

Administração de medicamentos inalatórios durante ventilação não-invasiva e/ou traqueostomia

Kathleen ASTURIAN¹, Maria Angélica FERREIRA¹

¹Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Autor correspondente: Asturian K, asturiank@gmail.com

Submetido em: 16-07-2019 Reapresentado em: 06-02-2020 Aceito em: 10-03-2020

Revisão por pares: revisores cegos

Resumo

Objetivos: Descrever o perfil clínico e demográfico de pacientes hospitalizados submetidos à ventilação não-invasiva (VNI) e/ou traqueostomia (TQT) com prescrição de inalador pressurizado (pMDI) e as dificuldades e intervenções realizadas para adequação da técnica inalatória. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo e descritivo de uma série de casos, realizado em três unidades de internação clínica de um hospital universitário nos anos de 2017 e 2018. **Resultados:** Foram analisados dados de 25 pacientes recebendo VNI e/ou TQT para os quais foi solicitada orientação do Grupo de Orientação e Treinamento em Técnica Inalatória (GOTTI). Destes, 15 pacientes (60%) estavam em uso de VNI, 5 (20%) eram traqueostomizados e 5 (20%) eram traqueostomizados com VNI. As dificuldades identificadas nestes pacientes foram insegurança em afastar o suporte, preferência por nebulização, adaptação do pMDI à cânula e assincronia entre o disparo do jato e o começo da inspiração. **Conclusões:** O uso de aerocâmara acoplada ao pMDI e volume corrente foram intervenções, majoritariamente, realizadas. A adaptação de máscaras e orientações sobre a via de acesso ao sistema de ventilação foi feita na maioria dos casos. Esse grupo de pacientes tem particularidades e dificuldades na técnica inalatória que justificam uma intervenção educativa específica por profissionais com conhecimento mais aprofundado na área.

Palavras-chave: administração por inalação, terapia respiratória, ventilação não invasiva, traqueostomia.

Administration of inhaled medications during noninvasive ventilation and/or tracheostomy

Abstract

Objectives: To describe the clinical and demographic profile of hospitalized patients undergoing noninvasive ventilation (NIV) and/or tracheostomy (TQT) with prescription of the pressurized inhaler (pMDI) and the difficulties and interventions performed to adapt the inhalation technique. **Methods:** This is an observational, retrospective and descriptive study of a series of cases, carried out in three clinical units of a university hospital in the years 2017 and 2018. **Results:** We analyzed data from 25 patients who received NIV and/or TQT for whom guidance has been requested from the Inhalation Techniques Guidance and Training Group (GOTTI). Of these, 15 patients (60%) were using NIV, 5 (20%) were tracheostomized and 5 (20%) were tracheostomized with NIV. The difficulties identified in these patients were insecurity in removing the support, preference for nebulization, adaptation of the pMDI to the cannula and asynchrony between the jet firing and the beginning of inspiration. **Conclusions:** The use of aero-chamber coupled to the pMDI and tidal volume were the mostly made interventions. Masks and guidelines on the access route to the ventilation system were adapted in most cases. This group of patients has particularities and difficulties in the inhalation technique that justify a specific educational intervention by professionals with more in-depth knowledge in the area.

Keywords: administration, inhalation, respiratory therapy, noninvasive ventilation, tracheostomy.

Introdução

A ventilação mecânica não-invasiva (VNI) é um tipo de suporte ventilatório em que o interior da via aérea não é diretamente acessado por dispositivos de ventilação; há uma interface externa, geralmente máscara facial ou naso-facial, que utiliza pressão

positiva na fase inspiratória apenas ou contínua. Este suporte ventilatório mecânico pode ser indicado no tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) agudizada em pacientes com incapacidade de manter ventilação espontânea, geralmente com hipercapnia associada. Além disso, a VNI também pode ser utilizada pós-extubação, visando encurtar o tempo de duração da



