

**UNIVERSIDADE VILA VELHA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**O USO DA VENTILAÇÃO MECÂNICA NÃO INVASIVA EM  
PEDIATRIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

**MARIANA BADKE NEVES IMMAGINARIO**

**VILA VELHA**  
**FEVEREIRO/2013**

**UNIVERSIDADE VILA VELHA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**O USO DA VENTILAÇÃO MECÂNICA NÃO INVASIVA EM  
PEDIATRIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

Dissertação apresentada a Universidade Vila Velha, como pré-requisito do Programa de Pós-graduação em Ciências farmacêuticas, para a obtenção grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador (a): Dra. Giovanna Assis Pereira Boëchat.

**MARIANA BADKE NEVES IMMAGINARIO**

**VILA VELHA**

**FEVEREIRO/2013**

Catálogo na publicação elaborada pela Biblioteca Central / UVV-ES

I33u      Imaginario, Mariana Badke Neves.

O uso da ventilação mecânica não invasiva em pediatria: uma revisão sistemática com metanálise / Mariana Badke Neves Imaginario. – 2013.

49 f. : il.

Orientadora: Giovanna Assis Pereira Boëchat.

Dissertação (mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Vila Velha, 2013.

Inclui bibliografias.

1.        Insuficiência respiratória - Crianças. 2. Respiração artificial - Crianças. 3. Doenças respiratórias – Estudo e ensino. I. Boëchat, Giovanna Assis Pereira. II. Universidade Vila Velha. III. Título.

CDD 615.836

**MARIANA BADKE NEVES IMMAGINARIO**

**O USO DA VENTILAÇÃO MECÂNICA NÃO INVASIVA EM  
PEDIATRIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

Dissertação apresentada a  
Universidade Vila Velha, como pré-  
requisito do Programa de Pós-  
graduação em Ciências  
farmacêuticas, para a obtenção grau  
de Mestre em Ciências  
Farmacêuticas.

Aprovada em 05 de fevereiro de 2013,

Banca Examinadora:




---

Dra. Norma Suely Oliveira (UWV)



---

Dr. Adelmo Inácio Bertolde (UFES)



---

Dra. Giovanna Assis Pereira Boëchat (orientador)

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, primeiramente, a Deus, que ilumina os meus caminhos.

Aos meus grandes amores, meu esposo Rodrigo, sempre ao meu lado me apoiando e em incentivando e as minhas filhas, Luiza e Luana, que hoje são as minhas principais fonte de inspiração.

Aos meus pais Juraci e Artur e a minha irmã Luciana, que sempre acreditaram no meu potencial e me estimularam a seguir em busca dos meus objetivos.

A minha orientadora Giovanna, que sempre confiou na minha capacidade, meus sinceros agradecimentos pela paciência, dedicação e compreensão.

## SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS .....	iv
LISTA DE FIGURAS .....	v
LISTA DE ABREVIATURAS.....	vi
RESUMO.....	vii
ABSTRACT .....	viii
1.Fundamentação Teórica.....	9
1.1 Referências .....	14
2. Capítulo 1 .....	16
2.1 Resumo .....	17
2.2 Introdução .....	18
2.3 Materiais e métodos .....	20
2.3.1 Tipo de estudo.....	20
2.3.2 Amostra .....	20
2.3.4 Tipo de participantes .....	20
2.3.5 Tipo de intervenções .....	20
2.3.6 Desfechos clínicos estudados .....	21
2.3.7 Localização dos estudos .....	21
2.3.8 Seleção dos ensaios clínicos aleatorizados .....	23
2.3.9 Coleta de dados .....	24
2.3.10 Análise e apresentação dos resultados.....	25
2.4 Resultados .....	26
2.4.1 Descrição dos estudos .....	26
2.4.2 Desenho dos estudos.....	26
2.4.3 Participantes.....	26
2.4.4 Intervenções.....	27
2.4.5 Desfechos .....	27
2.5 Discussão.....	29
2.5.1 Limitações desta revisão sistemática .....	33
2.6 Conclusões.....	34
2.6.1 Implicações para a prática clínica .....	34

2.6.2 Implicações para a pesquisa clínica .....	34
2.7 Referências .....	35
ANEXO 1 Normas para publicação da Revista Pediatric Pulmonology.....	45

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> Fluxograma da realização da revisão sistemática .....	41
<b>Figura 2</b> Risco de falência do tratamento (mortalidade, necessidade de intubação e intolerância ao tratamento alocado) nos cinco estudos de VNIPP como um adjunto ao TP .....	42
<b>Figura 3</b> Risco de intubação endotraqueal nos cinco estudos de VNIPP como adjunto ao TP .....	42
<b>Figura 4</b> Risco de efeitos adversos nos cinco estudos de VNIPP como adjunto ao TP.....	42



## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1** Estudos excluídos e as respectivas razões para sua exclusão ..... 43

**Tabela 2** Características das intervenções com VNIPP ..... 44

## LISTA DE ABREVIATURAS

VM – Ventilação mecânica

VNI – Ventilação não-invasiva

VNIPP – Ventilação não-invasiva com pressão positiva

CPAP – Pressão positiva contínua nas vias aéreas

IPPV – Pressão positiva intermitente

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica

BIPAP – Pressão positiva com dois níveis nas vias aéreas

CRF – Capacidade residual funcional

TCP – Tratamento clínico padrão

ECA – Ensaio clínico aleatório

ECQA – Ensaio clínico quase-aleatório

FC – Frequência cardíaca

FR – Frequência respiratória

PA – Pressão arterial

PaO<sub>2</sub> – Pressão arterial de oxigênio

PaCO<sub>2</sub> – Pressão arterial de gás carbônico

SatO<sub>2</sub> – Saturação de oxigênio

RR – Risco relativo

DR – Risco absoluto

NNT – Número necessário para tratar

UTI – Unidade de terapia intensiva

IPAP – Pressão positiva inspiratória nas vias aéreas

EPAP – Pressão positiva expiratória nas vias aéreas

ITT – Intenção de tratar

## RESUMO

IMMAGINARIO, Mariana Badke Neves. Universidade Vila Velha – ES, dezembro de 2012. O uso da ventilação mecânica não invasiva em pediatria: uma revisão sistemática com metanálise. Orientadora: Giovanna Assis Pereira Boëchat.

**Objetivo:** Determinar, a partir da revisão sistemática de artigos, a efetividade e segurança da ventilação não invasiva com pressão positiva (VNIPP) associada ao tratamento clínico padrão (TCP) comparado ao tratamento padrão isolado em pediatria. **Hipótese:** o uso da ventilação não invasiva em pediatria é seguro e eficaz. **Tipo de estudo:** Revisão Sistemática de ensaios clínicos aleatórios (ECAs) e/ou ensaios clínicos quase-aleatórios (ECQAs), comparando o uso da VNIPP ao Tratamento Clínico Padrão (TCP) em pacientes pediátricos. **Seleção dos Pacientes:** Somente estudos com pacientes na faixa etária de um mês a dezoito anos foram incluídos nesta revisão. **Metodologia:** Foram incluídos apenas ensaios clínicos aleatórios ou ensaios clínicos quase-aleatórios com ou sem mascaramento, pesquisados nas bases de dados MEDLINE, LILACS, SCISEARCH, base de dados de ensaios clínicos controlados da Colaboração Cochrane e a comunicação pessoal com os autores. Os desfechos avaliados foram necessidade de intubação endotraqueal, tempo de ventilação, mortalidade hospitalar, tempo de permanência hospitalar, efeitos adversos, alterações nos sinais vitais, oxigenação e ventilação. **Resultados:** Das 1055 publicações encontradas, 5 foram incluídas nesta revisão, sendo uma com crianças com asma, duas com bronquiolite, uma com obstrução de vias aéreas inferiores e uma com insuficiência respiratória aguda, envolvendo um total de 133 pacientes. A ventilação não-invasiva acarretou um baixo risco para falência do tratamento e para intubação endotraqueal. Apenas quatro, dos 133 pacientes, morreram. **Conclusões:** Os resultados desses estudos incluídos não mostraram claramente a efetividade e a segurança do uso da VNIPP como terapia adjuvante do TP em pediatria. Isso pode ter ocorrido devido ao número reduzido de estudos encontrados, pela dificuldade de realiza-los com crianças.

**Palavras-chave:** Insuficiência respiratória; ventilação pulmonar; crianças; adolescentes

## ABSTRACT

IMMAGINARIO, Mariana Badke Neves. Universidade Vila Velha – ES, dezembro de 2012. The use of non-invasive positive pressure ventilation in children: a systematic review and meta-analysis. Orientador: Giovanna Assis Pereira Boëchat.

**Objective:** To determine the effectiveness and safety of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) compared to standard therapy in children. **Hypothesis:** the use of non-invasive ventilation in children is safe and effective. **Study Design:** Systematic review of randomized clinical trials or quasi-randomized clinical trials, comparing the use of NIPPV to standard therapy in pediatric patients. **Patient Selection:** Only studies with patients aged one month to eighteen years were included in this review. **Methodology:** We included only randomized controlled trials or quasi-randomized clinical trials with or without blinding, searched the MEDLINE, LILACS, SciSearch, database of controlled trials of the Cochrane Collaboration and personal communication with the authors. The outcome measures were need for endotracheal intubation, ventilation time, hospital mortality, length of hospital stay, adverse events, changes in vital signs, oxygenation and ventilation. **Results:** Of the 1055 publications found, 5 were included in this review, one with children with asthma, two with bronchiolitis, one with lower airway obstruction and one with acute respiratory failure, involving a total of 133 patients. The non-invasive ventilation caused a low risk for treatment failure and endotracheal intubation. Only four of the one hundred and thirty-three patients died. **Conclusions:** The included results of these studies did not show clearly the effectiveness and safety of the use of NIPPV as adjunctive therapy in pediatric. This may be due to the small number of studies found that in the pediatric population is very limited.

