



Universidade Federal de Pernambuco

Centro de Biociências

Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami

Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à saúde

JACQUELINE DE MELO BARCELAR

Efeitos da obesidade na distribuição e deposição pulmonar de aerossol e eficácia do heliox em mulheres obesas com e sem asma estável através da cintilografia pulmonar

Recife

2016

JACQUELINE DE MELO BARCELAR

Efeitos da obesidade na distribuição e deposição pulmonar de aerossol e eficácia do heliox em mulheres obesas com e sem asma estável através da cintilografia pulmonar

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde, do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami, Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Biologia Aplicada à Saúde.

Orientadora:

Profa. Dra. Armele Dornelas de Andrade
Departamento de Fisioterapia da Universidade
Federal de Pernambuco
Laboratório de Fisiologia Cardiopulmonar da
UFPE, PE, Brasil

Coorientador:

Prof. Dr. James Bonner Fink
Georgia State University
Atlanta, GA, United States

Recife

2016

Catálogo na Fonte:

Bibliotecário Bruno Márcio Gouveia, CRB-4/1788

Barcelar, Jacqueline de Melo

Efeitos da obesidade na distribuição e deposição pulmonar de aerossol e eficácia do heliox em mulheres obesas com e sem asma estável através da cintilografia pulmonar/
Jacqueline de Melo Barcelar. – Recife: O Autor, 2016.
123.: il.

Orientadores: Armele Dornelas de Andrade

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de
Biotecnologias. Programa de Pós-graduação em Biologia Aplicada à Saúde,
2016.

Inclui referências e apêndices

1. Obesidade 2. Obesidade em mulheres 3. Asma I. Andrade, Armele Dornelas de (orient.) II. Título.

616.398

CDD (22.ed.)

UFPE/CCB-2016-305



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA APLICADA À SAÚDE

Parecer da comissão examinadora da Tese de Doutorado de

Jacqueline de Melo Barcelar

**Efeitos da obesidade na distribuição e deposição pulmonar de radioaerosol e eficácia do heliox
em mulheres obesas com e sem asma estável através da cintilografia pulmonar**

A comissão examinadora, composta pelos professores abaixo, sob a presidência do primeiro, considera
a candidata **Jacqueline de Melo Barcelar**
como:

APROVADA

Recife, 04 de março de 2016

Dra. Armele de Fátima Dornelas de Andrade
Orientador
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Dr. Andrea Alivert
Faculdade Politécnica de Milão - Itália

Dra. Daniella Cunha Brandão
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Dr. James Bonner Fink
Universidade Estadual da Geórgia – Estados Unidos da América

Dra. Simone Cristina Soares Brandão
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Ao grande companheiro de uma vida Ricardo Britto, pela dedicação a nossa família,
construída com amor e felicidade.

A minha filha Camila Barcelar Britto, pessoa que ao nascer me fez compreender o sentido do
termo amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

A Deus que sempre iluminou meus caminhos e abençoou minha vida com infinitas graças.

À Professora Armèle Dornelas de Andrade, pesquisadora surpreendente, que apresenta qualidades admiráveis como perseverança, determinação, empreendedorismo e coragem. Sinto-me privilegiada de fazer parte do seu grupo de convivência científico e pessoal. Obrigada pela orientação, confiança e pelas diversas oportunidades oferecidas. Minha sincera gratidão e admiração.

A James Bonner Fink pesquisador sinônimo de competência, sabedoria, generosidade e simplicidade. Tê-lo como coorientador foi um dos melhores presentes que recebi. Sempre disponível, com um jeito ímpar e elegante de ensinar e orientar. Obrigada pelos inúmeros ensinamentos e oportunidades.

Ao meu marido e porto seguro Ricardo Sérgio de Sá e Britto, meu maior incentivador que sempre me deixou livre para alçar vôos cada vez mais altos na minha vida profissional. Presença constante em todos os momentos da minha vida. Obrigado pelo amor, companheirismo, dedicação e encorajamento.

A minha filha, Camila Barcelar Britto, por me deixar exercer o melhor papel que uma mulher pode ter na vida, o de ser mãe. Obrigado por torcer e vibrar com minhas conquistas, e sempre perguntar nas muitas madrugadas de estudo — “E aí mãe! Como está o trabalho? Sempre afirmando depois, que tudo ia dar certo.

A toda a minha família, em especial minha mãe, Gizoneide de Melo Barcelar, pela sua contribuição imensurável na minha formação e aos meus irmãos Ricardo de Melo Barcelar e Margarete de Melo Barcelar, por estarem sempre torcendo pela minha felicidade e sucesso.

A todos que fazem o Laboratório de Fisioterapia Cardiorrespiratória do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco. Foi um presente na minha vida ter a oportunidade de fazer parte desse laboratório.

Aos professores Cyda Reinaux, Daniella Cunha Brandão, Shirley Campos e Valdecir Galindo Filho pelas orientações indiretas, disponibilidade e amizade. Foi um prazer ter compartilhado alguns trabalhos com esses excelentes pesquisadores.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde, do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami da Universidade Federal de Pernambuco, pelos sábios conhecimentos transmitidos e dedicação.

Aos secretários do Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde, do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami da Universidade Federal de Pernambuco, Fábio Costa e Eliete Rodrigues pela eficiência e dedicação.

A minha companheira de doutorado Luciana Alcoforado, pela ajuda, troca de conhecimentos e incentivo. Acredito que a nossa convivência ajudou a tornar a nossa jornada mais amena e feliz.