ventilação invasiva¹. Além de máscaras nasal ou orofacial, o suporte ventilatório pode ser feito acessando diretamente a luz traqueal, por meio de traqueostomia (TQT)²⁻⁴. Uma vez que o tratamento medicamentoso de pessoas com doenças pulmonares obstrutivas crônicas se baseia no uso de broncodilatadores e corticoides pela via inalatória, pacientes portadores de doenças respiratórias crônicas submetidos a VNI recebem, geralmente, prescrição de medicamentos em nebulização ou inaladores pressurizados (*pressurized metered dose inhaler – pMDI*). Por outro lado, sabidamente a técnica inalatória adequada é fundamental para melhorar a entrega pulmonar, reduzir a deposição na orofaringe e, consequentemente, melhorar a efetividade do tratamento⁵. A concomitância de VNI (com ou sem TQT) e terapia inalatória torna a administração inalatória de medicamentos ainda mais complexa, constituindo-se muitas vezes em um desafio para os profissionais de saúde e para os próprios pacientes.

O Grupo de Orientação e Treinamento em Técnica Inalatória (GOTTI) faz parte de um projeto de extensão universitária vigente no Hospital de Clínicas de Porto Alegre desde 2008, e realiza orientação à beira-leito para pacientes e familiares, além de promover capacitação para os profissionais de saúde do hospital que atendem pacientes com problemas respiratórios crônicos.

O objetivo deste estudo foi descrever o perfil clínico e demográfico de pacientes hospitalizados em VNI e/ou traqueostomia em uso de terapia inalatória com inalador pressurizado. Os objetivos específicos foram identificar de forma qualitativa as principais dificuldades em relação à administração do medicamento e descrever quantitativamente as intervenções que podem melhorar a administração inalatória de fármacos nessa população de pacientes hospitalizados.

Métodos

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo e descritivo de uma série de casos. Foram incluídos todos os pacientes maiores de 18 anos em VNI e/ou traqueostomia com prescrição de inalador pressurizado, do sexo masculino e feminino, que foram orientados por um grupo de orientação e treinamento em técnica inalatória (GOTTI) no período de 2017 e 2018 nas unidades de internação clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram excluídos os pacientes que no ato da orientação tinham descontinuado o tratamento com pMDI.

Os dados clínicos e demográficos foram coletados de prontuário eletrônico e das fichas de atendimento do grupo de técnica inalatória. As intervenções e medidas recomendadas para a adequação da técnica foram coletadas no ato da orientação. Para a tabulação destas informações foi usado como instrumento de coleta de dados um formulário padronizado, sendo estes tabulados em planilha elaborada por meio do *software* Microsoft Excell[®]. Foram registradas de forma qualitativa as observações feitas pelo GOTTI referente às principais dificuldades observadas em relação à técnica inalatória neste grupo de pacientes.

A análise dos dados foi feita de forma simplificada usando cálculo das medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio padrão). Não sendo um estudo delineado para teste de hipóteses, não foi realizado cálculo de tamanho amostral. Os testes estatísticos qui-quadrado e ANOVA foram utilizados para as médias. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do HCPA (GPPG n° 08-061).

Resultados

Em um período de 24 meses, 328 pacientes foram orientados pelo GOTTI em três unidades de internação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e na unidade de emergência pediátrica. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram incluídos 25 pacientes dos quais 15 (60%) eram do sexo feminino e 10 (40%) eram do sexo masculino. A idade média do grupo foi de 62,9 anos e mais de 65% dos pacientes eram tabagistas ou ex-tabagistas; 17 pacientes faziam uso prévio de oxigenoterapia domiciliar ou ventilação não-invasiva. Apenas 19 pacientes haviam resultados de espirometria atualizados, sendo que a média do volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF₁) foi de 35,2% o que configura grave limitação do fluxo aéreo⁶.

A doença respiratória com maior prevalência foi DPOC, com 60% dos casos, seguido de DPOC associado à outra comorbidade, como Síndrome de Apneia e Hipopneia Obstrutiva do Sono (SAHOS) e Asma. Outras doenças, como especificadas na tabela 1, referem-se a demais condições clínicas que levaram o paciente à internação, tal qual: insuficiência respiratória, síndrome de hipoventilação por obesidade e anóxia perinatal.

Dos 25 (vinte e cinco) pacientes avaliados, 15 (quinze) estavam em VNI e 5 (cinco) pacientes estavam em VNI e eram traqueostomizados. Os modos ventilatórios espontâneos contínuos - *continuous positive airway pressure* (CPAP) ou *bilevel positive airway pressure* (BILEVEL) - tinham frequência de uso à noite, durante o sono, ou intermitente ao longo do dia. Os outros 5 (cinco) pacientes eram traqueostomizados e não dependiam de nenhum suporte ventilatório.