**Keywords:** Respiratory failure; pulmonary ventilation; children; adolescents

## FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Diversos segmentos do organismo, como os músculos respiratórios, as vias aéreas, o parênquima pulmonar, o centro respiratório localizado no sistema nervoso central, o fluxo sanguíneo e, finalmente, o sistema de transporte de oxigênio, participam conjuntamente para total integridade da atividade respiratória normal (GONZAGA, 2007). Alterações em quaisquer destas estruturas poderão levar ao quadro de insuficiência respiratória. Deste modo, a identificação dos elementos do sistema respiratório que se tornam ineficientes na realização de sua função é imprescindível para estabelecimento de diagnósticos e tratamentos adequados.

As altas taxas de morbi-mortalidade em adultos estão relacionadas com doenças cardiovasculares, enquanto que na população pediátrica elas ocorrem devido ao comprometimento do sistema respiratório. A criança é particularmente suscetível a desenvolver insuficiência respiratória, pois existem diversos fatores interrelacionados que favorecem essa evolução, tais como: o pequeno diâmetro das vias aéreas que produz uma maior tendência à obstrução; a função muscular intercostal e a diafragmática pouco desenvolvidas favorecendo à exaustão; a ventilação colateral (Canais de Lampert e Poros de Kohn) escassa favorecendo à formação de atelectasias; a caixa torácica mais complacente; a incoordenação tóraco-abdominal durante o sono REM que prejudica a higiene brônquica; os pulmões menos complacentes levando à diminuição na propriedade de recolhimento elástico e o sistema imunológico em desenvolvimento favorecendo às infecções (PIVA et al, 1998).

A ventilação mecânica sob pressão positiva é geralmente a terapia de suporte mais frequentemente utilizada para a insuficiência respiratória. Atua de forma inversa à fisiologia respiratória normal e utiliza a intubação orotraqueal para promover a comunicação artificial entre o sistema respiratório e o aparelho de ventilação mecânica. No entanto, sabe-se que seu uso pode levar a várias complicações, tais como, lesão pulmonar e pneumonia induzida pelo aparelho de ventilação pulmonar mecânica e lesão traqueal e subglótica causado pelo tubo traqueal (LUM et al, 2011; YAÑEZ et al, 2008).

A elevada incidência e a diversidade de complicações resultantes da utilização da ventilação mecânica (VM) no tratamento da insuficiência

respiratória aguda, entre elas a pneumonia nasocomial e a lesão pulmonar induzida por este procedimento, foram os principais fatores que impulsionaram o surgimento de importantes estudos sobre o uso da ventilação não-invasiva (VNI) (GONZAGA, 2007).

A VNI refere-se ao aporte de ventilação assistida sem o uso de tubos endotraqueais ou de traqueostomia. Pode ser realizada por meio de mecanismos com pressão positiva contínua ou intermitente (LOH et al, 2007).

Na literatura, observa-se a utilização de diversas nomenclaturas referindo-se a ventilação não invasiva com pressão positiva, tais como: ventilação não-invasiva, ventilação não invasiva; ventilação não invasiva com pressão positiva; ventilação não invasiva com pressão de suporte; ventilação com máscara facial; ventilação mecânica não invasiva; ventilação pulmonar mecânica não invasiva. A terminologia utilizada neste trabalho é: **ventilação não invasiva com pressão positiva** e seu acrônimo **VNIPP**. Excluindo-se a forma de ventilação com pressão negativa (CARVALHO & HORIZOSHI, 2007).

A aplicação de pressão positiva de forma não invasiva ocorreu, pela primeira vez, em 1937 por Alvan Barach, que demonstrou que a pressão positiva contínua em vias aéreas (CPAP) fornecida por meio de uma máscara facial poderia ser útil no tratamento do edema agudo pulmonar (CARVALHO & HORIZOSHI, 2007).

Nas décadas de 70 e 80, dois métodos de VNIPP, utilizando uma máscara facial ou nasal, foram introduzidos na prática clínica: CPAP para melhorar a oxigenação em pacientes com insuficiência respiratória aguda com hipoxemia; e ventilação com pressão positiva intermitente (IPPV), para aumentar a ventilação e descansar a musculatura respiratória de pacientes com insuficiência respiratória crônica decorrente de doenças neuromusculares e/ou de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (SILVA et al, 2003).

Durante a década de 80, houve um aumento progressivo na aplicação da VNIPP em diversos modos ventilatórios, aplicados com uso de interfaces (máscaras faciais, máscaras nasais, entre outras). A sua indicação, desde então, é crescente, objetivando o suporte ventilatório nos quadros clínicos que cursam com infecção de vias aéreas de diversas origens (CARVALHO & HORIZOSHI, 2007).

Nos últimos 15 anos vêm crescendo o número de experiências com o uso da VNI no tratamento de crianças com insuficiência respiratória de várias etiologias. Em 1987, foi descrito o primeiro caso de uso de VNI por meio de uma máscara nasal em uma criança de seis anos com diagnóstico primário de hipoventilação alveolar (ELLIS et al, 1987).

A VNIPP no modo ventilatório com dois níveis de pressão (BiPAP) envolve uma assistência inspiratória, na qual uma pressão maior do que a pressão expiratória é aplicada à via aérea. No modo ventilatório CPAP uma pressão maior do que a pressão atmosférica é aplicada durante todo o ciclo ventilatório, sem aumento de pressão durante a fase inspiratória (CARVALHO & HORIGOSHI, 2007).

Segundo III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica as principais indicações da VNIPP em pediatria são: insuficiência ventilatória aguda hipoxêmica ou hipercapnica decorrente da extubação sem sucesso, asma aguda grave, bronquiolite aguda, pneumonia, pós operatório de cirurgia cardíaca, obstrução alta das vias aéreas, insuficiência ventilatória aguda e/ou crônica decorrente da exacerbação dos sintomas da Fibrose Cística e Doenças Oncológicas. Entretanto, as evidências para sua aplicação em pediatria não estão totalmente definidas até o momento, pois a sua utilização é baseada principalmente nas experiências dos centros especializados, em relatos e séries de casos (SCHETTINO et al, 2007).

A melhor aplicação documentada da VNI em pacientes pediátricos foi em pacientes crônicos no ambiente domiciliar. A VNI tem provado melhorar ou reverter a hipoventilação noturna em crianças com várias causas de falência respiratória crônica, tais como doenças neuromusculares, obstrução de vias aéreas superiores severa e fibrose cística. Por outro lado, vários estudos na população adulta têm demonstrado que a VNI é uma terapia segura e efetiva para pacientes com falência respiratória aguda hipercapnica devido à DPOC, edema pulmonar cardiogênico ou pneumonia adquirida pela comunidade. Nesses pacientes, a VNI está associada com melhora do estado respiratório, redução do tempo de permanência na unidade de terapia intensiva e redução da mortalidade (ABADESSO, 2012).

Os benefícios fisiológicos da VNIPP, de acordo com vários estudos, incluem a melhora na oxigenação, diminuição do trabalho ventilatório, melhora

da relação ventilação/perfusão (V/Q), diminuição da fadiga, aumento da ventilação minuto e da capacidade residual funcional (CRF). Comparativamente à intubação intratraqueal existem vantagens adicionais relacionadas ao conforto da criança, como a possibilidade do paciente deglutir e falar, a facilidade de início, implementação e retirada da VNIPP e a redução da taxa de infecções relacionadas a VM (DOHNA-SCHWAKE et al, 2011; HOTCHKISS & MARINI, 1998; MEDURI et al, 1996).

Complicações associadas com o uso de VNIPP incluem vazamentos que comprometem a ventilação, desconforto com a máscara, lesões na pele, irritação nos olhos, congestão nos seios paranasais, ressecamento oronasal e assincronia paciente-ventilador. Embora a insuflação gástrica seja um efeito adverso comum do uso da VNIPP, ela raramente é de significância clínica. Pneumotórax e pneumonia também podem ocorrer com a administração de VNIPP, mas são menos comuns que com VM invasiva (BACH et al, 1997).

Para a aplicação da VNIPP, inicialmente, recomenda-se a avaliação clínica e laboratorial da criança. Os aspectos fisiológicos e fisiopatológicos devem ser considerados, analisando-se também os exames gasométricos e de imagem para decidir o momento ideal para a instituição desta modalidade (GARPESTAD et al 2007; HILL et al, 2007).

A escolha pelo modo e parâmetros ventilatórios a serem aplicados dependerão da doença de base da criança, condução e trabalho ventilatório, idade e peso da criança, gases sanguíneos analisados e tolerância ao modo ventilatório selecionado. Os ajustes destes parâmetros devem ser realizados de acordo com a necessidade de cada caso clínico (GARPESTAD et al, 2007; HILL et al, 2007).

As interfaces são dispositivos fundamentais para o fornecimento da VNIPP no que se refere ao sucesso e aos efeitos adversos inerentes à mesma. Um dos aspectos importantes na seleção da interface é oferecer conforto ao paciente. Atualmente, existem diversos tipos de interfaces, com diferentes *designs*, dentre elas, as mais utilizadas são: as máscaras nasais, máscaras faciais (oronasal), facial total e prongas nasais (SCHETTINO et al, 2007).

