

NORMA

Número: 021/2011

Data: 28/09/2011

Atualização: 05/08/2025

Assunto: Cuidados Respiratórios Domiciliários: Aerosolterapia por Sistemas de Nebulização

Palavras-Chave: Aerosolterapia; Sistemas de Nebulização; Cuidados Respiratórios Domiciliários

Para: Profissionais de Saúde

Contatos: Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.min-saude.pt)

Sumário da Atualização: Alterações nas condições de prescrição, no Anexo II

Nos termos da alínea a) do n.º 2 do artigo 2.º do Decreto Regulamentar n.º 14/2012, de 26 de janeiro, por proposta conjunta do Departamento da Qualidade na Saúde e do Programa Nacional para as Doenças Respiratórias, a Direção-Geral da Saúde emite a seguinte:

NORMAⁱ

1. A aerosolterapia consiste na administração de medicação por via inalatória por dispositivos médicos produtores de aerossóis, entre os quais os sistemas de nebulização, e está indicada nas seguintes situações para a administração dos fármacos formulados para o uso com estes dispositivos:
 - a) Fibrose quística (Grau de Recomendação 1, Nível de evidência A);
 - b) Bronquiectasias não fibrose quística (Grau de Recomendação 1, Nível de evidência B);
 - c) Hipertensão pulmonar (Grau de Recomendação 1, Nível de evidência A);
 - d) Transplante pulmonar (Grau de Recomendação 1, Nível de evidência B);

ⁱ A presente Norma adota a classificação de evidência e graus de recomendação da *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

- e) Necessidade de fluidificação frequente das secreções, nomeadamente em doentes ventilados no domicílio com vias aéreas artificiais ou com dificuldade nos mecanismos de tosse (Grau de Recomendação 2, Nível de evidência C).
2. A utilização de sistemas de nebulização para administração de broncodilatadores e/ou corticosteroides apenas está prevista, com carácter excecional e transitório, em situações de manifesta incapacidade de utilização de dispositivos inalatórios simples, por um período máximo de 30 diasⁱⁱ.
3. A seleção e prescrição do sistema de nebulização deve basear-se nos estudos de eficácia clínica e na indicação de nebulização dos fármacos. Os fármacos/soluções com indicação para nebulização são os seguintes:
- a) Mucolíticos (dornase alfa recombinante) (Grau de Recomendação 1, Nível de evidência A);
 - b) Antibióticos (tobramicina, colistimestato de sódio, aztreonam) e antifúngicos, em casos selecionados e situações específicas (Grau de Recomendação 1, Nível de evidência A);
 - c) Iloprost (Grau de Recomendação 1, Nível de evidência A);
 - d) Solução de cloreto de sódio 0,9%, ou soluções hipertónicas de cloreto de sódio de 3,0% a 7,0% (Grau de Recomendação 1, Nível de evidência B).
4. Os sistemas de nebulização disponíveis para prescrição são os seguintes:
- a) Pneumático;
 - b) Ultrassónico;
 - c) Eletrónico com membrana oscilatória;
 - d) Eletrónico com membrana oscilatória e "inteligente" (libertação adaptada ao padrão respiratório).
5. A indicação do dispositivo deve ter em atenção vários fatores, nomeadamente:
- a) A fisiopatologia da doença;
 - b) A sua gravidade;
 - c) Os aspetos farmacológicos dos fármacos;
 - d) A dose a administrar;
 - e) As características técnicas dos dispositivos de inalação (Anexo I);
 - f) A capacidade do doente para a execução correta da técnica de inalação, que é específica de cada dispositivo.

ⁱⁱ Ver Informação Complementar.