Mesmo tendo consciência que é injusto citar apenas alguns nomes, pois são muitos os amigos sinceros que fazem parte da minha vida e que sempre estiveram presente, mas não posso deixar de agradecer a essas grandes companheiras Helen Fuzari, Helga Muniz e Maíra Pessoa pela ajuda, suporte, incentivo e amizade. A todos os meus amigos, muito obrigado.

À Miriam Leite, chefe do Setor de Fisioterapia do Hospital das Clínicas da UFPE, pela disponibilidade em ajudar, tanto do ponto de vista profissional, quanto pessoal.

À Andréa Granjeiro, Chefe do Setor de Fisioterapia do Hospital Oswaldo Cruz, pela amizade, compreensão e por estar sempre disponível em ajudar.

A todos que fazem parte do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas de Pernambuco, em especial Doutora Simone Brandão que disponibilizou o serviço para a realização da pesquisa. Obrigada pelas orientações científicas e por sempre estar disponível a ajudar.

As técnicas de radiologia do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas de Pernambuco, Nadja Francisca e Silva e Anália Maria de Arruda Neri, profissionais competentes e dedicadas. Obrigada pela disponibilidade em ajudar, amizade e carinho. A Damiana Maria Barreto e Dayse Xavier de Santana pela colaboração e cuidados com meu bem estar e atenção, nunca vou esquecer os cafés da manhã deliciosos em que fui convidada a participar. Minha eterna gratidão.

Ao chefe do ambulatório de doenças pulmonares do Hospital das Clínicas, Dr. Ângelo Rizzo, por disponibilizar o serviço para as triagens das pacientes.

A técnica de espirometria Selma Monteiro, pela competência, colaboração, apoio e incentivo. Durante a pesquisa tive a oportunidade de conhecer e ficar amiga de pessoas queridas e especiais, e com certeza a Selma foi uma delas. Minha eterna gratidão.

As todas as mulheres voluntárias que doaram seus valiosos tempos para fazer parte dessa pesquisa.

RESUMO

Introdução: A obesidade é um fator de risco para asma, cujo tratamento principal consiste no uso dos aerossóis inalados. Entretanto, não existem dados na literatura a cerca do padrão de deposição de aerossol em indivíduos obesos não asmáticos e asmáticos. Além disso, existe uma lacuna no conhecimento do uso do heliox nesta população, pois este gás diminui a resistência ao fluxo aéreo e aumenta a ventilação. **Objetivo:** 1-Analisar a distribuição e deposição pulmonar e extrapulmonar de radioaerossol em mulheres adultas saudáveis com peso normal e obesas e 2-Analisar a distribuição e deposição pulmonar de radioaerossol, após inalação de radiofármaco carregado por oxigênio e heliox, em mulheres obesas não asmáticas e asmáticas, através de cintilografia pulmonar. **Método:** O estudo foi realizado em duas partes. A primeira um corte transversal com 29 mulheres: 15 obesas ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) e 14 com $\text{IMC} = 18,5\text{--}24,9 \text{ kg/m}^2$. A segunda parte foi um ensaio clínico randomizado e *crossover* com mulheres obesas ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), 10 não asmáticas e 10 asmáticas estáveis. Todas as participantes inalaram $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA tecnésio, com atividade de 37MBq (Megabequereis), associado a 0,9% de solução salina. Na primeira parte foi utilizado um nebulizador de membrana (NM) (Adágio, Dance Biopharm, San Francisco, CA) ativado pela respiração (volume solução=0,2mL). Na segunda parte foi utilizado o mesmo radiofármaco associado a 0,9% de solução salina e broncodilatadores, (volume solução= 1,5mL), utilizando NM (Aerogen® Solo, Aerogen Ltd, Galway, Irlanda) associado ao gás oxigênio ou heliox. Após a inalação, foram adquiridas as imagens cintilográficas de tórax posterior e anterior, face e equipamentos, com tempo 300 segundos para cada imagem. Para analisar as imagens foram criadas regiões de interesse (ROI) para regiões pulmonares e extra pulmonar. **Resultados:** No primeiro estudo, verificou-se maior deposição do radioaerossol nas vias aéreas superiores no grupo de obesas comparado com as de peso normal ($9,54 \pm 3,68\%$ versus $4,94 \pm 1,92\%$, $p=0,002$). Na comparação entre os grupos, os gradientes horizontal e vertical apresentaram padrão de distribuição semelhante, apesar de maior deposição pulmonar ter ocorrido em mulheres com peso normal ($61,65 \pm 7,37\%$ versus $46,48 \pm 8,94\%$, $p<0,001$). No segundo estudo, ao respirar oxigênio, o grupo de asmáticas apresentou 5% maior deposição pulmonar em comparação as não-asmáticas ($p=0,016$), e maior deposição do radioaerossol nas áreas centrais no pulmão direito ($0,90 \pm 0,23$ versus $0,71 \pm 1,13$; $p<0,05$). Não foram observadas diferenças significativas na deposição pulmonar de radioaerossol entre os grupos com o uso do heliox, porém foi encontrada redução significativa do radioaerossol no nível de orofaringe

nas não asmáticas ($p=0,009$) e aumento no filtro expiratório ($p=0,023$). **Conclusão:** Mulheres obesas demonstraram reduzida deposição pulmonar de radioaerossol e maior deposição na região da orofaringe quando comparadas com as mulheres com peso normal. Na segunda parte do estudo, as mulheres asmáticas apresentaram maior deposição pulmonar total e na região central de radioaerossol comparada com as mulheres obesas não asmáticas. Utilizando heliox, não foi observado aumento da deposição pulmonar de radioaerossol nas mulheres obesas não asmáticas e asmáticas. Entretanto, o heliox diminuiu a deposição de radioaerossol na orofaringe das mulheres obesas não asmáticas.