As máscaras nasais são efetivas para a maioria dos pacientes pediátricos, mesmo quando existe extravasamento de gás pela boca. Apresentam a vantagem de ocasionar menos ansiedade para recém-nascidos



e lactentes. Este tipo de interface apresenta um menor espaço morto estático, não ocasiona tanta claustrofobia, aerofagia e risco de aspiração, além de permitir a expectoração, a comunicação e a alimentação de maneira mais adequada (SCHONHOFER & SORTOR-LEGER, 2002).

A máscara oronasal, também conhecida como facial, é a interface mais utilizada para pacientes com insuficiência respiratória aguda, permitindo maior volume corrente quando comparada com a máscara nasal e, conseqüentemente, correção mais rápida das trocas gasosas. Apesar dessas vantagens teóricas, não existe evidência suficiente para recomendar o uso da máscara oronasal ao invés da nasal para pacientes com insuficiência respiratória aguda (SCHETTINO et al, 2007).

Na tentativa de melhorar o conforto e a tolerância dos pacientes durante a VNI, dispõe-se atualmente de novas interfaces, como, por exemplo, a máscara facial total e o capacete, também chamado de *helmet* (SCHETTINO et al, 2007).

A máscara facial total tem a vantagem de diminuir o vazamento e possibilitar o uso de maiores pressões inspiratórias, maior área de contato entre a máscara e a face do paciente podendo diminuir as lesões de pele relacionadas ao uso da máscara e tornar o seu uso mais confortável (SCHETTINO et al, 2007).

Os capacetes têm a vantagem de eliminar o contato da interface com a face do paciente, evitando assim, complicação mais frequente da VNI, que é a lesão de pele. O grande espaço-morto dos capacetes e a sua parede muito complacente levam, respectivamente, à reinalação de gás carbônico e à necessidade do uso de maiores valores de pressão inspiratória para garantir a correção das trocas gasosas. O ruído interno dos capacetes pode ser um grande limitante para o seu uso (SCHETTINO et al, 2007). O seu tamanho é apropriado para crianças na faixa etária de 1 mês a 5 anos e peso de 10±5 Kg, incluindo um bom espectro desta população. Segundo Codazzi et al (2006), esta interface foi bem tolerada pelos pacientes pediátricos da amostra e não ocasionou efeitos colaterais. Entretanto, pelas características do desenho deste estudo não foi esclarecido o tamanho do espaço morto e a possibilidade de reinalação de gás carbônico, aspecto importante na administração do suporte não invasivo.

Embora a VNIPP venha sendo amplamente utilizada nas unidades de cuidados intensivos neonatais e pediátricos, parece haver uma carência de evidências clínicas de alta qualidade, para dar base científica a essa intervenção. Os resultados desse estudo auxiliarão a estabelecer a melhor base de evidência sobre a utilização da VNI em pediatria, por meio da revisão de ensaios clínicos de boa qualidade, em busca de recomendações para a prática baseada nas melhores evidências disponíveis e sugerir áreas para pesquisas futuras.

## REFERÊNCIAS

1. Abadesso C, Nunes P, Silvestre C, Matias E, Loureiro H, Almeida H. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure in children. *Pediatric Reports* 2012; 4 (16): 57-63.
2. Bach JR, Hess DR, Hill NS, Kacmarek RM, Kreimer D, MacIntyre NR, Pierson DJ, Rubenfeld GD, Teague WG, Turner RE, Wunderink RG. Consensus Statement: Noninvasive Positive Pressure Ventilation. *Respiratory Care* 1997; 42 (4):365-369.
3. Carvalho WB, Horigoshi NK. Conceitos básicos, indicações e contra indicações da ventilação não-invasiva com pressão positiva (VNIPP). In: Barbosa AP, Johnston C, Carvalho WB, editores. *Ventilação Não Invasiva em Neonatologia e Pediatria*. Vol 1 – Série Terapia Intensiva Pediátrica e Neonatal. São Paulo: Editora Atheneu; 2007. p. 01-15.
4. Codazzi D, Nacoti M, Passoni M, Bonanomi E, Sperti LR, Fumagalli R. Continuous positive airway pressure with modified helmet for treatment of hypoxemic acute respiratory failure in infants and a preschool population: a feasibility study. *Pediatr Crit Care Med* 2006;7(5):455-460.
5. Dohna-Achwake C, Stehling F, Tschiedel E, Wallot M, Mellies U. Non-invasive ventilation on a pediatric intensive care unit: feasibility, efficacy, and predictors of success. *Pediatric Pulmonology* 2011; 46: 1114-1120.
6. Ellis ER, McCauley VB, Mellis C, Sullivan CE. Treatment of alveolar hypoventilation in a 6-year old girl with intermittent positive pressure ventilation through a nose mask. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 188-191.
7. Garpestad E, Brennan J, Hill NS. Noninvasive ventilation for critical care. *Chest* 2007;132(2):711-720.
8. Gonzaga CS. *Ventilação mecânica não-invasiva em crianças com insuficiência respiratória aguda: uma revisão sistemática da literatura*. Dissertação de Mestrado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2007.

9. Hill NS, Brennan J, Garpestad E, Nava S. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2007;35(10):2402-2407.
10. Hotchkiss JR, Marini JJ. Noninvasive ventilation: an emerging supportive technique for the emergency department. *Ann Emerg Med* 1998; 32(4): 470-479.
11. Loh LE, Chan YH, Chan I. Ventilação não-invasiva em crianças: uma revisão. *J. Pediatr.* 2007; 83 (2): 91-99.
12. Lum LC, Abdel-Latif ME, de Bruyne JA, Nathan AM, Gan CS. Noninvasive ventilation in a tertiary pediatric intensive care unit in a middle-income country. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12 (1): 07-13.
13. Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N, Wunderink R, Tolley E. Noninvasive positive pressure ventilation via face mask. First-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. *Chest* 1996;109(1): 179-193.
14. Piva JP, Garcia PCR, Santana JCB, Barreto SSM. Insuficiência respiratória na criança. *J. Pediatr.* 1998; 74 (1): 99 -112.
15. Schettino GPP, Reis MAS, Galas F, Park M, Franca SA, Okamoto VN, Carvalho CRR. III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica: Ventilação Mecânica Não-Invasiva com Pressão Positiva. *Revista Brasileira Terapia Intensiva* 2007; 19 (2): 245-257.
16. Schonhofer B, Sortor-Leger S. Equipment needs for noninvasive mechanical ventilation. *Eur Respir J* 2002; 20:1029-1036.
17. Silva DCB, Foronda FAK, Troster EJ. Ventilação não invasiva em pediatria. *J Pediatr* 2003; 79 (2): 161-168.
18. Yañes, L.J. A prospective, randomized, controlled trial of noninvasive ventilation in pediatric acute respiratory failure. *Pediatric Crit Care Med* 2008; 9 (5): 484-489.

## **CAPÍTULO 1**

### **Pediatric Pulmonology**

#### **O USO DA VENTILAÇÃO MECÂNICA NÃO INVASIVA EM PEDIATRIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

BOËCHAT GAP. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Vila Velha.

IMMAGINARIO MBN. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Vila Velha.

OLIVEIRA TG. Curso de Fisioterapia da Universidade Vila Velha.

Dados para correspondência:

Nome: Mariana Badke Neves Immaginario

Endereço: Rua: Goiânia, n.18, apt:1302. Itapõa. Vila Velha, ES. Cep: 29101-780.

Telefone: (27) 8803-4199/ (27) 3299-3489

E-mail: [marianabn@uvv.br](mailto:marianabn@uvv.br)

**Título Abreviado: Ventilação Não Invasiva em Pediatria**

## RESUMO

Objetivo: Determinar, a partir da revisão sistemática de artigos, a efetividade e segurança da ventilação não invasiva com pressão positiva (VNIPP) associada ao tratamento clínico padrão (TCP) comparado ao tratamento padrão isolado em pediatria. Hipótese: o uso da ventilação não invasiva em pediatria é seguro e eficaz. Tipo de estudo: Revisão Sistemática de ensaios clínicos aleatórios. Metodologia: Os estudos foram pesquisados nas bases de dados MEDLINE, LILACS, SCISEARCH, base de dados de ensaios clínicos controlados da Colaboração Cochrane e a comunicação pessoal com os autores. Resultados: Das 1055 publicações encontradas, 5 foram incluídas nesta revisão, sendo uma com crianças com asma, duas com bronquiolite, uma com obstrução de vias aéreas inferiores e um com insuficiência respiratória aguda, envolvendo um total de 133 pacientes. A ventilação não invasiva acarretou um baixo risco para falência do tratamento e para intubação endotraqueal. Apenas quatro, dos cento e trinta e três pacientes, morreram. Conclusões: Os resultados desses estudos incluídos não mostraram claramente a efetividade e a segurança do uso da VNIPP como terapia adjuvante do TCP em pediatria. Isso pode ter ocorrido devido ao número reduzido de estudos encontrados, pela dificuldade de realiza-los com crianças.

Palavras-chave: Insuficiência respiratória; ventilação pulmonar; crianças; adolescentes.

## INTRODUÇÃO

A ventilação mecânica não invasiva (VNI) em pediatria é um procedimento de uso crescente. Existem várias enfermidades associadas à insuficiência respiratória aguda e crônica que podem ser beneficiadas por esse suporte ventilatório. A VNI pode ser aplicada mediante uma interface nasal ou facial, ocasionando menor dano que a ventilação mecânica (VM) invasiva por meio de um tubo endotraqueal ou traqueostomia<sup>1</sup>.