6. Para a nebulização de alguns fármacos devem sempre ser tidos em consideração os estudos *in vitro* e *in vivo*, que fundamentam as associações de determinados componentes dos sistemas de nebulização (nebulizador/compressor) e dispositivos de nova geração.
7. A prescrição de aerossolterapia por sistemas de nebulização (Anexo II), pela especificidade das patologias e complexidade da prescrição, deve ser restrita a serviços especializados.
8. Atendendo à complexidade da utilização dos sistemas de nebulização, os profissionais de saúde e as entidades prestadoras de cuidados técnicos respiratórios domiciliários devem assegurar que o doente e cuidador recebem:
 - a) O ensino das técnicas de utilização dos sistemas de nebulização, contemplando a facilidade de utilização, portabilidade, conforto para o doente e deposição pulmonar;
 - b) As instruções detalhadas da sua utilização, de manutenção e de desinfeção dos equipamentos.
9. As entidades prestadoras de cuidados respiratórios domiciliários garantem:
 - a) O fornecimento do sistema de nebulização prescrito ao domicílio, no prazo máximo de 24 horas desde o contacto do doente ou cuidador;
 - b) A prestação verbal e escrita de informações de utilização e de manutenção e higienização do equipamento e acessórios;
 - c) O acesso à manutenção do equipamento e resolução de problemas com dispositivo de nebulização;
 - d) A substituição do nebulizador no prazo máximo de tempo de utilização definido pelo fabricante;
 - e) A substituição do dispositivo e acessórios num prazo inferior a 24 horas desde o contacto do doente ou cuidador;
 - f) A realização de auditoria e testes apropriados aos dispositivos, de modo a garantir a sua segurança e eficiência.
10. Os doentes sob aerossolterapia crónica por sistema de nebulização em Cuidados Respiratórios Domiciliários, devem ser reavaliados relativamente à indicação, efetividade, segurança e garantia de adesão ao tratamento, bem como à revisão da execução da técnica de nebulização, ao fim de 1 mês após o início de tratamento e posteriormente com uma regularidade anual, no mínimo.
11. A adesão do doente e a efetividade terapêutica de qualquer dos fármacos nebulizados deve ser avaliada periodicamente e com a maior objetividade possível.

12. No caso de confirmação da não adesão do doente à terapêutica prescrita por aerossolterapia, o médico assistente deve avaliar a pertinência da continuação do tratamento, ficando a decisão sobre a sua suspensão registada em processo clínico.
13. A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditoria interna e externa.
14. A parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacto da presente Norma é da responsabilidade das Unidades Locais de Saúde a que os doentes pertencem.
15. A implementação da Norma é monitorizada e avaliada através dos indicadores descritos no Anexo III.
16. Qualquer exceção à Norma é fundamentada clinicamente, com registo no processo clínico.
17. A presente Norma revoga a versão de 02/02/2023.
18. A presente Norma será atualizada sempre que a evolução da evidência científica assim o determine.

Rita Sá Machado

Diretora-Geral da Saúde

ENQUADRAMENTO E RACIONAL

- A. A administração de fármacos por via inalatória constitui um procedimento fundamental no tratamento e na prevenção de exacerbações de múltiplas doenças das vias aéreas e do pulmão. Na grande maioria das situações clínicas, a terapêutica inalatória realiza-se através de dispositivos simples, com dispositivos pressurizados ou inaladores de pó seco. Contudo, noutras situações, a administração específica de fármacos é realizada através de sistemas de nebulização.
- B. A par da atualização das recomendações de boas práticas à evolução do conhecimento científico na utilização destes dispositivos no âmbito dos Cuidados Respiratórios Domiciliários, importa garantir o acesso dos doentes às opções terapêuticas disponíveis, particularmente nas situações que requerem a prescrição de mais de um nebulizador.

INFORMAÇÃO COMPLEMENTAR

- A. A utilização de sistemas de nebulização para administração de broncodilatadores e corticosteroides apenas está prevista, com caráter excecional e transitório, na asma, na sibilância recorrente e na doença pulmonar obstrutiva crónica. Nas situações excecionais em que há necessidade de fazer terapêutica inalatória com broncodilatadores agonistas beta-2, anticolinérgicos ou corticosteroides devem utilizar-se os dispositivos simples, não só pela eficácia equivalente ou superior à dos sistemas de nebulização, como pelo seu menor custo.
- B. A prescrição de anfotericina B para utilização por via inalatória é *off-label* pelo que deve decorrer de uma avaliação clínica individualizada, com ponderação dos riscos e benefícios para o doente, e de acordo com o resumo das características do medicamento (RCM) e ao abrigo do artigo 92.º do Decreto-Lei n.º 176/2006 de 31 de agosto.
- C. Nas situações em que há necessidade de administrar antibióticos por via inalatória e não existe uma formulação específica para inalação, podem ser utilizadas formulações endovenosas, sendo que esta utilização será *off-label*, carecendo de consentimento informado e fundamentação no processo clínico. Quando se usam estas formulações, é importante atender às propriedades físico-químicas do fármaco nomeadamente ao pH e à osmolaridade que, idealmente, deverão ter valores o mais próximo possível dos valores fisiológicos ($7\pm 0,5$ e 300-400 mOsm/kg, respetivamente).
- D. Para a prescrição de iloprost por nebulização os dispositivos para a sua administração estão contemplados no RCM do fármaco.