Palavras-chave: Obesidade. Aerossol. Cintilografia. Asma.

ABSTRACT

Introduction: Obesity is a risk factor for asthma the treatment is mainly with the use of inhaled aerosols. However, there is no data in the literature about the aerosol deposition pattern in obese subjects with and without asthma. Furthermore, there is a lack in knowledge regarding the use of heliox in this population, since the gas reduces the airflow resistance and increased ventilation. **Objective:** 1- Analyze radioaerosol distribution and deposition in pulmonary and extrapulmonary in healthy adult women with normal weight and obese, 2- Assess distribution and pulmonary and extrapulmonary deposition of radioaerosol, after radiolabel inhalation carried by oxygen and heliox in non-asthmatic and asthmatic obese women with stable asthma using pulmonary scintigraphy. **Method:** The study was conducted in two stages. The first was a cross-section with 28 women: 15 obese ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) and 14 with $\text{BMI} = 18.5\text{--}24.9 \text{ kg/m}^2$. The second part was a randomized crossover trial, with obese women ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), 10 non-asthmatic and 10 asthmatic stable asthma. All subjects inhaled technetium 99m Tc-DTPA with 37 MBq (Megabecquerels) activity associated with 0.9% saline. In the first part was used a nebulizer membrane (NM) (Adage, Dance Biopharm, San Francisco, CA) activated by breath (solution volume = 0.2 mL). In the second part was used the same radiopharmaceutical associated with 0.9% saline and bronchodilators (solution volume = 1.5 mL) using NM (Aerogen® Solo, Aerogen Ltd, Galway, Ireland) associated with the gas oxygen or heliox. After inhalation were acquired the scintigraphic images of posterior and anterior chest, face and equipment, with time 300 seconds for each image. To analyze the images were created regions of interest (ROI) for pulmonary and extra pulmonary regions. **Results:** In the first study, a higher deposition radioaerosol upper airways in obese group compared with those of normal weight ($9.54 \pm 3.68\%$ versus $4.94 \pm 1.92\%$, $p=0.002$). Comparing the groups, the horizontal and vertical gradients showed similar distribution pattern, although greater lung deposition occurred in women with normal weight ($61.65 \pm 7.37\%$ versus $46.48 \pm 8.94\%$, $P<0.001$). In the second study, breathing oxygen, the asthmatic group had 5% higher lung deposition compared to non-asthmatics ($p=0.016$), and increased deposition of radioaerosol in the central areas in the right lung (0.90 ± 0.23 versus 0.71 ± 1.13 ; $p<0.05$). Significant differences in lung deposition of radioaerosol between groups with use of heliox, but found significant reduction of radioaerosol in the level of the oropharynx without asthma ($p=0.009$) and increase in expiratory filter were observed ($p=0.023$). In the second part of the study, asthmatic women showed higher total lung deposition and central radioaerosol compared with obese women without asthma. Using

heliox was not observed increased lung deposition radioaerosol in obese women without asthma and asthma. However, heliox decreased deposition radioaerosol oropharyngeal obese women without asthma.

Keywords: Obesity. Aerosol. Scintigraphy. Asthma.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Imagem do excesso de tecido adiposo e a relação com o pescoço, caixa torácica e abdômen de uma mulher obesa.....27
- Figura 2.** Volume estático relacionado ao % predito da Capacidade Pulmonar Total (CPT) em indivíduos de peso normal (PN) e obeso (OB). Observam-se alterações dos volumes pulmonares estáticos no indivíduo obeso com redução considerada da capacidade Residual Funcional (CRF). CI= Capacidade Inspiratória; VR= Volume Residual; VRE= Volume de Reserva Expiratória.....29
- Figura 3.** Ilustração do efeito do excesso de tecido adiposo na Capacidade Residual Funcional.....34
- Figura 4.** A - Nebulizador de membrana (NM) “*vibrating mesh inhaler*” (Adagio: Dance Biopharm, Brisbane, CA), cartucho que contém o gerador de aerossol e o reservatório para adicionar a solução e B – Característica da névoa do aerossol produzido por este tipo de nebulizador..... 52
- Figura 5.** Voluntária realizando a técnica respiratória utilizada no primeiro estudo. A- Fase inspiratória. B- Fase expiratória.....53
- Figura 6.** 1. Ilustração do nebulizador e demais peças do circuito fechado utilizado no estudo: A- Nebulizador de membrana; B- sistema *mesh*; C- boquilha; D- filtro expiratório; E- válvulas unidirecionais; F- tubo “T”; G- bolsa reservatório e H – clipe nasal. 2. Voluntária realizando a técnica de inalação utilizada no estudo.....55
- Figura 7.** Posicionamento das voluntárias durante a aquisição das imagens pela gama câmara: tórax posterior (A) e face (B).....56

*Lista de Figuras do Artigo 1

- Figure 1.** Intergroup comparison of mass radioaerosol deposition in normal and obese subject through the vertical and horizontal gradients expressed as total count (mean± SD). Mann-Whitney Test, * p<0.001.....85

Figura 2.	Scintigraphic images obtained after inhalation with a breath actuated vibrating mesh device in normal weight women (A) and obese women (B).....	86
------------------	---	----