O tratamento convencional dessas enfermidades tem como objetivo garantir a adequada oxigenação contínua e tratar a causa da exacerbação, geralmente obtida por meio de tratamento com broncodilatadores, corticosteroides, antibióticos e oxigênio controlado. Tradicionalmente, pacientes que não respondem ao tratamento convencional são colocados em ventilação invasiva. O procedimento de intubação traqueal e ventilação assistida estão associados com alta morbidade, e pode ser difícil a retirada gradual desses pacientes da ventilação. Além disso, complicações podem resultar do processo de intubação (dano local no tecido), e durante o tempo de ventilação (pneumonia e sinusite associado com os ventiladores), prolongando o tempo de internação hospitalar<sup>1</sup>.

O uso da ventilação não-invasiva com pressão positiva (VNIPP) em grupos selecionados de pacientes adultos, tais como aqueles com exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), reduz a necessidade de intubação endotraqueal, mortalidade e custos do tratamento<sup>2</sup>.

Em 1987, foi descrito o primeiro caso de uso de VNI por meio de uma máscara nasal em uma criança de seis anos com diagnóstico primário de

hipoventilação alveolar <sup>3</sup>. Ao longo dos 20 anos, o número de experiências com o uso da VNI em crianças vem aumentando.

A respeito das potenciais vantagens da VNI, parece haver uma carência de evidências clínicas de alta qualidade em pediatria, para dar base científica a essa intervenção. Esse estudo pretende fornecer evidências sobre a utilização da VNI em pediatria, por meio da revisão de ensaios clínicos de boa qualidade, em busca de recomendações para a prática baseada nas melhores evidências disponíveis e sugerir áreas para pesquisas futuras.

Com isso, esta revisão sistemática tem como objetivo primário determinar a efetividade e segurança da VNIPP associada ao tratamento clínico padrão (TCP) comparado ao tratamento padrão isolado em pediatria.



## MATERIAIS E MÉTODOS

### *Tipo de estudo*

Revisão Sistemática de ensaios clínicos aleatórios (ECAs) e/ou ensaios clínicos quase-aleatórios (ECQAs), comparando o uso da VNIPP ao TCP em pacientes pediátricos.

### *Amostra*

- *Tipos de estudos incluídos*

Foram incluídos apenas ensaios clínicos aleatórios ou ensaios clínicos quase-aleatórios com ou sem mascaramento.

Por ensaios clínicos quase-aleatórios entende-se aqueles estudos cujo procedimento de alocação é improvável de ser adequadamente ocultado, tais como aqueles que fazem a seleção dos pacientes escolhendo entre números pares ou ímpares, dias da semana, número do registro hospitalar, etc.

- *Tipos de participantes*

Somente estudos com pacientes na faixa etária de um mês a dezoito anos foram incluídos nesta revisão.

- *Tipos de intervenções*

O grupo-controle incluiu qualquer forma de TP para conduzir a doença apresentada pela criança e os problemas associados, mas que não envolvesse VNIPP ou qualquer outro tipo de suporte ventilatório.

O grupo-intervenção foi formado por pacientes que receberam o TP associado à VNIPP: pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) ou

pressão positiva com dois níveis na via aérea (BIPAP) aplicada por meio de máscara nasal, facial ou pronga nasal.

#### *Desfechos clínicos estudados*

- *Desfechos primários:*

- Necessidade de Intubação endotraqueal (número de pacientes que foram intubados, mesmo após receberem o tratamento).

- Tempo de ventilação (período de tempo em que o paciente recebeu a ventilação não-invasiva)

- Mortalidade hospitalar (morte ocorrida durante o período de internação após o evento agudo de insuficiência respiratória, estando relacionada a esse direta ou indiretamente).

- Tempo de permanência hospitalar (período de tempo entre a admissão no hospital até o evento morte ou alta hospitalar)

- Efeitos adversos relacionados ao tratamento instituído.

- *Desfechos secundários:*

- Alteração nos sinais vitais: frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR) e pressão arterial (PA) uma hora após a intervenção.

- Alteração na oxigenação e na ventilação, pressão arterial de oxigênio (PaO<sub>2</sub>), pressão arterial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>), e saturação de oxigênio (SatO<sub>2</sub>) uma hora após a intervenção.

#### *Localização dos estudos*

Dois revisores (Mariana Badke Neves Imaginario e Trícia Guerra e Oliveira) avaliaram independentemente os títulos e resumos de todos os relatos de ensaios clínicos identificados na busca eletrônica. Quando possível, os

estudos que parecessem preencher os critérios para sua inclusão foram obtidos. A partir desta ação, foi criada uma coleção de estudos para serem avaliados pelos revisores.

- *Fontes de estudos*

As fontes de estudos utilizadas (onde não havia restrições concernentes à data, idioma ou qualquer outra) foram: LILACS, MEDLINE, SCISEARCH, a base de dados de ensaios clínicos controlados da Colaboração Cochrane e a comunicação pessoal com os autores.

- *Estratégias de busca para as bases de dados eletrônicas*

A estratégia de busca dos ensaios clínicos aleatorizados está detalhada abaixo e foi combinada com uma estratégia de busca altamente sensível para identificar ECAs nas bases de dados MEDLINE e LILACS <sup>4, 5, 6</sup>

Estratégias de busca (os termos em maiúsculas são termos MESH – *medical subject heading* - e aquelas em minúsculas são palavras do texto):

#1 RESPIRATION ARTIFICIAL

#2 VENTILATORS MECHANICAL

#3 noninvasive ventilation

#4 non-invasive ventilation

#5 non invasive ventilation

#6 NIPPV

#7 NPPV

#8 NIV

#9 Bipap

#10 bi-level positive pressure

#11 (#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10)

### *Seleção dos ensaios clínicos aleatorizados*

Primeiro passo: verificou-se em cada estudo encontrado se apresentavam os critérios para inclusão: tipo de estudo, tipo de participantes e tipo de intervenções, utilizando-se um formulário padronizado.

Segundo passo: foi feita uma observação cuidadosa da descrição do processo de sigilo de alocação, determinando-se a classificação do estudo em quatro categorias <sup>7</sup>:

- Categoria A: significou que o processo de sigilo da alocação foi adequadamente relatado.

- Categoria B: significou que o sigilo de alocação não foi descrito, mas é mencionado no texto que o estudo é aleatório, indicando que a alocação parece ser adequada embora não haja nenhuma outra informação disponível.

- Categoria C: significou que o sigilo de alocação foi inadequado, no qual se observa, por exemplo, alternância, números de prontuários, data de nascimento, dias da semana, etc.

- Categoria D: significou que o estudo não foi aleatório.

Depois de proceder a esta classificação, foi criada uma coleção de artigos, contendo todos os artigos identificados, classificados em A, B, C ou D. Os artigos classificados em A ou B foram incluídos. Os artigos classificados como C ou D foram excluídos, uma vez que estes estudos não são ensaios clínicos aleatorizados. A partir desta coleção de ensaios clínicos aleatorizados foram realizadas as coletas de dados.

### *Coleta de dados*

As avaliações dos revisores não foram mascaradas quanto aos autores ou aos resultados dos estudos. Os dados foram extraídos independentemente pelos dois revisores e cruzados para verificar a concordância. Os resultados foram resolvidos por consenso.

Utilizando-se um formulário padronizado, os seguintes dados dos estudos foram coletados: métodos (pergunta da pesquisa, processo de randomização, processo de sigilo da alocação, mascaramento, duração, desenho do estudo, obtenção de consentimento informado, local e multicentricidade do estudo, análise de intenção de tratar); participantes (critérios de inclusão; critérios de exclusão; idade; gênero; gravidade da doença; tipo de doença); intervenções (tipos de ventilação não invasiva (CPAP ou BIPAP), assim como seus respectivos parâmetros, modo de administração (máscara nasal ou facial) e duração da administração); desfechos (quais são, definição dos desfechos primários de cada estudo e das diferenças entre eles); notas (fontes de financiamento; aprovação ética; conflito de interesses dos autores).

Os resultados dos desfechos primários dos estudos foram coletados segundo o princípio da intenção de tratamento: para cada desfecho dicotômico o número de eventos pelo número do total de participantes em cada grupo; para os desfechos contínuos, foram calculado média, desvio-padrão e número de participantes em cada grupo. Os dados de estudos publicados duas ou mais vezes foram extraídos apenas daquele que estava mais completo.

A qualidade de cada estudo incluído nesta revisão sistemática foi avaliada pela escala de qualidade<sup>8</sup>, que avalia três fatores que influenciam a validade interna de um estudo, incluindo três itens: A) o estudo foi descrito

como aleatório? B) o estudo foi descrito como duplo-cego? C) foram descritos perdas de seguimento e retiradas de pacientes do estudo? Cada item recebe um ponto se a resposta for “sim”. Além disso, mais um ponto pode ser somado ou subtraído, de acordo com a descrição adequada do procedimento de aleatorização, ou de marcamento.

A validade externa foi definida pelas características dos participantes, das intervenções, dos desfechos estudados e dos métodos.

### *Análise e apresentação dos resultados*

A análise estatística foi realizada utilizando o módulo *Metaview* do programa de computador *Review Manager 5.2*<sup>9</sup>, produzido pela Colaboração Cochrane.

Para as variáveis dicotômicas, o risco relativo (RR) com 95% de confiança foi utilizado seguindo o princípio de intenção de tratar. A diferença de risco absoluto (DR) e o número necessário para tratar (NNT) foram calculados para resultados estatisticamente significantes.

Os dados foram analisados com um modelo de efeito randômico.