Ao realizar as orientações sobre a técnica inalatória a esse grupo de pacientes, foram observadas dificuldades referentes à administração de medicamentos inalatórios. Pacientes em VNI apresentavam certa insegurança em afastar o suporte para realizar a administração do fármaco, além de terem dificuldade em inspirar forçadamente com pausa final, sendo que assim, muitos preferiam a nebulização ao invés da administração por pMDI. A adaptação e vedação do pMDI à cânula de traqueostomia foi a principal dificuldade encontrada nos pacientes com TQT, acrescida da dificuldade de comunicação em certos casos, devido à dificuldade na comunicação verbal já que a traqueostomia é responsável por alterações anatômicas e fisiológicas do sistema respiratório, essenciais para a produção vocal⁷. A assincronia com o disparo do jato e o começo da fase inspiratória foi uma dificuldade comum aos grupos.

O grupo de **pacientes em VNI não traqueostomizados (n=15)** recebeu espaçador e recomendou-se a manobra de inalação em volume corrente a 80% dos pacientes. Esta manobra consiste em não inspirar forçadamente e não fazer pausa respiratória final, sendo então, realizado de 5 a 10 inalações para cada jato disparado no espaçador⁶. Uma vez que a aerocâmara utilizada não era valvulada, recomendou-se a inspiração pela boca e expiração pelo nariz para evitar a expiração no interior da aerocâmara. Para alguns pacientes foi acoplada uma máscara siliconada ao espaçador. Esta máscara teve como objetivo dar mais segurança a pacientes que tinham insegurança em afastar o suporte ventilatório ou que preferiam a nebulização (muitos mimetizavam a máscara e a manobra respiratória com o nebulizador e com isso tinham mais confiança na inalação do fármaco). A máscara também foi inserida àqueles pacientes que não conseguiram vedar com os lábios o bocal do espaçador. Todas as administrações foram realizadas por via inalatória através da cavidade oral, conforme indicação médica constante nos prontuários.

O grupo de **pacientes em VNI traqueostomizados (n=5)** apresentou maior heterogeneidade entre si. Quatro pacientes utilizavam VNI durante o sono e um paciente utilizava o suporte ligado à traqueostomia durante as 24 horas do dia. Novamente, a manobra respiratória de escolha foi volume corrente e a via de acesso preferencial foi através da traqueostomia; em 60% dos casos o paciente (ou acompanhante) foi treinado a utilizar espaçador acoplado à máscara. Em todas as intervenções se preferiu não fazer a administração do fármaco durante a VNI, pois a literatura mostra que a aerosolterapia nesta situação depende de inúmeros parâmetros como modo ventilatório, relação entre inspiração/expiração, fluxo e umidade do circuito, além dos parâmetros relacionados ao inalador pressurizado. Na ventilação não-invasiva também é necessário um conector ou aerocâmara específica que ligue o inalador ao circuito⁸. Em relação ao paciente conectado à

VNI de forma contínua, acompanhante e equipe de enfermagem receberam a orientação de retirar a VNI do paciente para realizar a administração do medicamento direto na traqueostomia, sempre monitorando a saturação de oxigênio do mesmo. Preferiu-se a posição de cabeceira elevada, uma vez que a posição sentada melhora a oferta do fármaco na via aérea inferior¹.

O grupo de **pacientes traqueostomizados sem VNI (n=5)** também recebeu espaçador não valvulado. Em 60% dos casos a administração do fármaco foi realizada pelo orifício traqueal, enquanto que 20% recebeu a administração unicamente pela cavidade oral, e os outros 20% recebeu treinamento para administração em ambas as vias, conforme orientação médica. Houve a inserção de máscara plástica acoplada ao espaçador nos casos onde não foi possível vedar completamente a cânula de traqueostomia somente com

Tabela 1. Características demográficas, clínicas e intervenções realizadas nos pacientes avaliados.