- E. A administração de soluções de cloreto de sódio pode ser realizada para humidificação das vias aéreas e/ou fluidificação de secreções em doentes ventilados com vias aéreas artificiais ou com mecanismos de tosse ineficazes. Noutros casos, podem ser utilizadas para promoção de *clearance* mucociliar nos doentes com fibrose quística e bronquiectasias.
- F. Para todas as idades e situações clínicas é imprescindível prescrever o sistema de nebulização e as interfaces adequadas. Por vezes, há incompatibilidade de uso do mesmo sistema para diferentes fármacos, pelo que se devem respeitar as indicações de administração de cada fármaco. É de salientar que a mesma câmara nebulizadora não pode ser utilizada para nebulização de diferentes fármacos e que, em caso de antibioterapia, lhe devem ser adaptados filtros de ar exalado.
- G. Tal como mencionado no ponto 9 da presente Norma, a substituição do nebulizador deve ser garantida pelo fabricante no prazo máximo de tempo de utilização definido. Para os descartáveis de uso único de curta duração este prazo é de 1 mês, e para os de durabilidade prolongada, o prazo de utilização definido pode ir até 6 meses.

FUNDAMENTAÇÃO CIENTÍFICA

- A. A aerosolterapia consiste na administração de medicação por via inalatória por dispositivos médicos produtores de aerossóis, estando recomendada no tratamento de várias doenças das vias aéreas e do pulmão, agudas ou crónicas, tais como a asma brônquica, a doença pulmonar obstrutiva crónica, a fibrose quística e bronquiectasias não-fibrose quística.
- B. A aerosolterapia com recurso a sistemas de nebulização é reservada a situações específicas. Os sistemas de nebulização têm a capacidade de converter soluções ou suspensões em forma de aerossol, sendo este constituído por partículas de pequenas dimensões que se vão depositar nas vias aéreas.
- C. Na terapêutica da fibrose quística, a aerosolterapia por nebulização assume-se como um dos pilares fundamentais tanto no tratamento de infeções brônquicas (com recurso a antibióticos) como na administração de fármacos mucoativos como a dornase-alfa recombinante e soro hipertónico. A administração de antibióticos demonstrou benefícios na fibrose quística, como a melhoria da função pulmonar, a diminuição da taxa de exacerbações e a diminuição da carga bacteriana. As formulações de antibióticos aprovadas para uso inalatório na fibrose quística são tobramicina, colistimetato de sódio e aztreonam. Assim, nesta doença, a antibioterapia inalada está indicada não só na infeção inicial com o objetivo de erradicação, como na infeção crónica com o objetivo de supressão¹⁻⁹.