A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada pelo teste qui-quadrado/Chi-square, considerando um valor de  $p < 0,1$  como estatisticamente significativo. Na presença de heterogeneidade significativa e de número suficiente de estudos relatando o desfecho, conduziu-se uma análise exploratória para investigar as potenciais fontes de heterogeneidade, por meio de análises de subgrupos (ex: qualidade do estudo, participantes e tratamentos). A heterogeneidade entre os participantes poderia estar relacionada à idade, gênero ou comorbidade patológica. A heterogeneidade

entre os tratamentos poderia estar relacionada ao tratamento anteriormente utilizado, aos níveis pressóricos e à duração da terapia.

## RESULTADOS

### *Descrição dos estudos*

Durante o período do estudo, foram encontradas 1055 publicações relacionadas ao uso da VNI em pediatria. Após triagem baseada nos critérios de inclusão e exclusão, destas 1055 publicações, 5 foram selecionadas, especificamente aquelas que atendiam aos objetivos propostos (Figura 1). A data da última busca na literatura foi Outubro de 2012.

Quinze estudos<sup>10-24</sup> foram excluídos desta revisão. Estes estudos estão identificados juntamente com as respectivas razões para sua exclusão (Tabela I).

### *Delineamento dos estudos*

Todos os estudos incluídos eram ensaios clínicos aleatórios, sendo que os pacientes eram alocados para o grupo de VNIPP de uma maneira aleatória. O simples-cego foi utilizado apenas no estudo de Thia et al (2008)<sup>25</sup>, para quem recrutou os sujeitos. E os demais estudos foram não-cego<sup>26, 27, 28, 29</sup>, devido à natureza do estudo, pela dificuldade em esconder a máscara e o aparelho de ventilação pulmonar mecânica usado pelo paciente.

### *Participantes*

Os 5 estudos incluídos vieram de centros de diversos países. Thill et al (2004)<sup>26</sup>, de Chicago; Thia et al (2008)<sup>25</sup>, de Londres; Milési et al (2013)<sup>29</sup>, da França e Basnet et al (2012)<sup>28</sup>, de Springfield, Illinois (Estados Unidos). Havia apenas um estudo multicêntrico: Yañez et al (2008)<sup>27</sup>, em dois hospitais (um da Argentina e um do Chile).



Todos os pacientes incluídos eram crianças com idade entre 1 mês e 18 anos, com diversas doenças sendo 25 crianças com asma, 89 com bronquiolite, 19 com outras doenças.

O número de pacientes recrutados em cada estudo variou de dezesseis a cinquenta, e o número total na revisão foi de 133 participantes. Havia um número semelhante de pacientes recrutados no grupo intervenção (VNIPP) e grupo controle (TP) nos estudos.

### *Intervenções*

Três estudos compararam BIPAP+TP ao TP <sup>26, 27, 28</sup> e os dois outros estudos compararam CPAP+TP ao TP <sup>25,29</sup>. Todos os estudos foram conduzidos apenas na Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

O nível de pressão positiva inspiratória nas vias aéreas (IPAP), de pressão positiva expiratória nas vias aéreas (EPAP) ou CPAP, assim como o tempo da intervenção com VNIPP dos estudos estão descritos na Tabela II.

A escolha das máscaras para oferecer a VNIPP variou entre os estudos. Três estudos usaram máscara nasal ou facial de acordo com a tolerância do paciente <sup>25,26,28</sup>. Yañez et al (2008)<sup>27</sup> utilizaram somente a máscara facial. E Milési et al (2013)<sup>29</sup> não relataram o tipo de máscara utilizada.

Além do oxigênio, o tratamento padrão dispunha das seguintes possibilidades de medicamentos: Metilprednisolona, Albuterol, Salbutamol, Adrenalina, Sulfato de Magnésio, Aminofilina e antibióticos.

## *Desfechos*

Os desfechos mortalidade hospitalar, necessidade de intubação, intolerância e falha no tratamento alocado, e efeitos adversos foram analisados nos cinco estudos. Os demais desfechos tiveram sua inclusão de forma variada entre os trabalhos.

Foi definida falência do tratamento como a combinação da variável mortalidade, necessidade de intubação e intolerância ao tratamento alocado.

Dados dos 5 estudos mostraram que a VNIPP (18%) resultou em um significativo baixo risco de falência do tratamento (risco relativo 0.57), comparado com TP (32%) (Figura 2). A VNIPP também reduziu significativamente o risco de intubação endotraqueal (risco relativo 0.5), comparado com TP (Figura 3).

Os efeitos adversos foram significativamente maiores (risco relativo 12.96) no grupo VNIPP comparado ao grupo TP, mostrando erosão de pele suave no contato da máscara, dor leve na ponta do nariz, vermelhidão ao redor do nariz, olhos ressecados, conjuntivite e enfisema intersticial (Figura 4).

Três estudos <sup>25, 27, 29</sup> mostraram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao tempo de permanência hospitalar.

Quanto às demais variáveis (PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, SatO<sub>2</sub>, FR, FC e PA), não foi possível fazer os cálculos estatísticos, devido à falta de informação dada pelos artigos. Somente dois estudos <sup>27,28</sup>, relataram que a FR e FC melhoraram significativamente no grupo VNIPP em relação ao TP, após uma hora de intervenção.

## DISCUSSÃO

Nesta dissertação foram encontrados apenas 5 estudos clínicos randomizados e controlados do uso da VNIPP em pediatria. Os resultados desses estudos incluídos não mostraram claramente a efetividade e a segurança do uso da VNIPP como terapia adjuvante do TP em pediatria. Isso pode ter ocorrido devido ao número reduzido de estudos encontrados, que na população pediátrica é muito limitado.

Essa limitação pode ser justificada por vários fatores. Primeiro pela heterogeneidade dos pacientes no que diz respeito a sua faixa etária. Ou seja, dentre uma mesma população de pacientes, com diagnóstico semelhante, podem ocorrer diferenças que são importantes tanto do ponto de vista clínico como terapêutico. A faixa etária pediátrica geralmente abrange desde pequenos lactentes entre 1 mês de vida com peso em torno de 4 quilos, a crianças e adolescentes até 18 anos pesando até 100 quilos.

O número reduzido de estudos randomizados em pediatria pode estar associado também a não autorização dos pais ou responsáveis. Sabe-se da necessidade da autorização por escrito por meio do termo de consentimento livre e esclarecido para a inclusão de pacientes em ensaios clínicos. Crianças e adolescentes até dezoito anos ainda não são capazes de fazê-lo, e seus pais, por vezes, não autorizam, o que pode também ser um fator que traduza o número reduzido de estudos controlados em crianças.

Além disso, a incapacidade da criança em cooperar com determinadas técnicas e procedimentos também dificulta a realização de estudos bem estruturados.

Em pediatria, na maioria das vezes, são realizados ensaios clínicos não controlados, que descrevem o tratamento de uma doença em um grupo único de pacientes, em que todos receberam a mesma intervenção em estudo. O pressuposto de tal abordagem é que, seja qual for a melhora após o tratamento, ela será atribuída a esta intervenção, o que não é necessariamente verdadeiro. Estes estudos, portanto, não têm o mesmo valor científico dos ensaios clínicos randomizados.

Esta revisão sistemática mostrou que as principais afecções indicativas do uso da ventilação mecânica não-invasiva em crianças e adolescentes foram a bronquiolite, asma e pneumonia. Tal resultado difere do obtido em adultos, cujas principais indicações para a VNI são DPOC agudizada e edema agudo de pulmão<sup>1,30</sup>.

O III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica apresenta evidências convincentes para indicar o uso da VNIPP como grau de recomendação A em crianças com insuficiência ventilatória aguda devido à asma, bronquiolite e pneumonia<sup>2</sup>. Estudos recentes mostraram que a VNI é efetiva em 80% dos casos de crianças com essas doenças<sup>31,32,33</sup>.

Em pediatria, a seleção e o ajuste adequados da máscara são elementos importantes na adaptação da criança à VNI. Uma máscara de tamanho inadequado e mal ajustada poderá produzir um aumento de fluxo do ventilador para tentar compensar o escape e isto provocar desconforto e intolerância da criança<sup>34,35</sup>.

Nesta revisão, pôde-se observar que a maioria dos pacientes utilizou máscara facial ou nasal. As máscaras nasais são efetivas para a maioria dos pacientes pediátricos, mesmo quando existe extravasamento de gás pela boca.

Apresentam a vantagem de ocasionar menos ansiedade para recém-nascidos e lactentes. Este tipo de interface apresenta um menor espaço morto estático, não ocasiona tanta claustrofobia, aerofagia e risco de aspiração, além de permitir a expectoração, a comunicação e a alimentação de maneira mais adequada <sup>36</sup>.

Para Villanueva et al (2005)<sup>34</sup>, a máscara facial é mais adequada em situações agudas, mas também é mais claustrofóbica, além de dificultar a aspiração de secreções, caso seja necessário.

Para a efetividade do uso das interfaces, alguns aspectos, como o treinamento da equipe multiprofissional, a disponibilidade de máscaras de diferentes formatos e tamanhos, o treinamento do paciente antes do início do modo ventilatório, a explicação prévia aos familiares e ao paciente do funcionamento do suporte ventilatório devem ser considerados e, são fundamentais para o sucesso da VNIPP. Porém, ocasionalmente, alguns pacientes não apresentam capacidade para tolerar qualquer tipo de interface, devendo-se ter cautela na sua utilização. Ressalta-se que o sucesso/falha da VNIPP depende principalmente do acompanhamento contínuo do paciente<sup>37</sup>.