Informações	Todos N= 25 n (%)	Pacientes em Ventilação Mecânica Não-Invasiva		Pacientes traqueostomizados sem suporte ventilatório N=5 n(%)	Valor p
		Não traqueostomizados N=15 n (%)	Traqueostomizados N=5 n(%)		
Sociodemográficas					
Sexo Masculino n (%)	15 (60,0)	4 (26,6)	2 (40,0)	4 (80,0)	
Idade em anos (média±DP)	62,9 ± 15,2	68,8 ± 10,4	50,2 ± 17,6	57,8 ± 19,8	0,04
Clínicas n (%)					
Doenças respiratórias					
DPOC	15 (60,0)	10 (66,6)	2 (40,0)	3 (60,0)	0,47
SAHOS	1 (4,0)	1 (6,6)	-	-	
Asma + SAHOS	1 (4,0)	1 (6,6)	-	-	
DPOC + SAHOS	1 (4,0)	1 (6,6)	-	-	
DPOC + Asma	2 (8,0)	1 (6,6)	1 (20,0)	-	
DPOC + Neoplasia	15 (60,0)	-	1 (20,0)	-	
DPOC + outra doença	1 (4,0)	1 (6,6)	-	-	
Outras doenças	3 (12,0)	-	1 (20,0)	2 (40,0)	
Tabagismo					
Ativo	2 (8,0)	1 (6,6)	-	1 (20,0)	0,55
Em abstinência	4 (16,0)	3 (20,0)	-	1 (20,0)	
Ex-tabagista	11 (44,0)	5 (33,3)	4 (80,0)	2 (40,0)	
Não tabagistas	8 (32,0)	6 (40,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	
Espirometria					
Sem resultado de espirometria	6 (24,0)	1 (6,6)	2 (40,0)	3 (60,0)	
Com resultado de espirometria	19 (76,0)	14 (93,3)	3 (60,0)	2 (40,0)	
Média do VEF ₁ dos pacientes com resultado de espirometria	35,2 ± 16,1	36,5 ± 16,3	36,4 ± 14,6	24,2 ± 11,2	0,64
Uso domiciliar prévio					
Oxigenoterapia	12 (48,0)	7 (46,6)	3 (60,0)	2 (40,0)	0,28
Oxigenoterapia + VNI	3 (12,0)	3 (20,0)	-	-	
VNI	2 (8,0)	2 (13,3)	-	-	
Nenhum suporte	8 (32,0)	3 (20,0)	2 (40,0)	3 (60,0)	
Intervenções realizadas n (%)					
Dispositivo					
Aerocâmara	15 (60,0)	11 (73,3)	2 (40,0)	2 (40,0)	0,25
Aerocâmara + máscara	10 (40,0)	4 (26,6)	3 (60,0)	3 (60,0)	
Via de acesso					
Cavidade oral	17 (68,0)	15 (100,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	<0,001
Traqueostomia	7 (28,0)	-	4 (80,0)	3 (60,0)	
Ambas as vias	1 (4,0)	-	-	1 (20,0)	
Técnica Inalatória					
Volume corrente	17 (68,0)	12 (80,0)	4 (80,0)	1 (20,0)	0,35
Inspiração forçada com pausa	5 (20,0)	1 (6,6)	1 (20,0)	3 (60,0)	
Ambas as técnicas	3 (12,0)	2 (13,4)	-	1 (20,0)	

a aerocâmara. O material da máscara, semelhante a máscaras de nebulizador, permitia uma boa adequação ao formato do pescoço e uma excelente vedação. Optou-se pelo uso do espaçador isolado quando o fixador da cânula (cadastrarço) e curativo geravam um volume maior no pescoço impedindo o encaixe perfeito da máscara ou quando o espaçador sozinho gerava mais conforto ao paciente. A manobra respiratória de escolha – em conjunto com o paciente – foi volume corrente (60% dos casos). A administração do aerossol pela cavidade oral em pacientes traqueostomizados, mediante solicitação médica, foi feita somente quando o paciente estava responsivo a esta via ou quando o mesmo seria submetido à decanulação e iria continuar o uso do dispositivo inalatório após alta hospitalar.

Nos 3 (três) grupos as intervenções realizadas pelo GOTTI incluíram recomendar a adoção de aerocâmaras não valvuladas (espaçadores) para melhorar a oferta de fármaco aos brônquios e garantir a melhoria do sincronismo entre o disparo do jato e a inspiração. O uso de espaçador para administração de fármacos por inalador pressurizado aumenta a deposição pulmonar, quando comparado com a administração sem espaçador¹⁰.