***Lista de Figuras do Artigo 2**

Figure 1.	Aerosol system consist of a mouth piece (A), expiratory filter (B), T piece (C), one way valves (D), vibrating mesh nebulizer (E) and 3L reservoir bag (F). Oxygen and Heliox (80/20) was fed into the reservoir bag at 8 and 14 L/min (respectively) during aerosol administration.....	109
Figure 2.	Chart flow diagram of this study.....	110
Figure 3.	Radioaerosol deposition in pulmonary and extrapulmonary compartments in non-asthmatic and asthmatic obese women after inhaling bronchodilator radioaerosol carried by oxygen expressed as percent of total counts (mean± SD).....	111
Figure 4.	Scintigraphic images obtained after radioaerosol inhalation carried by oxygen in non-asthmatic (A) and asthmatic obese women (B).....	112
Figure 5.	Radioaerosol Penetration Index (C/P ratio) in non-asthmatic and asthmatic group breathing oxygen and heliox.....	113

LISTA DE TABELAS

Artigo 1

- Table 1.** Anthropometric parameters and lung function from each group of the study.....87
- Table 2.** Mass of radioaerosol deposition in pulmonary and extrapulmonary compartments in normal and obese subjects expressed as percent of total counts (mean $\pm$ SD) with no correction for tissue absorption.....88
- Table 3.** Mass of radioaerosol deposition with correction factor as described by Fleming applied in normal and obese subjects expressed as percent of total count (mean $\pm$ SD).....89

Artigo 2

- Table 1.** Anthropometric, clinical and pulmonary function characteristic of non-asthmatic and asthmatic obese women.....114
- Table 2.** Mass of radioaerosol deposition in pulmonary and extrapulmonary compartments in non-asthmatic “versus” asthmatic obese women after radioaerosol inhalation carried by oxygen and heliox expressed as percent of total counts (mean $\pm$ SD).....115

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CC - Circunferência da Cintura

CI - Capacidade Inspiratória

Cm - Centímetros

CQ - Circunferência do Quadril

CP - Circunferência do Pescoço

CPT - Capacidade Pulmonar Total

CRF - Capacidade Residual Funcional

CV - Capacidade Vital

CVL - Capacidade Vital Lenta

CVF - Capacidade Vital Forçada

FR - Frequência Respiratória

GSD - Desvio Geométrico Padrão

He:O₂ - Hélio e Oxigênio

IL - Interlêucina

I:E - Relação Tempo Inspiratório e Expiratório

Ig - Imunoglobulina

IMC - Índice de Massa Corpórea

IPR - Índice de Penetração

Kg - Kilograma

L - Comprimento do Tubo

NM - Nebulizador de Membrana

MDI - Nebulímetros Dosimetrados

MMAD - Diâmetro Aerodinâmico da Massa Mediana

MBq - Megabequerel

μm - Micrómetro

O₂ - Oxigênio

OMS - Organização Mundial de Saúde

ON - Oxído Nítrico

P - Densidade

PDI- Nebulímetros Liofilizados

PFE - Pico de Fluxo Expiratório

RCQ - Relação Cintura-Quadril

Re - Número de *Reynolds*

RR - Risco Relativo

SO₂ - Saturação Periférica de Oxigênio

Th - “*T help*”

FNT α - Fator de Necrose Tumoral alfa

VC - Volume Corrente

VEF₁ - Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo

VEF₂₅₋₇₅ - Volume Expiratório Forçado entre o 25 e 75 segundos

VEF₁/ CVF - Relação do Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo e a Capacidade Vital Forçada

Vigitel - Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas

R - Raio

VR - Volume Residual

VRE - Volume de Reserva Expiratório

^{99m}Tc -DTPA - Ácido dietilentriaminopentaacético marcado com Tecnécio – ^{99m}Tc

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO	20
2 INTRODUÇÃO	21
3 REVISÃO DE LITERATURA	23
3.1 Obesidade	23
3.2 Alterações do Sistema Respiratório na Obesidade	27
3.3 Asma	31
3.4 Fisiopatologia da Asma na Obesidade	33
3.5 Fenótipo Obesidade e Asma	36
3.6 Propriedades Físicas do Aerossol	38
3.7 Heliox	41
3.8 Nebulização Carreada pelo Heliox	44
4 OBJETIVOS	47
4.1 Objetivo Geral	47
4.2 Objetivos Específicos	47
5 MATERIAIS E MÉTODOS	49
5.1 Local e Período do Estudo	49
5.2 Desenho do Estudo	49
5.3 População do Estudo	49
5.3.1 Critérios de Inclusão e Exclusão	49
5.4 Procedimentos para Seleção dos Participantes	50
5.5 Mensuração dos Parâmetros	50

5.5.1 Medidas Antropométricas e Cardiorrespiratórias	50
5.5.2 Avaliação Espirométrica	51
5.5.3 Avaliação da Deposição Pulmonar e Distribuição do Radioaerossol	51
5.5.3.1 Protocolo de Inalação	51
5.5.3.2 Aquisição das Imagens	55
5.5.3.3 Avaliação das Imagens	56
5.6 Cálculo Amostral	57
5.7 Análise Estatística	58
6 RESULTADOS	59
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	60
REFERÊNCIAS	61
APÊNDICES A- Does Aerosol Deposition Change with Obesity in Women?	72
APÊNDICE B - Pulmonary deposition and distribution of radio-aerosol in non-asthmatic and stable asthmatic obese women and the effect of heliox: A randomized crossover trial	90
APÊNDICE C – TCLE	116
APÊNDICE D - FICHA DE AVALIAÇÃO	120
ANEXO - APROVAÇÃO CEP	122

1 APRESENTAÇÃO

Esta Tese de Doutorado foi elaborada de acordo com as normas estabelecidas pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Biologia em Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Sua estrutura compreende oito tópicos.