É interessante observar que a literatura em adultos descreve como contra-indicação relativa à VNI a não cooperação do paciente <sup>2</sup>. Na prática clínica, bem como em alguns estudos em pediatria, a questão da colaboração do paciente seria um problema na utilização desta modalidade ventilatória na faixa etária pediátrica, principalmente em crianças pequenas. Entretanto, o que se observa é que, cada vez mais, a VNI está sendo utilizada em unidades de terapia pediátrica reforçando a idéia de que a atuação de uma equipe bem

treinada e empenhada no acompanhamento do paciente na beira do leito promove resultados satisfatórios<sup>38</sup>.

Na população pediátrica as pressões utilizadas na VNI são semelhantes às usadas em adultos. Nesta revisão, pôde-se observar que os estudos relatam o uso de pressões inspiratórias de 8 a 12 cmH<sub>2</sub>O e pressões expiratórias de 4 a 6 cmH<sub>2</sub>O. Estas pressões devem sempre ser iniciadas em valores mínimos e elevar gradativamente de acordo com a tolerância do paciente bem como da avaliação clínica.

O tempo de permanência de um paciente mantido em VNI é ainda uma questão bastante discutida pelos diferentes pesquisadores. No caso específico desta revisão, os autores relataram um período entre 12 e 72 horas.

Chin et al (2005)<sup>39</sup> defendem que o tempo de permanência da criança em VNI depende da sua condição clínica. Porém, deve-se estar atento a um acompanhamento a beira leito, para se avaliar constantemente parâmetros de melhora ou piora.

Parâmetros clínicos facilmente mensuráveis como as FC e FR são importantes na avaliação dos efeitos da VNI e estão diretamente relacionados à melhora clínica do paciente. Dois dos cinco estudos relataram melhora significativa da FC e FR no grupo VNIPP em relação ao TP, após uma hora de intervenção<sup>27,28</sup>. Carroll & Schramm (2006)<sup>40</sup> demonstraram uma melhora significativa na FR dos pacientes após VNI. De acordo com Villanueva et al (2005)<sup>34</sup> após o uso da VNI as crianças apresentaram uma redução significativa das FC e FR.

As complicações relacionadas ao uso da VNI encontradas nesta revisão foram significativamente maiores comparadas ao grupo TP. Yañez et al

(2008)<sup>27</sup> relataram 5 casos de lesão de pele suave no local de contato da máscara, em 25 pacientes pesquisados. Já no estudo de Basnet et al (2012)<sup>28</sup>, dos 10 participantes da pesquisa, 4 apresentaram lesão de pele facial nos pontos de maior pressão da interface, vermelhidão ao redor do nariz e olhos ressecados. Porém os estudos acima citados relatam que todos esses sintomas foram diminuídos após o ajuste da máscara.

Sprague et al (2000)<sup>41</sup> mostraram a necessidade de cuidados com a pele facial nos pontos de maior pressão da máscara. Estes autores aconselham o uso de adesivo protetor no rosto, a fim de evitar o contato prolongado da máscara com áreas sensíveis da face.

#### *Limitações desta revisão sistemática*

O quadro clínico e gravidade das crianças estudadas variaram muito entre os estudos, no que se refere a diferentes drogas e doses que possam influenciar no efeito do tratamento padrão.

Outro viés pode estar relacionado à inclusão da amostra, uma vez que não é possível padronizar os critérios de inclusão e exclusão dos estudos, o que poderia levar a características basais não tão semelhantes.

Uma vez que houve um número reduzido de pacientes em todos os estudos, é possível que isso possa ser um viés que influencie os desfechos estudados.

## CONCLUSÕES

### *Implicações para a prática clínica*

Existe atualmente evidência científica para recomendar a VNIPP associada ao TCP para tratar crianças e adolescentes. Dados sugerem melhora fisiológica em todos os estudos com redução do esforço respiratório e melhora gasométrica.

Em consequência do reduzido número de estudos e da falta de dados controlados, é sugerido que as complicações decorrentes do uso da VNIPP foram mínimas, sendo descrito apenas cinco casos (5/133) de crianças com lesão de pele facial

### *Implicações para a pesquisa clínica*

Esta revisão demonstra que a quantidade e a qualidade dos estudos sobre VNI realizados em crianças e adolescentes é bastante inferior em comparação ao grande número de estudos que envolvem pacientes adultos.

Mais estudos são necessários para reduzir as incertezas quanto ao tempo de internação hospitalar; mortalidade; nível pressórico mais adequado para cada doença; momento certo para iniciar a terapia; custos; tempo gasto no manuseio e monitorização; e indicação do profissional mais adequado para lidar com os equipamentos de VNIPP.

Com a finalização desta pesquisa, surgem espaço e necessidade da estruturação de um projeto futuro para a elaboração de outros estudos clínicos controlados e randomizados, multicêntricos, para se analisar a eficácia da VNI em crianças e adolescentes.



## REFERÊNCIAS

1. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FSF. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326:1-5.
2. Schettino GPP, Reis MAS, Galas F, Park M, Franca AS, Okamoto VN, Carvalho CRR. III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica. Ventilação mecânica não-invasiva com pressão positiva. *Rev Bras Ter Intens* 2007; 19 (2): 245-257.
3. Ellis ER, McCauley VB, Mellis C, Sullivan CE. Treatment of alveolar hypoventilation in a 6-year old girl with intermittent positive pressure ventilation through a nose mask. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 188-191.
4. Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. *Br Med J* 1994; 309 (6964): 1286-1291.
5. Castro AA, Clark OAC, Atallah AN. Optimal search strategy for clinical trials in the Latin American and Caribbean Health Science Literature Database (LILACS). *São Paulo Med J*; 1997; 115 (3): 1423-1426.
6. Castro AA, Clark OAC, Atallah AN. Optimal search strategy for clinical trials in the Latin American and Caribbean Health Science Literature Database (LILACS database): Update. *São Paulo Med J*; 1999; 117 (3): 47-49.
7. Guidugli F, Castro AA, Atallah AN. Systematic review on leptospirosis. *Rev Inst Med Trop* 2000; 42 (1): 47-49.

8. Jadad AR, Moore A, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds JM, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17 (1): 1-12.
9. Clarke M, Oxman AD, EDITORS. Cochrane Reviewers' Handbook 5.2 [updated June 2012]. In: review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.2. Oxford, England: The Cochrane Collaboration, 2012.
10. Bernet V, Hug MI, Frey B. Predictive factors for the success of noninvasive mask ventilation in infants and children with acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6 (6): 660-664.
11. Chidini G, Calderini E, Pelosi P. Treatment of acute hypoxemic respiratory failure with continuous positive airway pressure delivered by a new pediatric helmet in comparison with a standard full face mask: a prospective pilot study. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11(4): 501-508.
12. Essouri S, Nicot F, Clément A, Garabedian EN, Roger G, Lofaso F, Fauroux B. Noninvasive positive pressure ventilation in infants with upper airway obstruction: comparison of continuous and bilevel positive pressure. *Intensive care med* 2005; 31: 574-580.
13. Essouri S, Durand P, Chevret L, Haas V, Perot C, Clement A, Devictor D, Fauroux B. Physiological effects of noninvasive positive ventilation during acute moderate hypercapnic respiratory insufficiency in children. *Intensive Care Med* 2008; 34: 2248-2255.
14. Fauroux B, Pigeot J, Polkey MI, Isabey D, Clément A, Lofaso F. In vivo physiologic comparison of two ventilators used for domiciliary ventilation in children with cystic fibrosis. *Crit Care Med* 2001; 29 (11): 2097-2105.

15. Fauroux B, Nicot F, Essouri S, Hart N, Clément A, Polkey MI, Lofaso F. Setting of noninvasive pressure support in young patients with cystic fibrosis. *Eur respire J* 2004; 24: 624-630.
16. Goedecke AV, Brimacombe J, Hörmann C, Jeske H, Kleinsasser A, Keller C. Pressure support ventilation versus continuous positive airway pressure ventilation with the ProSeal™ Laryngeal Mask Airway: a randomized crossover study of anesthetized pediatric patients. *Anesth Analg* 2005; 100: 357-360.
17. Hoshi K, Ejima Y, Hasegawa R, Saitoh K, sato S, Matsukawa S. Differences in respiratory parameters during continuous positive airway pressure and pressure support ventilation in infants and children. *Tohoku J. Exp. Med.* 2001; 194: 45-54.
18. Jaarsma AS, Knoester H, Rooyen FV, Bos AP. Biphasic positive airway pressure ventilation (PeV+) in children. *Critical Care* 2001; 5: 174-177.
19. Kim JT, Na HS, Kim HS, Kim CS, Kim SD. CPAP of 10 cmH<sub>2</sub>O during cardiopulmonary bypass followed by an alveolar recruitment manoeuvre does not improve post-bypass oxygenation compared to a recruitment manoeuvre alone in children. *Anaesth Intensive Care* 2010; 38: 291-294.
20. Marcus CL, Rosen G, Ward SLD, Halbower AC, Sterni L, Lutz J, Stading PJ, Bolduc D, Gordon N. *Pediatrics* 2006; 117: 442-451
21. Marcus CL, Beck SE, Traylor J, Cornaglia MA, Meltzer LJ, DiFeo N, Karamessinis L, Samuel J, Falvo J, DiMaria M, Gallagher PR, Beris H, Menello MK. Randomized, double-blind clinical trial of two diferente modes of positive airway pressure therapy on adherence and efficacy in children. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2012; 8 (1): 37-44.