- D. Na fibrose quística, a drenagem das secreções brônquicas é fundamental para garantir a melhoria ou preservação funcional respiratória e facilitar o acesso dos antibióticos inalados às vias aéreas. Para este efeito, estão indicados fármacos com ação mucolítica e fluidificante como a dornase-alfa recombinante e o soro hipertónico. A dornase-alfa recombinante consiste numa RhDNase que, ao clivar o ADN libertado pelos neutrófilos nas secreções brônquicas, reduz a viscosidade do muco facilitando a sua drenagem. A dornase-alfa recombinante demonstrou eficácia na redução das exacerbações e na melhoria da função pulmonar destes doentes¹⁰⁻¹³.
- E. O soro salino hipertónico apresenta ação fluidificante ao aumentar a hidratação do muco nas vias aéreas. Na fibrose quística, a utilização de soluções salinas hipertónicas demonstrou eficácia na melhoria da função pulmonar e na redução de frequência de exacerbações^{14,15}.
- F. Nas bronquiectasias não-fibrose quística o recurso à aerossolterapia por sistemas de nebulização permite a administração de antibióticos e a fluidificação de secreções. Os principais objetivos da antibioterapia inalada são o tratamento de erradicação da infeção por agentes, como *Pseudomonas aeruginosa*, e o tratamento supressivo da infeção pulmonar crónica em doentes exacerbadores e/ou muito sintomáticos. A nebulização com soluções salinas deve ser usada quando é necessária a fluidificação das secreções¹⁶⁻²⁴.
- G. A necessidade de fluidificação de secreções pode ainda justificar a realização de aerossolterapia por nebulização em doentes crónicos traqueostomizados ou com compromisso neuromuscular.
- H. A utilização de aerossolterapia por sistemas de nebulização para administração de antimicrobianos encontra ainda outra indicação nos recetores de transplante pulmonar. Neste grupo de doentes, a administração de anfotericina B inalada, usada de forma profilática, demonstrou eficácia na redução das infeções fúngicas^{25,26}.
- I. A administração de vasodilatadores pulmonares por nebulização está indicada no tratamento da hipertensão arterial pulmonar. O iloprost é um análogo da prostaciclina que, quando administrado por via inalatória, demonstrou eficácia na melhoria dos sintomas e capacidade de esforço, com potencial benefício na redução de eventos clínicos e da resistência vascular pulmonar em adultos com hipertensão arterial pulmonar^{27,28}.

ANEXO I

Sistemas de nebulização e fármacos

A indicação do dispositivo deve ter em atenção as características técnicas dos dispositivos de inalação (Quadro 1).

Quadro 1. Tipos de sistemas de nebulização e fármacos prescritos por dispositivo.

Sistemas de nebulização	Fármacos	Volume de enchimento	Volume residual	Tempo de nebulização
Ultrassónico	Soluções salinas ¹ Broncodilatadores	< 20ml (pequeno volume) ≥ 80 ml (grande volume) ²	NA	Variável
Pneumático	Antibióticos ³ Corticosteroides Broncodilatadores Soluções salinas Dornase-alfa recombinante	2-10 ml	< 1,5 ml	< 15 min
Eletrónico com membrana oscilatória	Antibióticos Corticosteroides Broncodilatadores Soluções salinas Dornase-alfa recombinante	6 ml	≤ 1 ml	< 7 min
Eletrónico com membrana oscilatória e "inteligente"	Colistimetato de sódio	1 ml	0,1-0,2 ml	< 7 min

¹ Não podem ser administrados para nebulizar fármacos em suspensão (corticoides e antibióticos), uma vez que se dissipam sob a forma de calor e desestabilizam a natureza do fármaco.

² Nos casos de grande volume de enchimento (≥80 ml), para efeitos de humificação das vias respiratórias.

³ Tem de ser usada a combinação de nebulizador/compressor com avaliação de segurança e eficácia comprovada e aprovada.

ANEXO II

Prescrição de Aerosolterapia por sistemas de nebulização em Cuidados Respiratórios Domiciliários

1. Ao nível do Serviço Nacional de Saúde, a prescrição de aerosolterapia por sistemas de nebulização em Cuidados Respiratórios Domiciliários deve ser realizada por via eletrónica, através da Prescrição Eletrónica Médica de Cuidados Respiratórios Domiciliários (PEM-CRD).
2. As prescrições iniciais, de modificação ou de continuação de tratamento só podem ser efetuadas em centros/consultas especializadas hospitalares.
3. Nos Cuidados de Saúde Primários, a prescrição de sistemas de nebulização só pode ser efetuada para efeitos de administração de broncodilatadores e corticosteroides, nos termos do ponto 2 da presente Norma.
4. A prescrição deve incluir quatro componentes:
 - a) Identificação, que inclui os campos destinados ao local de prescrição, ao prescriptor e ao doente;
 - b) Prescrição, que inclui a caracterização do tipo de prescrição: inicial, continuação ou modificação;
 - c) Fundamentação clínica;
 - d) Temporal, que impõe uma validade máxima de 365 (trezentos e sessenta e cinco) dias à prescrição, finda a qual esta termina, caso não seja renovada.
5. Em termos de fundamentação clínica, no caso de ser uma prescrição inicial ou de modificação todos os campos devem ser preenchidos, particularmente os que se referem à fundamentação e aos critérios fisiopatológicos aplicáveis. Em caso de continuação/renovação da prescrição, apenas os campos relativos ao tipo de tratamento continuado devem ser preenchidos.
6. Sempre que houver lugar a suspensão terapêutica, deve ser selecionada esta opção na PEM-CRD.
7. A especificação de tratamentos e respetivos equipamentos rege-se pelo princípio de preenchimento obrigatório de todos os campos.
8. A um doente só pode ser prescrito, no mesmo período de tempo, um único sistema de nebulização, a que corresponde uma única prescrição, com exceção das seguintes situações:
 - a) Em doentes com fibrose quística pode ser prescrito mais do que um sistema de nebulização, no mesmo período de tempo, para administração de antibióticos e