O primeiro contém a introdução, em que se contextualiza o objeto de estudo.

No segundo, consta da revisão de literatura, estruturada de forma que todos os tópicos relacionados ao tema do estudo sejam contemplados.

O terceiro descreve os objetivos geral e específicos do estudo.

No quarto, são relatados os materiais e métodos utilizados nos estudos que compõe esta Tese.

No quinto são apresentados os resultados da Tese que resultou em dois artigos originais. Artigo 1, intitulado “Does Aerosol Deposition Change with Obesity in Women?”, foi formatado e enviado para publicação no periódico PLOS One. Teve por objetivo avaliar a deposição pulmonar e a distribuição de radioaerossol em mulheres com peso normal e em mulheres obesas saudáveis.

Artigo 2, intitulado “Pulmonary deposition and distribution of radio-aerosol in non-asthmatic and asthmatic stable obese women and the effect of heliox: A randomized crossover trial”, foi formatado e será enviado para publicação no periódico Chest Journal. O estudo teve por objetivo avaliar a deposição pulmonar e a distribuição do radioaerossol em mulheres obesa não asmática e asmática estável e analisar os efeitos do heliox quanto à distribuição e deposição pulmonar de radioaerossol nessa população.

No sexto, formulam-se as considerações finais da Tese.

No sétimo, constam as referências, formatadas de acordo com as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas.

Na oitava parte, contém os apêndices e anexos da Tese.

2 INTRODUÇÃO

A obesidade adquiriu o “*status*” de epidemia devido à sua elevada prevalência mundial (JAMES, 2008), causando impacto negativo na saúde física, mental e social, além de uma variedade de alterações mecânica, metabólica e imunológica no organismo do indivíduo obeso (LARSSON; KARLSSON; SULLIVAN, 2002). Usualmente a obesidade está associada a diferentes comorbidades (BURTON et al., 1985) , como diabetes mellitus, dislipidemia, distúrbios cardiovasculares e doenças pulmonares como a asma (KEARNS et al., 2014; WHO, 2002).

A asma é uma doença multifatorial caracterizada por obstrução variável e inflamação da via aérea, hiperreatividade brônquica e espasmo brônquico da musculatura lisa (STIRLING; CHUNG, 2001). A obesidade é um fator de risco para a asma, com correlação entre o aumento do índice de massa corporal (IMC) e posterior desenvolvimento de asma (AKERMAN; CALCANIS; MADSEN, 2004; JUEL; ULRIK, 2013; BEUTHER; SUTHERLAND, 2007). As pessoas obesas têm 1,5 a 3 vezes mais risco de desenvolver asma que aquelas com peso normal (DIXON et al., 2010). Porém, a patogênese dessa ligação é complexa e ainda não esclarecida. A asma em obesos é mais difícil de tratar efetivamente, tem pior controle, está associada com pior qualidade de vida e consome mais recursos de assistência à saúde que as pessoas não obesas com asma (VORTMANN; EISNER, 2008; PETERS-GOLDEN et al., 2006).

Alguns mecanismos podem favorecer esta relação como a presença de adipocinas pró-inflamatórias na circulação de indivíduos obesos induzindo inflamação nas vias aéreas, e contribuir para a hiperresponsividade brônquica ou asma (SIDELEVA et al., 2012). Outro mecanismo apontado é a pressão que o excesso de tecido adiposo no tórax e abdômen exerce sobre a caixa torácica tendo efeito direto sobre as propriedades mecânicas dos pulmões, podendo modificar a hiperresponsividade das vias aéreas ou aumentar os sintomas clínicos (FARAH; SALOME, 2012).

A aerossolterapia é uma importante via de administração de medicação, e preferencialmente, é a mais utilizada no tratamento da asma, com o objetivo de aliviar ou prevenir os sintomas e as exacerbações da doença. Dentre as vantagens da aerossolterapia podem-se destacar: menor efeito colateral, tempo de atuação rápido e necessidade de menor dosagem da droga para o mesmo efeito em comparação com a via oral ou intravenosa

(NEWMAN; CLARKE, 1983). Essa via de administração de medicação pode ser utilizada tanto em doenças respiratórias para o tratamento local, quanto para o tratamento de outros tipos de doenças e finalidades, com efeito sistêmico, tais como: antibióticos, insulina, vacinas, terapia genética, dentre outras (KHILNANI; BANGA, 2008; LAUBE, 2005).

Entretanto, o sucesso do tratamento é dependente da quantidade de droga que é depositada nos pulmões e da distribuição da medicação em regiões específicas do sistema respiratório (LABIRIS; DOLOVICH, 2003). Vários fatores podem influenciar a deposição dos aerossóis dentro do trato respiratório como: propriedades físicas das partículas, fatores relativos ao paciente, técnica de inalação e características do gás inalado, como densidade e viscosidade (HILLER et al., 1980; DARQUENNE; PRISK, 2004).

O tipo de fluxo presente na via aérea tem papel importante na deposição pulmonar de aerossol, podendo ser laminar, turbulento ou a combinação dos dois. O padrão de fluxo é determinado pelo diâmetro da via aérea, velocidade, densidade e viscosidade do gás inalado. A modificação de um desses componentes pode alterar o padrão do fluxo do gás dentro da via aérea (ANDERSON et al., 1993). A deposição pulmonar de aerossol é maior em situações em que o fluxo é laminar (KIM; KANG, 1997). A obstrução da via aérea, encontrada na asma, diminui a área de secção transversa tornando o fluxo turbulento, consequentemente aumenta a deposição de partículas nessa área por impactação, não permitindo que o aerossol atinja as vias aéreas mais periféricas, diminuindo com isto, a eficácia do tratamento (KIM; KANG, 1997).