Discussão

Uma busca estruturada em literatura identificou carência de estudos nesta área. Cooper e Berlinski (2017)¹¹ avaliaram a entrega do aerossol utilizando um modelo de simulação pulmonar infantil com padrões respiratórios espontâneos. Eles compararam o efeito na entrega do fármaco quando o pMDI foi acionado pela cavidade oral com espaçador e máscara e quando acionado pela traqueostomia através de um espaçador projetado especificamente para adaptação à cânula. O estudo mostrou que a dose pulmonar foi igual ou menor quando o medicamento foi administrado via traqueostomia, dependendo do padrão respiratório. A diminuição da dose nominal está relacionada com a retenção das partículas do aerossol no interior da cânula, e consequentemente, com menor deposição pulmonar.

Outro estudo de Berlinski e colaboradores (2016)¹⁰ mostra que múltiplas são as variáveis que afetam a deposição pulmonar de fármacos em pacientes submetidos à traqueostomia, havendo diferença na dose nominal de fármaco entregue aos pulmões de acordo com a variação do padrão respiratório, o tipo de cânula, o tipo de dispositivo aerossol utilizado, interface e a técnica inalatória empregada. Este estudo mostra que o uso de cânula de traqueostomia maior, para reduzir a retenção das partículas no interior do tubo, e a remoção da secreção da cânula antes da administração do fármaco são medidas que podem otimizar a entrega do fármaco. Quanto à técnica inalatória, os autores recomendam uso de uma interface, aerocâmara ou tubo traqueal em T, junto ao pMDI; e treinamento do paciente para respiração profunda e lenta enquanto estiver recebendo o medicamento pela via inalatória. Os autores não recomendam o uso da técnica assistida, que consiste em aumentar o volume corrente e o fluxo respiratório com uma bolsa de reanimação durante a inalação com aerossol, visto que há uma redução na deposição pulmonar.

Um estudo de uma série de casos do ano de 1999¹³, em uma população de pacientes traqueostomizados, mostrou que o uso de espaçador associado à máscara foi usado na prática quando não há disponibilidade de um espaçador específico que se adapte à cânula. Nesse estudo, uma máscara infantil foi utilizada para propiciar a vedação do tubo traqueal.

Para administração inalatória de fármacos contidos em pMDI a pacientes em ventilação mecânica não-invasiva, a prática diária atual consiste na desconexão do aparelho e na inalação habitual do medicamento pela cavidade oral^{8,10}. Quando não é possível fazer essa retirada, o pMDI deve ser adaptado à máscara ou ao circuito do aparelho e disparado no começo da fase inspiratória⁸. Múltiplos são os fatores que influenciam na aerossolterapia durante VNI, entre eles: o uso de aerocâmara adaptável ao sistema, configurações do aparelho, posição das portas de vazamento, umidificação, sincronia com a fase inspiratória, tipo de interface utilizada e fatores relacionados ao paciente como tipo de obstrução da via aérea e tolerabilidade ao suporte^{10,14}.

Nosso estudo apresentou resultados semelhantes em relação aos pesquisas citadas. Os estudos recomendam o uso de aerocâmara para terapia inalatória em pacientes traqueostomizados e na falta de um espaçador específico para conexão com a cânula traqueal pode-se usar máscaras siliconadas para facilitar a vedação e evitar a saída do aerossol para o exterior. Para os pacientes em ventilação mecânica não-invasiva, recomenda-se, quando possível, a administração do medicamento pela cavidade oral com aerocâmara, como habitual, visto que, na casuística do nosso estudo, todos os pacientes usavam VNI de forma intermitente ao longo do dia.

Os autores recomendam a respiração profunda e lenta enquanto o paciente estiver recebendo o medicamento pela via inalatória, que pode ser executada tanto na técnica de volume corrente, quanto na inspiração forçada com pausa final. Na nossa experiência, a técnica de volume corrente foi preferida em relação à outra técnica por se parecer mais confortável para os pacientes com grave obstrução do fluxo aéreo.