- mucolíticos inalados, como a dornase-alfa recombinante, nos termos da Norma 032/2012. Nas duas ou mais prescrições deve ser fornecida a informação do fármaco e do sistema de nebulização a utilizar (pneumático, eletrónico ou eletrónico inteligente);
- b) Em doentes traqueostomizados pode ser prescrito um dispositivo de nebulização ultrassónico (para humidificação) e ainda prescrito um dispositivo de nebulização pneumático (para administração de fármacos) sendo que, neste caso, os dois sistemas de nebulização correspondem a duas prescrições.
9. As Unidades Locais de Saúde a que os doentes pertencem detêm a responsabilidade de assegurar a continuidade das respetivas prescrições de CRD, ou a sua suspensão quando indicado.

ANEXO III

Indicadores

1. Proporção de doentes com prescrição de aerossolterapia por sistema de nebulização, de acordo com cada situação específica do ponto 1 da presente Norma (percentagem):
 - a) Numerador: nº de doentes com prescrição de aerossolterapia por cada condição do ponto 1 da presente Norma x 100;
 - b) Denominador: nº total de doentes com prescrição de aerossolterapia.
2. Média de custos da aerossolterapia por doente (euros/doente):
 - a) Numerador: custos totais da aerossolterapia;
 - b) Denominador: nº total de doentes com prescrição de aerossolterapia.
3. Proporção do custo total da aerossolterapia no total de custos em cuidados respiratórios domiciliários (ventiloterapia, oxigenoterapia e aerossolterapia) (percentagem):
 - a) Numerador: custos totais da aerossolterapia x 100;
 - b) Denominador: custos totais de cuidados respiratórios domiciliários (ventiloterapia, oxigenoterapia e aerossolterapia).

SIGLAS/ACRÓNIMOS

Sigla/Acrónimo	Designação
ACSS, I.P.	Administração Central do Sistema de Saúde, Instituto Público
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
DGS	Direção-Geral da Saúde
DQS	Departamento da Qualidade na Saúde
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
PEM-CRD	Prescrição Eletrónica Médica de Cuidados Respiratórios Domiciliários
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SPMS, E.P.E.	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, Entidade Pública Empresarial

