submission process. In particular, giving reasons why the new submission should be published. The editors reserve the right to determine whether or not publication is warranted.

For further information on redundant or duplicate publication, please visit <http://www.icmje.org>

Clinical Trials: We endorse the Consolidated Statement of Reporting Trials (CONSORT Statement) Lancet 2002;357:1191-1194 which may be accessed at www.consort-statement.org. In accordance with ICMJE standards, all clinical trials must be registered with a database that is publicly accessible such as <http://clinicaltrials.gov/> However, other free of charge public registries are acceptable. For further information, please visit <http://www.icmje.org/about-icmje/faqs/clinical-trials-registration/>

PEER REVIEW PROCESS

Upon submission, authors are encouraged to submit names of experts who they deem appropriate to review their paper. Authors may also indicate persons to whom they do not wish the manuscript sent for review. In most cases, articles will be reviewed by at least two authorities as well as the editorial staff to determine validity, significance, novelty, and potential impact on the field of contents and conclusions. The reviewers will be selected by the Editor-in-Chief, Associate Editors, and/or Editorial Board members. The selection will be made on the basis of expertise, impartiality, and equal distribution among the available experts, regardless of geographic origin of the manuscript or locations of the reviewers. Authors will be advised within the shortest possible time whether their paper is accepted, requires major or minor revisions, or is rejected. All necessary efforts will be made to ensure a timely review process.

Authors should note the time from submission to final decision can be shortened by a timely return of a revised manuscript when revision has been requested.

The Editor-in-Chief reserves the right to reject any submission deemed not suitable for the journal after an in-house review.

FAST TRACK REVIEW

If circumstances so warrant, a fast-track review of a paper may be requested in the cover letter. At the Editor-in-Chief's discretion, a fast-track review will be undertaken to expedite manuscripts that deserve rapid review and publication. Expedited peer review and publication is rare and is reserved for timely presentation of significant data. If fast-track review is requested in the cover letter, the corresponding author will be informed if expedited review has been granted or not.

SUBMISSIONS FROM EDITORS AND EDITORIAL BOARD MEMBERS

Pediatric Pulmonology strives to ensure that any submission from the Editor-in-Chief, Deputy Editor, the Associate Editors, or from a member of the journal's Editorial Board receives an objective and unbiased evaluation. This is achieved by assigning any research article submitted by the Editor-in-Chief, Deputy or Associate Editors to an impartial referee who can maintain the integrity of the review process. When appropriate, Pediatric Pulmonology may also utilize the services of Guest Editors who are familiar with the peer review processes and policies of the journal. Articles submitted by Editorial Board members undergo a blinded peer review process that is as stringent as for those authors who are not on the Board. All submitting authors are automatically blinded to all aspects of the review process.

AUTHOR CHARGES

Should authors wish for manuscript images appear in color in the print edition, color reproduction fees will be charged to the authors. Current color reproduction fees are \$800 per figure. Authors do, however, have the option of submitting color images for online publication, and greyscale images for the print edition at no charge, and we encourage authors to do so. For information on color charges, please contact Production Editor, at ppulprod@wiley.com

MANUSCRIPTS ACCEPTED FOR PUBLICATION

The author identified as the formal corresponding author for the paper will receive an email prompting them to login into Author Services where via the Wiley Author Licensing Service (WALS) they will be able to complete a license agreement on behalf of all authors on the paper:

Online Open

OnlineOpen fulfills RCUK, Wellcome Trust, NIH, and other funder mandates. Authors can use OnlineOpen to make their article open access and freely available to all on Wiley Online Library. Wiley also immediately deposit OnlineOpen articles in PubMed Central and PMC mirror sites. In addition, authors of OnlineOpen articles are permitted to post the final, published PDF of their article on a website, institutional repository or other free public server, immediately on publication.

With OnlineOpen, the author, the author's funding agency, or the author's institution pays a fee to ensure that the article is made open access.

If the OnlineOpen option is selected the corresponding author will have a choice of the following Creative Commons License Open Access Agreements (OAA):

Creative Commons Attribution License OAA

- Creative Commons Attribution Non-Commercial -NoDerivs License OAA

If you select the OnlineOpen option and your research is funded by The Wellcome Trust and members of the Research Councils UK (RCUK) you will be given the opportunity to publish your article under a CC-BY license supporting you in complying with Wellcome Trust and Research Councils UK requirements. For more information on this policy and the Journal's compliant self-archiving policy please visit: <http://www.wiley.com/go/funderstatement>

For RCUK and Wellcome Trust authors click on the link below to preview the terms and conditions of this license:

Creative Commons Attribution License OAA

Note to NIH Grantees: Pursuant to the NIH mandate, Wiley Blackwell will post the accepted version of contributions authored by NIH grant-holders to PubMed Central upon acceptance. This accepted version will be made publicly available 12 months after publication. For further information, see Wiley Blackwell's [NIH Policy Statement](#).

Copyright Transfer Agreement

If the OnlineOpen option is not selected, the corresponding author will be presented with the copyright transfer agreement (CTA) to sign on behalf of all authors.

To preview the terms and conditions of the open access agreements, or the copyright transfer agreement, please visit the FAQs hosted on Wiley Author Services.

See http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp and <http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html>.