Introduzir o heliox que é um gás terapêutico, inerte e de baixa densidade, cujas principais propriedades são diminuir a resistência ao fluxo aéreo e aumentar a ventilação pulmonar, talvez possa contribuir na homogeneização da deposição de aerossol na via aérea de mulheres obesas asmáticas estáveis (ANDERSON et al., 1993).

Não foram encontrados nas bases de dados pesquisadas estudos sobre o impacto do acúmulo de tecido adiposo no tórax, abdômen e pescoço, que restringe a movimentação da caixa torácica e do diafragma, e ainda causa redução do diâmetro interno da orofaringe, resultando no estreitamento da via aérea (PARAMESWARAN; TODD; SOTH, 2006; VEALE; RABEC; LABAAN, 2008; TORRIANI et al., 2014), no padrão de distribuição e deposição de radioaerossol em mulheres obesas. Conhecer o padrão e os efeitos do heliox na

distribuição e deposição de radioaerossol em mulheres obesas não asmáticas e asmáticas pode auxiliar a guiar a prática clínica no tratamento apropriado para essa população.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Obesidade

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que 1,6 bilhões de pessoas em todo o mundo com mais de 15 anos estão acima do peso e destes, 400 milhões são obesos (WHO 2006). No início do século 20, a maioria das populações em que a obesidade tornou-se um problema de saúde pública estava em países desenvolvidos, principalmente nos Estados Unidos e Europa (CABALLERO, 2007). Entretanto nas décadas mais recentes, o que se tem observado é que em economias emergentes como em países latino-americanos a progressão da obesidade é notável (POPKIN, 1998).

A natureza global da epidemia de obesidade foi formalmente reconhecida pela OMS em 1997 (CABALLERO, 2007). Na atualidade, o excesso de peso corporal é amplamente reconhecido como uma das principais ameaças para a saúde na maioria dos países ao redor do mundo (CABALLERO, 2007). Para o enfrentamento desse problema mundial é importante desconstruir a idéia de que a obesidade é uma enfermidade própria dos países desenvolvidos ou de grupos de maior renda.

No Brasil, nas últimas décadas ocorreu uma inversão dos indicadores nutricionais, com declínio substancial da desnutrição e ascensão da obesidade. Fatores como a urbanização e seu impacto nos padrões de alimentação, além do declínio dos níveis de atividade física, contribuíram para a evolução do excesso de peso e, conseqüentemente, para as mudanças dos indicadores nutricionais (PLUMB; BRAWER; BRISBON, 2007). Esse novo panorama, que ocorreu em um intervalo de tempo considerado curto, coloca a obesidade como um problema importante de saúde pública no Brasil (FERREIRA; MAGALHÃES, 2006).

Dados do Ministério da Saúde sobre a obesidade no Brasil, resultado do Inquérito Telefônico Vigitel – Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas (VIGITEL, 2014), que tem periodicidade de nove anos (2006 a 2014), revelaram que dos 4.853 entrevistados, (adultos com mais de 18 anos e residentes nas capitais dos 26 estados e Distrito Federal) 52,5% estão com excesso de peso e que 17,9% estão obesos. Os homens lideram os números, com 56,5%, e as mulheres somam 49,1%. Entretanto, quando se leva em

conta a presença da obesidade ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) a maior porcentagem é das mulheres com 18,2% contra 17,6 dos homens (VIGITEL, 2014).

Em relação à prevalência de excesso de peso e obesidade por escolaridade quanto menor a escolaridade, maior o índice de obesidade. Considerando o percentual de obesos nas capitais brasileiras, Florianópolis é a que apresenta o menor índice de obesidade, com 14% da população. Sendo Campo Grande colocado no outro extremo com 22% (VIGITEL, 2014).

A obesidade é definida como um anormal ou excessivo acúmulo de gordura que pode causar prejuízo a saúde (WHO, 2006), sendo causada por uma combinação de influências genéticas e ambientais, podendo se desenvolver em qualquer faixa etária e acometer ambos os sexos (MUKHOPADHYAY; BHADRA; BOSE, 2005). Entretanto, dados reportados na literatura apontam a incidência da obesidade mais elevada no sexo feminino (MUKHOPADHYAY; BHADRA; BOSE, 2005).

O tecido adiposo é um constituinte normal do corpo humano que tem entre outras funções armazenar energia na forma de gordura para mobilização em resposta às demandas metabólicas. Acreditava-se que os adipócitos, fossem células inertes cuja principal função seria armazenar o excesso de energia sob a forma de triglicérides. Porém, atualmente é delegada ao tecido adiposo a produção de hormônios, peptídeos e moléculas que tem importantes funções no organismo (ENGELI; SHARMA, 2000). Sua localização principal é na pele e no tecido subcutâneo, em indivíduos normais (MUKHOPADHYAY; BHADRA; BOSE, 2005).

O aumento da morbidade e mortalidade associada com a obesidade está ligado às várias condições médicas crônicas, incluindo as doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, hipertensão, dislipidemias, osteoartrite e alguns tipos de câncer (ZAMMIT et al., 2010; CABALLERO, 2007). A obesidade também está fortemente ligada com sintomas e doenças respiratórias, incluindo a Síndrome da Apnéia/Hipopnéia Obstrutiva do Sono, Síndrome de Hipoventilação e asma (ZAMMIT et al., 2010).