APOIO CIENTÍFICO

- A. A presente Norma foi atualizada no âmbito do Departamento da Qualidade na Saúde e do Programa Nacional para as Doenças Respiratórias da Direção-Geral da Saúde.
- B. A presente atualização teve o apoio científico da Prof. Doutora Cristina Bárbara, Prof. Doutora Fátima Rodrigues, Prof. Doutora Carla Pereira e Dra. Inês Caeiro.
- C. A Norma N.º 021/2011, de 28/09/2011, teve o apoio científico da Dra. Elsa Soares Jara e Dra. Ana Marques (coordenação científica), Dr. Carlos Silva Vaz (coordenação executiva), Prof. Doutor António de Sousa Uva, Dr. Cândido Matos Campos, Dra. Celeste Barreto, Prof. Doutora Cristina Bárbara, Dra. Isabel Castelão, Dr. Joaquim Moita, Prof. Doutora Paula Pinto, Dra. Paula Simão e Dra. Sofia Mariz.
- D. Na atualização da Norma N.º 021/2011, a 02/02/2023, teve o apoio científico da Dra. Celeste Barreto (coordenação científica), Dr. João Furtado (coordenação executiva), Dra. Adelina Amorim, Prof. Doutora Cristina Bárbara, Dra. Fernanda Gamboa, Dra. Graça Castro, Dr. Joaquim Moita e Dra. Luísa Semedo. Foi submetida a auscultação do Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus Colégios de Especialidade, INFARMED, I.P., SPMS, E.P.E. e ACSS, I.P.
- E. Os peritos envolvidos na elaboração e atualização da Norma cumpriram o determinado pelo Decreto-Lei n.º 14/2014 de 22 de janeiro, no que se refere à declaração de inexistência de incompatibilidades.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, et al. Cystic Fibrosis Foundation, Pulmonary Therapies Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 176, 957-969 (2007).
2. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, et al. Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 187, 7, 680-689 (2013).
3. Cystic Fibrosis Trust. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Cystic Fibrosis in the UK. 2nd Ed London, Cystic Fibrosis Trust (2011).
4. Heijermann H, Westerman E, Conway S, et al. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 8, 295-315 (2009).
5. Agent P, Parrott H. Inhaled therapy in cystic fibrosis: agents, devices and regimens. *Breathe (Sheff)* 11, 2, 110-118 (2015).
6. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, et al. European Cystic Fibrosis Society. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros.* 1, S23-S42 (2014).
7. Clinical guidelines: Care of children with cystic fibrosis, 8th edn, London, Royal Brompton Hospital (2020).
8. Martin AR, Finlay WH. Nebulizers for drug delivery to the lungs. *Expert Opin Drug Deliv* 12, 4, 1-12 (2014).
9. Arzu A, Fink JB. Recent advances in aerosol devices for the delivery of inhaled medications. *Expert Opin Drug Deliv* 17, 2, 133-144 (2020).
10. Ramsey B, et al. Pulmozyme (rhDNase) Study Group. A summary of the results of the phase III multicenter clinical trial: aerosol administration of recombinant human DNase reduces the risk of respiratory tract infections and improves pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 9, 152-153 (1993).
11. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr* 139, 813-820 (2001).
12. Jones AP, Wallis C. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 3 (2010).

13. Konstan MW et al. Effect of dornase alfa on inflammation and lung function: Potential role in the early treatment of cystic fibrosis. *J Cyst Fibr* 11, 78-83 (2012).
14. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 354, 229-240 (2006).
15. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 27, 9, CD001506 (2018).
16. Rajiv Dhand. Inhaled drug therapy 2016: The year in review. *Respiratory Care* 62, 7, 978-996 (2017).
17. Laska IF, Crichton ML, Shoemark A, Chalmers JD. The efficacy and safety of inhaled antibiotics for the treatment of bronchiectasis in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 7, 10, 855-869 (2019).
18. Xu MJ, Dai B. Inhaled antibiotics therapy for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* 14, 1753466620936866 (2020).
19. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J* 50, 3, 1700629 (2017).
20. Chang AB, Fortescue R, Grimwood K, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis. *Eur Respir J* 58, 2, 2002990 (2021).
21. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax* 74, S1, 1-69 (2019).
22. Xie B, Liu P, Wu Q, Xiang W. The efficacy of inhaled hypertonic saline for bronchiectasis: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Emerg Med* 38, 12, 2713-17 (2020).
23. Anderson S, Atkins P, Bäckman P, et al. Inhaled Medicines: Past, Present, and Future. *Pharmacol Ver Jan* 74, 1, 48-118 (2022).
24. Irish Thoracic Society. Guidelines for Use of Nebuliser Systems in the Home Environment (2017).
25. Monforte V, Ussetti P, Gavalda J, et al. Feasibility, tolerability, and outcomes of nebulized liposomal amphotericin B for Aspergillus infection prevention in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 29, 5, 523-30 (2010).
26. Monforte V, López-Sánchez A, Zurbano F, et al. Prophylaxis with nebulized liposomal amphotericin B for Aspergillus infection in lung transplant patients does not cause changes in the lipid content of pulmonary surfactant. *J Heart Lung Transplant* 32, 3, 313-319 (2013).

27. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. ESC/ERS Scientific Document Group, 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal* 43, 38, 3618–3731 (2022).
28. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 347, 322-329 (2002).