PROOFS

Following acceptance, the corresponding author will be alerted by e-mail to access galley proofs in web-based proofing system. Corrections should be returned within 48 hours of receipt, as delays in returning galley proofs cause delays in publication. Alterations should be kept to a minimum. Costs of extensive alterations to the galley proof will be billed to the authors. All statements in (or omissions from) published manuscripts are the responsibility of the authors who are asked to carefully review proofs prior to publication.

ANEXO B: Submissão do Artigo à Revista

Submission Confirmation

 Print

Thank you for your submission

Submitted to

Pediatric Pulmonology

Manuscript ID

PPUL-19-0143

Title

Metered-dose inhaler therapy with spacers: are newborns capable of using this system correctly?

Authors

Herbes, Carolina

Gonçalves, Amanda

Motta, Gabriela

Ventura, Danielle Aparecida

Colvero, Maurício

Amantéa, Sérgio

Date Submitted

06-Mar-2019

ANEXO C: Parecer de aprovação do Comitê de Ética da UFCSPA

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Determinação da pressão inspiratória em câmaras de inalação acopladas a recém-nascidos saudáveis.

Pesquisador: Carolina Herbes

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 63637716.2.0000.5335

Instituição Proponente: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.035.693

Apresentação do Projeto:

Introdução: a inaloterapia em recém-nascidos é um assunto de interesse da pneumologia pediátrica e da neonatologia envolvido no tratamento de recém-nascidos com doenças pulmonares agudas e crônicas. Porém, apesar dos avanços, o uso de câmaras de inalação nesses pacientes utiliza conhecimentos extrapolados de outras faixas etárias, e não há trabalhos comprovando a capacidade dos recém-nascidos em abrir a válvula dos

espaçadores durante a inspiração. **Objetivos:** avaliar a capacidade de recém-nascidos saudáveis em abrir a válvula de câmaras de inalação, quando acopladas a face, durante a inspiração. **Métodos:** será realizada a medida da pressão inspiratória dos recém-nascidos, ao utilizar uma câmara de inalação valvulada bem adaptada a face. A máscara estará conectada ao espaçador valvulado, e este estará adaptado ao manovacuômetro, que

realizará a medida da pressão inspiratória quando o neonato realizar a inspiração. **Análise:** serão analisados a capacidade de abrir a válvula da câmara de inalação, bem como a pressão inspiratória necessária para que isso ocorra.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Testar a aplicabilidade do uso de câmara de inaloterapia valvulada em recém-nascidos.

Endereço: R. Profª Anna Dias, 295 Hosp Dom Vicente Scherer

Bairro: 6º andar - Centro

CEP: 91.020-090

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3214-8571

Fax: (51)3214-8571

E-mail: cep@santacasa.tche.br

**IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA**



Continuação do Parecer: 2.035.663

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A manutenção da máscara do espaçador conectada ao rosto por alguns segundos pode gerar choro, decorrente de desconforto leve. Os pacientes não serão identificados e os dados coletados serão expressos de maneira codificada. Assim caracteriza-se riscos mínimos conforme resolução 466/12.

Benefícios:

Não haverá nenhum benefício direto para o paciente durante a participação na pesquisa, mas futuramente outros pacientes que necessitarem de inaloterapia nas mesmas faixas etárias se beneficiarão do uso de câmaras de inalação - se nosso trabalho chegar ao desfecho esperado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

As solicitações referentes as pendências foram respondidas e anexadas conforme solicitado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados e adequados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As solicitações referentes as pendências foram respondidas e anexadas conforme solicitado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Após reavaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição, o centro responsável pela submissão do projeto na Plataforma Brasil será o nosso CEP da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – RS.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_833553.pdf	26/04/2017 21:47:27		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investidor	PROJETO_DETALHADO_VERSAO_2_1.doc	26/04/2017 21:46:32	Carolina Herbes	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_2.pdf	26/04/2017 21:45:23	Carolina Herbes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLE_VERSAO_2_1.docx	26/04/2017 21:43:19	Carolina Herbes	Aceito

Endereço: R. Profª Anna Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer

Bairro: 6º andar - Centro

CEP: 91.020-090

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3214-8571

Fax: (51)3214-8571

E-mail: cep@santacasa.tche.br

**IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA**



Continuação do Parecer: 2.036.693

Ausência	TCLE Versão 2_1.docx	26/04/2017 21:43:19	Carolina Herbes	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA Versão 2.pdf	05/04/2017 22:12:18	Carolina Herbes	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_ROSTO.pdf	20/12/2016 13:15:05	Carolina Herbes	Aceito
Outros	AUTOR_CHEFIA.pdf	20/12/2016 13:12:07	Carolina Herbes	Aceito
Outros	DADOS_PRONTUARIOS.pdf	20/12/2016 13:11:42	Carolina Herbes	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ISENCAO_ONUS.pdf	20/12/2016 13:11:03	Carolina Herbes	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	20/12/2016 13:07:30	Carolina Herbes	Aceito
Outros	CONFIDENCIALIDADE.pdf	20/12/2016 13:07:06	Carolina Herbes	Aceito
Outros	FORMULARIO_INSCRICAO.pdf	20/12/2016 13:05:55	Carolina Herbes	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 27 de Abril de 2017

**Assinado por:
ELIZETE KEITEL
(Coordenador)**

Endereço: R. Profª Anna Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 91.020-000
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cnp@santacasa.tche.br