Associado a todas essas complicações clínicas, estão às repercussões psicossociais sofridas por essa população. Os indivíduos obesos são estigmatizados e enfrentam múltiplas formas de preconceito e discriminação por causa de seu peso, o que se traduz em desigualdades nos contextos de emprego, cuidados de saúde, instalações e instituições de ensino, e muitas vezes são associados a estereótipos negativos (PUHL; HEUER, 2009). Esse

preconceito contribui para o desenvolvimento de estresse psicológico, problemas de baixa auto-estima, ansiedade e comportamentos não saudáveis (PUHL; HEUER, 2009). Simon et al., 2008 em estudo observaram forte relação entre obesidade e depressão. A prevalência de depressão é duas vezes maior entre as mulheres com IMC igual a 30 Kg/m², e esta forte associação foi vista em diferentes grupos etários, racial e níveis de instrução educacional.

A distribuição do excesso de gordura ocorre normalmente em padrões diferentes entre o gênero feminino e masculino. Nos homens, ocorre o predomínio de massa magra total e mineral óssea, e menor massa gorda, com tendência de ocorrer acúmulo de gordura na parte superior do abdômen, chamada de gordura do tipo central, visceral ou andróide. Enquanto nas mulheres, há maior predomínio de tecido adiposo total, com acúmulo principalmente nas nádegas, quadris e coxas, a chamada gordura do tipo ginecóide ou periférica. Entretanto, os padrões podem não serem respeitados na apresentação entre os diferentes sexos (BAUMGARTNER; HEYNUYIELD; ROCHE, 1995).

Quantificar a distribuição de gordura no corpo não é uma tarefa fácil, visto que, a gordura pode está presente em diferentes espaços como o subcutâneo, entre o tronco e os membros, assim como rodeando os órgãos, designadas gordura visceral e nos tecidos musculares, denominada gordura intramuscular (TCHERNOF; DESPRÉS, 2013). Técnicas de imagem (tomografia computadorizada e ressonância magnética) são os únicos meios de quantificar diretamente o tecido adiposo visceral “*in vivo*”, porém, o elevado custo desses exames torna esses recursos pouco utilizados na prática (TCHERNOF; DESPRÉS, 2013).

Existem questionamentos a respeito da melhor medida para avaliar sobrepeso e obesidade no meio clínico. O mais comumente utilizado para medir adultos, aprovado pela OMS, é o IMC, medida da razão do peso pela altura elevado ao quadrado (WHO, 2006). Indivíduos com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ são considerados obesos, podendo apresentar diferentes graus de obesidade tais como: grau 1 ($IMC = 30 - 34,9 \text{ kg/m}^2$), grau 2 ($IMC = 35 - 39,9 \text{ kg/m}^2$), grau 3 ou obeso mórbido ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$) e grau 4 ou superobeso ($IMC > 50 \text{ kg/m}^2$). Apesar de amplamente utilizada nos estudos, a medida do IMC precisa ser utilizada com cautela, pois, a existência de diferenças na massa muscular entre os sexos, idade, etnia e na distribuição da gordura podem gerar resultado enganoso no que concerne ao grau de obesidade (LAUBE et al., 1986). Além disso, a quantidade de gordura abdominal pode apresentar significativo aumento com pouca variação no IMC.

Outras medidas foram associadas ao IMC, como a medida da circunferência da cintura (CC) e a relação cintura-quadril (RCQ) (circunferência da cintura dividida pela circunferência do quadril) como mensuração adicional de distribuição de gordura corporal (WHO, 2008). Huxley et al., 2010 estudando medidas de obesidade geral, como o IMC, em conjunto com as medidas de adiposidade abdominal, como a CC e RCQ, observaram que estas medidas estão associadas a fatores de risco para doenças cardiovasculares e incidência de eventos cardiovasculares. O risco de diabetes tipo 2 em adultos, também aumenta continuamente com o aumento da obesidade. Há sugestão que a circunferência da cintura ou a relação cintura/quadril são melhores indicadores que o IMC para a diabetes, visto que o acúmulo de gordura na região abdominal prejudica o funcionamento do pâncreas, órgão responsável pela produção de insulina (WHO, 2008).

Apesar do reconhecimento da necessidade de ter pontos de corte específicos por sexo para diferentes populações em relação à CC e a RCQ, a OMS (WHO, 2000) divulga valores relacionando-os ao risco de complicações metabólicas. Os valores de referências são: CC ≥ 94 cm para homens e ≥ 80 cm para mulheres para risco metabólico elevado e CC ≥ 102 cm para homens, CC ≥ 88 cm para mulheres, e RCQ $\geq 0,90$ em homens; RCQ $\geq 0,85$ em mulheres para risco substancialmente elevado para morbidades associadas à obesidade.

A gordura do tipo abdominal está relacionada com pior função pulmonar e com sintomas respiratórios mais acentuados (BUSETTO; SERGI, 2005), podendo apresentar maior impacto negativo no sistema respiratório que a gordura do tipo periférica (BEUTHER; SUTHERLAND, 2007). Além disso, está associada ao aumento na prevalência da Síndrome da Apnéia/Hipopnéia Obstrutiva do Sono e outros distúrbios respiratórios como a asma (BUSETTO; SERGI, 2005; VON BEHREN et al., 2009).