22. McNamara F, Sullivan CE. Effects of nasal CPAP therapy on respiratory and spontaneous arousals in infants with OSA. *J Appl Physiol* 1999; 87: 889-896.
23. Rodríguez JA, Dessauer BV, Duffau G. Utilización de la CPAP de forma no invasiva en la laringitis portextubación del paciente pediátrico. Estudio controlado y aleatorizado. *Arch Broncopneumol* 2002; 30 (10): 463-467.
24. Dohna-Schwake C, Podlewski P, Voit T, Mellies U. Non-invasive ventilation reduces respiratory tract infections in children with neuromuscular disorders. *Pediatric Pulmonology* 2008; 43: 67-71.
25. Thia LP, McKenzie SA, Blyth TP, Minasian CC, Kozłowska WJ, Carr SB. Randomised controlled trial of nasal continuous positive airways pressure (CPAP) in bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2008; 93: 45-47.
26. Thill PJ, McGuire JK, Baden HP, Green TP, Checchia PA. Noninvasive positive-pressure ventilation in children with lower airway obstruction. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5 (4): 337-342.
27. Yañez LJ, Yunge M, Emilfork M, Lapadula M, Alcántara A, Fernández C, Lozano J, Contreras M, Conto L, Arevalo C, Gayan A, Hernández F, Pedraza M, Feddersen M, Bejares M, Morales M, Mallea F, Glasinovic M, Cavada G. A prospective, randomized, controlled trial of noninvasive ventilation in pediatric acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9 (5): 484-489.
28. Basnet S, Mander G, Andoh J, Klaska H, Verhulst S, Koirala J. Safety, efficacy, and tolerability of early initiation of noninvasive positive

- pressure ventilation in pediatric patients admitted with status asthmaticus: A pilot study. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13 (4): 393-398.
29. Milési C, Matecki S, Jaber S, Mura T, Jacquot A, Pidoux O, Chautemps N, Novais ARB, Combes C, Picaud JC, Cambonie G. 6cmH<sub>2</sub>O continuous positive airway pressure versus conventional oxygen therapy in severe viral bronchiolitis: a randomized trial. *Pediatric Pulmonology* 2013.
30. Vital FMR. *Efetividade e segurança da ventilação com pressão positiva não-invasiva no edema pulmonar cardiogênico: Revisão sistemática com metanálises*. Tese de doutorado da Universidade Federal de São Paulo, 2006.
31. Lazner MR, Basu AP, Klonin H. Non-invasive ventilation for severe bronchiolitis: analysis and evidence. *Pediatric Pulmonology* 2012; 49: 909-916.
32. Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, Martinez-Quintana ME, Lopez-Martinez A, Llamas N, Alcazar M, Torres A. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2012; 38: 458-466.
33. Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C, Concha A, Menéndez S, Arcos ML, Vivanco-Allende A. Non-invasive ventilation in pediatric status asthmaticus: a prospective observational study. *Pediatric Pulmonology* 2011; 46: 949-955.
34. Villanueva AM, Prieto SE, Solas MLA, Galán CR, Torre AC, Cuervo SM, Hernández MC. Aplicación de ventilación no invasiva em uma unidade de cuidados intensivos pediátricos. *An Pediatr* 2005; 62 (1): 13-19.

35. Teague WG. Noninvasive ventilation in the pediatric intensive care unit for children with acute respiratory failure. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35 (6): 418-426.
36. Schonhofer B, Sortor-Leger S. Equipment needs for noninvasive mechanical ventilation. *Eur Respir J* 2001; 20: 1029-1036.
37. Carvalho WB, Johnston C. The fundamental role of interfaces in noninvasive positive pressure ventilation. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7 (5): 495-496.
38. Akingbola AA, Simakajornboon N, Hadlet EF, Hopkins RL. Noninvasive positive-pressure ventilation in pediatric status asthmaticus. *Pediatr Crit Care Med* 2002; 3 (2): 181-184.
39. Chin K, Uemoto S, Takahashi K, Eqawa H, kasahara M, Fujimoto Y, Sumi K, Mishima M, Sullivan CE, Tanaka K. Noninvasive ventilation for pediatric patients including those under 1-year-old undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11 (2): 188-195.
40. Carroll CL, Schramm CM. Noninvasive positive pressure ventilation for the treatment of status asthmaticus in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 454-459.
41. Sprague K, Graff G, Tobias JD. Noninvasive ventilation in respiratory failure due to cystic fibrosis. *Southern Medical Journal* 2000; 93 (10): 954-961.

## FIGURAS

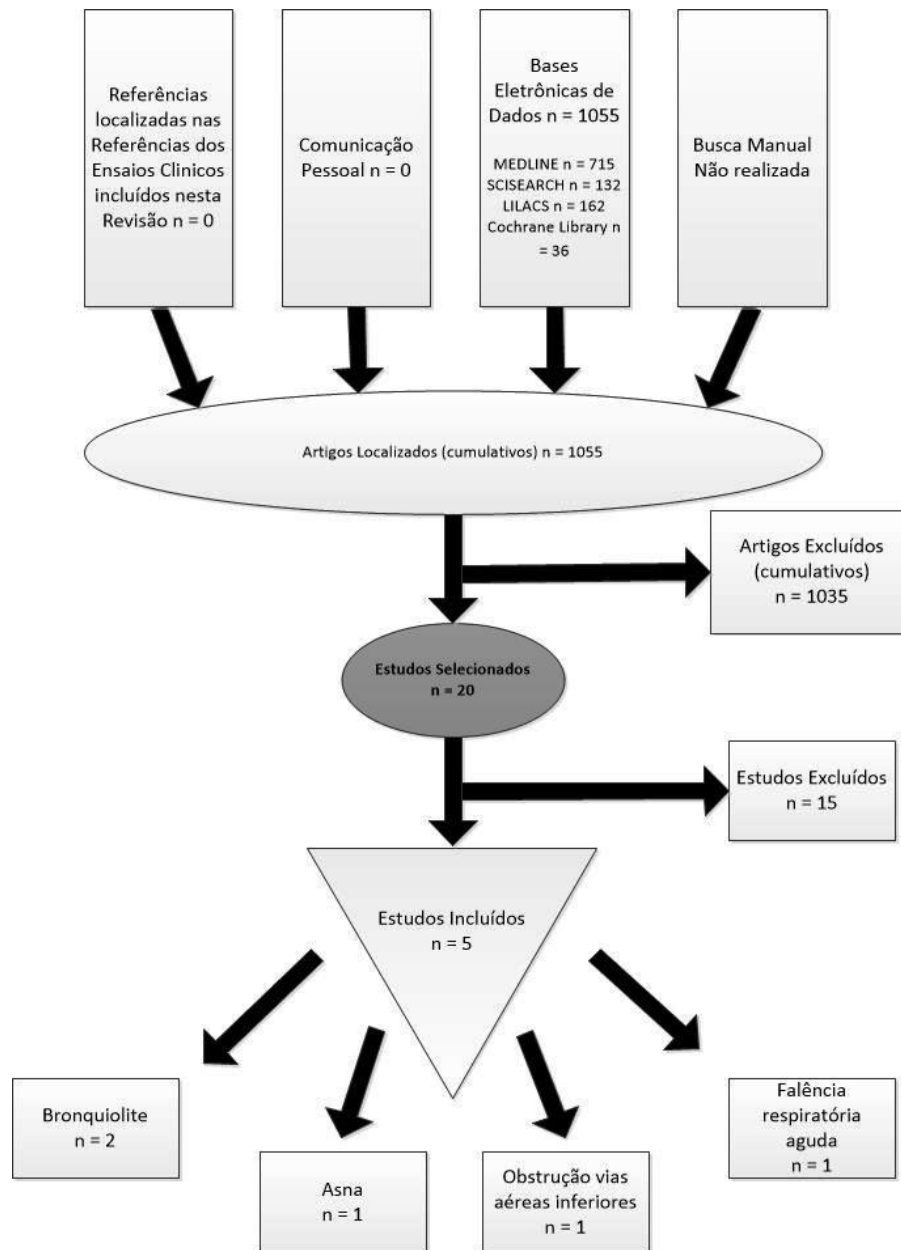
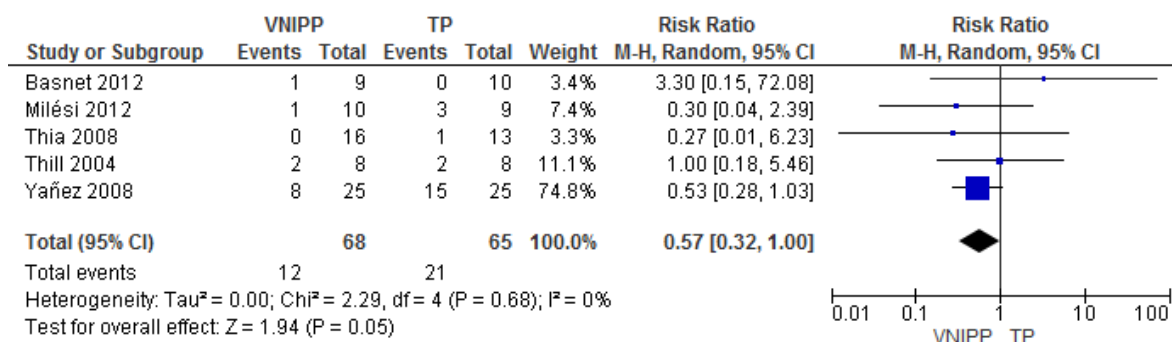
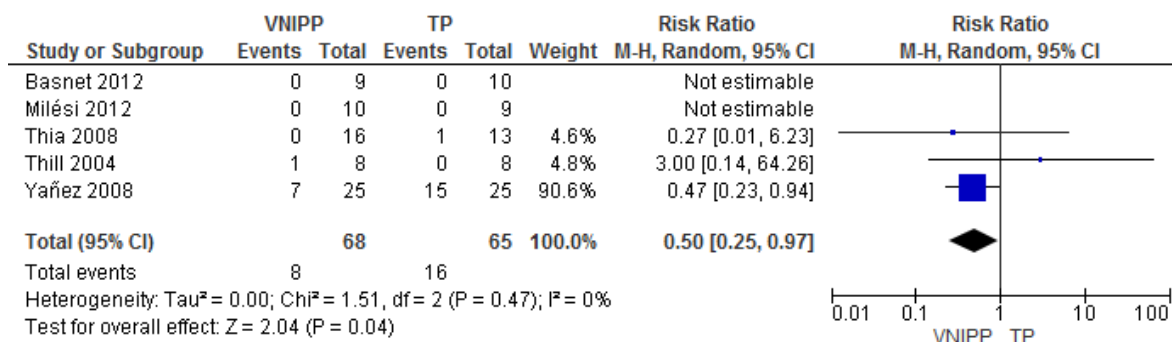