Conclusão

Para a melhor administração de fármacos inalatórios e melhor efeito terapêutico, recomenda-se atentar para as medidas que levem a maior conforto e segurança ao paciente. Inaladores pressurizados são tipos de apresentações multidoses cujo uso indiscriminado pode levar a toxicidade e a efeitos adversos graves, por isso a importância de uma técnica inalatória.

Pacientes com traqueostomia e/ou em ventilação mecânica não-invasiva em uso de terapia inalatória apresentam particularidades clínicas relevantes que justificam um cuidado especializado, e muitas vezes se constituem em desafios para a equipe assistencial. Há necessidade de mais estudos com vistas a melhorar a administração inalatória de medicamentos nessa população.

Fontes de Financiamento

Este trabalho teve apoio do Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e do Programa de Fomento à Extensão da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Colaboradores

Asturian K, farmacêutica, bolsista durante a graduação do Grupo de Orientação em Técnica Inalatória (GOTTI), tem especial interesse na administração de fármacos inalatórios em contextos especiais. Desenvolveu o trabalho com pacientes traqueostomizados e em VNI no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e foi responsável pelo



desenho do estudo, redação total do texto, tabulação e análise dos dados e avaliação de bibliografias. Ferreira MA, médica pneumologista, preceptora do GOTTI, responsável pela criação de aerocâmaras artesanais a baixo custo no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foi responsável pela orientação do trabalho, desenho do estudo, redação do texto e revisão crítica ao conteúdo intelectual.

Agradecimentos

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre e ao Programa de Fomento à Extensão da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) por possibilitar grandes aprendizados neste hospital-escola. À Professora Dr. Leila Beltrami Moreira pelo apoio ao GOTTI e aos bolsistas que se dedicaram ao grupo.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram inexistência de conflitos de interesses em relação a este artigo.

Referências

1. Dhand R, Guntur VP. How Best to Deliver Aerosol Medications to Mechanically Ventilated Patients. *Clinics in Chest Medicine*. 2008;29(2):277–96.
2. Ricz HMA, Filho FV de M, Freitas LCC, *et al.* Traqueostomia. In: *Simpósio: Fundamentos em Clínica Cirúrgica*. 2011; 44(1):63–9.
3. Soares MCCX, Westphal FL, Lima LC, *et al.* Elaboração de protocolo de condutas em traqueostomias no hospital referência de tratamento do câncer do Amazonas. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2018;45(4):1–11.
4. Vianna A, Palazzo RF, Aragon C. Tracheostomy: an up-to-date review. *Pulmão RJ*. 2011;20(21):39–42.
5. Sanchis J, Corrigan C, Levy ML, *et al.* Inhaler devices - From theory to practice. *Respiratory Medicine*. 2013;107(4):495–502.
6. Ministério da Saúde. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica*. [Brasil]; 2013.
7. Helena R, Gomes S, Carla M, *et al.* A comunicação do paciente traqueostomizado: uma revisão integrativa. *Speech, Language, Hearing Sciences an Education Journal*. 2016;18(5):1251–9.
8. Maccari JG, Teixeira C, Gazzana MB, *et al.* Terapia inalatória em ventilação mecânica. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2015;41(5):467–72.
9. Dhand R. Aerosol Therapy in Patients Receiving Noninvasive Positive Pressure Ventilation. *Journal of Aerosol Medicine Pulmonary Drug Delivery*. 2012;25(2):63–78.
10. Berlinski A, Cooper B. Oronasal and Tracheostomy Delivery of Soft Mist and Pressurized Metered-Dose Inhalers With Valved Holding Chamber. *Respiratory Care*. 2016;61(7):913–9.
11. Berlinski A, Ari A, Davies P, *et al.* Workshop Report: Aerosol Delivery to Spontaneously Breathing Tracheostomized Patients. *Journal of Aerosol Medicine Pulmonary Drug Delivery*. 2017;30(0):1–16.
12. Mirza S, Hopkinson L, Malik TH, *et al.* The use of inhalers in patients with tracheal stomas or tracheostomy tubes. *Journal of Laryngology and Otology*. 1999;113:762–4.
13. Reyhler G, Michotte J. Development challenges and opportunities in aerosol drug delivery systems in non-invasive ventilation in adults. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2019;16(2):153-162.