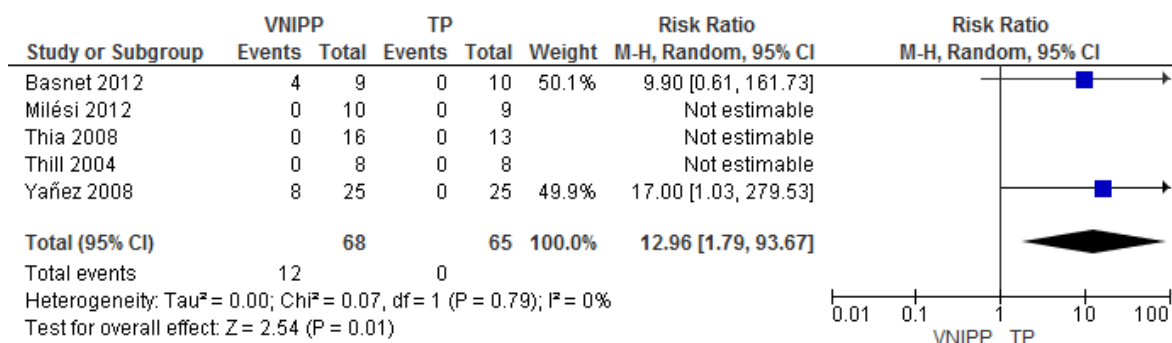
Figura 1 – Fluxograma da realização da revisão sistemática



**Figura 2 – Risco de falência do tratamento (mortalidade, necessidade de intubação e intolerância ao tratamento alocado) nos cinco estudos de VNIPP como adjunto ao TP.**



**Figura 3 – Risco de intubação endotraqueal nos cinco estudos de VNIPP como adjunto ao TP.**



**Figura 4 – Risco de efeitos adversos nos cinco estudos de VNIPP como adjunto ao TP.**



## TABELAS

**Tabela I - Estudos excluídos e as respectivas razões para sua exclusão**

<b>Identificação do estudo</b>	<b>Razão para a sua exclusão</b>
Bernet (2005) <sup>10</sup>	Estudo prospectivo antes/depois, com neonatos.
Chidini (2010) <sup>11</sup>	Estudo prospectivo de caso controle.
Essouri et al (2005) <sup>12</sup>	Estudo prospectivo, randomizado, controlado, porém compara o uso do BIPAP com CPAP.
Essouri et al (2008) <sup>13</sup>	Ensaio clínico não aleatório
Fauroux (2001) <sup>14</sup>	Ensaio clínico não aleatório
Fauroux (2004) <sup>15</sup>	Estudo prospectivo, randomizado, controlado, porém compara o uso da pressão suporte não invasiva com pressão suporte invasiva.
Goedecke et al (2005) <sup>16</sup>	Estudo prospectivo, randomizado, controlado, porém compara o uso do CPAP com pressão suporte.
Hoshi et al (2001) <sup>17</sup>	Estudo prospectivo, randomizado, controlado, porém compara o uso do CPAP com pressão suporte.
Jaarsma (2001) <sup>18</sup>	Estudo prospectivo, randomizado, controlado, porém compara o uso do BIPAP com pressão suporte.
Kim et al (2010) <sup>19</sup>	Estudo prospectivo, randomizado, controlado, porém usa ventilação mecânica invasiva.
Marcus et al (2006) <sup>20</sup>	Estudo prospectivo, randomizado, controlado, porém compara o uso do BIPAP com CPAP.
Marcus et al (2012) <sup>21</sup>	Estudo prospectivo, randomizado, controlado, porém compara o uso do Bi-Flex com CPAP.
McNamara (1999) <sup>22</sup>	Ensaio clínico não aleatório
Rodriguez (2002) <sup>23</sup>	Estudo prospectivo, randomizado, controlado, porém com inclusão de neonatos.
Schwake (2007) <sup>24</sup>	Estudo retrospectivo

**Tabela II - Características das intervenções com VNIPP**

<b>Autores</b>	<b>Nível de IPAP (cmH<sub>2</sub>O)</b>	<b>Nível de EPAP (cmH<sub>2</sub>O)</b>	<b>Nível de CPAP (cmH<sub>2</sub>O)</b>	<b>Duração da VNIPP (horas)</b>
Basnet et al, 2012	8	5		
Milési et al, 2012			6	72
Thia et al, 2008			5-6	12
Thill et al, 2004	10	5		
Yañez et al, 2008	8-12	4-6		63,6

## ANEXO 1

### NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

#### PEDIATRIC PULMONOLOGY

##### **Submissions From Editors**

Pediatric Pulmonology strives to ensure that any submission from the Editor-in-Chief, Deputy and 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 members of the Editorial Board and 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 editorial board. All submitting authors are automatically blinded to all aspects of the review process by ScholarOne Manuscripts.

##### **Preparation of Manuscripts**

Standard, double-spaced manuscript format is requested.

**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. 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 meeting, 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 requests for reprints are to be sent must be included.

**Abbreviated title.** For usage as a running head, provide the essence of the title (maximum 50 characters) on the bottom of the Title page.

**Summary.** 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 one double-spaced page. If abbreviations are used several times, spell out the words followed by the abbreviations in parentheses. Other than English, language summaries are not required.

**Keywords.** 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.

**Text.** Start text on a new page and number all pages (including Tables and Legends) consecutively. Divide article into: Introduction, Materials and Methods, Results, and Discussion, starting each part 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.

**Acknowledgments.** Technical assistance, advice, referral of patients, etc. may be briefly acknowledged at the end of the text.

**References.**

References should be prepared according to CBE style. Refer to the CBE Style Manual, 6th edition (Cambridge University 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. 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 at the time of submission of the manuscript.

**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. (Include names of all authors, and first and last page numbers with all digits.)

*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 in 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 include the page numbers that have direct bearing on the work described.

**Tables.** 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.

**Illustrations. Illustration files must be in TIFF or EPS (with preview) formats .** Number illustrations with Arabic numbers and refer to each figure 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. See author charges below.

Journal quality reproduction will require 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 illustrations 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 illustrations 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. Illustrations previously published must be accompanied by the author's and publisher's permission.

Figure Legends for the illustrations should be brief, and included on a separate page under the heading: "Figure Legends." When borrowed material is used, the source of the illustration should be shown in parentheses after its legend, either by a reference number or in full if not listed under References.

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

**Online Data Supplements.** Additional material such as text, tables, figures, video and soundtrack files may be submitted for posting on the online data supplement of *Pediatric Pulmonology*. The material should be submitted simultaneously with the main manuscript and will be peer reviewed at the same time. Note that tables, figures, and reference numbers for an electronic supplement should be preceded by the letter “E. For example “E-table 1,” E-references,” “E-figure 1,” etc.

**Letters to the Editor.** Letters may offer criticism of published material in an objective, constructive, and educational manner conducive of further debate. Letters may also discuss matters of general interest pertaining to the general field of pediatric pulmonology in the broadest sense. Letters must be double-spaced, short, with few references, a small table, or an illustration. If acceptable, a copy will be sent to the author(s) referred to in the letter, giving the opportunity to provide a rebuttal for publication with the letter. Letters may also consist of brief case reports of truly unique cases. Note that we do not publish original, unpublished data as letters.

**Editorials.** Editorial officers and Board members may make editorial comments on individual articles or on a group of articles published in the same issue or may ask individuals to write editorials. However, anyone interested in writing editorial-type commentaries is invited to do so.

**Case Reports.** Only highly unique and instructive case reports will be considered for publication. These should be limited to 1000 words and contain only one figure or table, and be preceded by a 2 to 3 sentence summary.

**Author charges.** Printing costs of color illustrations will be charged to the author. The Editor-in-Chief has the discretion to waive the color charges.

**Proofs.** Upon acceptance, a set of galley proofs will be e-mailed to the corresponding author and should be returned within 48 hours of receipt. Alterations should be kept to a minimum. Costs of extensive alterations to the

galley proof will be billed to the authors. Reprints may be ordered by using the reprint order form that accompanies proofs. Orders placed after publication cannot be filled at the regular rates.

**The National Institutes of Health Public Access Initiative** . If any of the authors of a submitted manuscript have been funded by the NIH for the research reported in the article, the grant number and contact name should be indicated on the title page. The publisher will forward an electronic copy of the final accepted paper to the NIH National Library of Medicine (NLM) and PubMed Central (PMC) on the author's behalf in accordance with NIH guidelines. (For more information use link at top of page).