A função pulmonar pode apresentar diferentes respostas de acordo com o padrão da obesidade apresentado pelo indivíduo. Scott et al., 2012 observaram que em mulheres a cada diminuição de 100 gramas de gordura abdominal foi correspondente a um aumento de 20 mL no Volume de Reserva Expiratória (VRE). Em adição, relatou forte correlação inversa entre a CC e a função pulmonar estática e a Capacidade Vital Forçada (CVF) em mulheres. Sutherland et al., 2008 também relataram maior efeito do tecido adiposo na função pulmonar em mulheres comparando com os homens.

O excesso de gordura na parte superior do corpo também tem sido fortemente relacionado com a intolerância à glicose, hiperinsulinemia, diabetes e artrite gotosa. A

circunferência do pescoço (CP) é outro índice de medida de obesidade da parte superior do tórax. Ela apresenta forte associação com os índices convencionais de obesidade como IMC, RCQ, CC e circunferência do quadril (CQ) (BEN-NOUN; SOHAR; LAOR, 2001). A medida de circunferência do pescoço > 43 cm em homens e $> 40,5$ cm em mulheres está associada com o desenvolvimento Síndrome da Apnéia/Hipopnéia Obstrutiva do Sono, sonolência diurna e hipertensão pulmonar (KOPELMAN, 2007). Preis et al., 2010 observaram em estudo, correlação entre CP e os fatores de riscos metabólicos como resistência à insulina, níveis de pressão arterial sistêmica e triglicerídeos.

3.2 Alterações do Sistema Respiratório na Obesidade

A obesidade tem um efeito negativo sobre as propriedades mecânicas dos pulmões, pois o excesso de tecido adiposo abdominal aumenta a pressão intra-abdominal deslocando o diafragma para cima, impondo maior impedância na contração e aplainamento do músculo diafragma, gerando com isto, carga inspiratória adicional e forças restritivas nos pulmões (SHARP; DRUZ; KONDRAGUNTA, 1986). Além disso, o deslocamento do diafragma pode comprimir o parênquima do pulmão, particularmente as regiões basais, alterando a ventilação pulmonar (SALOME; KING; BEREND, 2010). A Figura 1 ilustra o excesso de tecido adiposo em relação ao pescoço, caixa torácica e abdômen de uma mulher obesa através de tomografia.



Figura 1. Imagem de tomografia que ilustra o excesso de tecido adiposo e a relação com o pescoço, caixa torácica e abdômen de uma mulher obesa.

Fonte: <https://www2.rsna.org/timssnet/rsna/media/pr2010/schoepf/JPG/Figure%206.jpg>.

O excesso de gordura sobre regiões como a caixa torácica e o espaço subpleural podem também contribuir para a restrição dos movimentos da caixa torácica e atribuir forças restritivas adicionais sobre os pulmões (SALOME; KING; BEREND, 2010; BRASHIER; SALVI, 2013).

A obesidade ocasiona um padrão da função respiratória de caráter mais restritiva do que obstrutivo, podendo alterar os volumes pulmonares estáticos e dinâmicos (Figura 2). Em relação aos volumes estáticos ocorre redução significativa na Capacidade Residual Funcional (CRF) e no VRE que se tornam mais evidente em indivíduos que apresentam $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$. Em indivíduos muito obesos, o VRE pode se aproximar do volume residual (VR) (DIAZ; FARZAN, 2014). Jones e Nzekwu, 2006 avaliaram a função pulmonar de 373 indivíduos sem doenças pulmonares e relataram que o grande impacto no VRE estava relacionado com o aumento do IMC, e que o VRE foi de 25% do predito em indivíduos com $IMC > 40 \text{ Kg/m}^2$.

Outra manifestação bastante comum é a diminuição da CRF, que é a soma do VRE e do VR. O VR está preservado na obesidade e algumas vezes até aumentado, portanto, a diminuição da CRF se dá pelo decréscimo do VRE (BRASHIER; SALVI, 2013). Sutherland et al., 2008 relataram em estudo que o aumento de peso em 1 kg pode causar redução da CRF de 28 a 30mL em média, porém, essa redução estava primeiramente associada com a gordura torácica e abdominal. A capacidade vital (CV) e a capacidade pulmonar total (CPT) podem estar preservadas ou terem diminuição em menor magnitude na obesidade (BRASHIER; SALVI, 2013).

Diminuição do VRE na obesidade sugere que o volume corrente da respiração ocorra próximo do volume residual em vias aéreas distais, que apresentam alta resistência, como em bronquíolos terminais e respiratórios e ducto alveolar (BRASHIER; SALVI, 2013). Existe relação linear direta entre a CRF e resistência das vias aéreas e relação inversa linear com a condutância das vias aéreas (ZERAH et al., 1993).

Em relação aos volumes pulmonares dinâmicos, o aumento do IMC está associado com a diminuição do Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF_1) e da CVF, e tem dependência com a idade, tipo distribuição do tecido adiposo e severidade da obesidade (CHLIF et al., 2009; AL-BADER, 2008). Segundo Chen et al., 2007, o aumento médio de 1cm na circunferência da cintura está associado a redução de 11mL de VEF_1 e de 13mL da CVF. Entretanto, a relação Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo/Capacidade Vital Forçada (VEF_1/CVF), sinal da presença de obstrução, é normalmente preservada ou elevada (FARAH; SALOME, 2012; SIN; JONES; MAN, 2002) e está diretamente

relacionada com o fechamento das pequenas vias aéreas e resultado do aprisionamento de ar (CHLIF et al., 2009; AL-BADER, 2008).

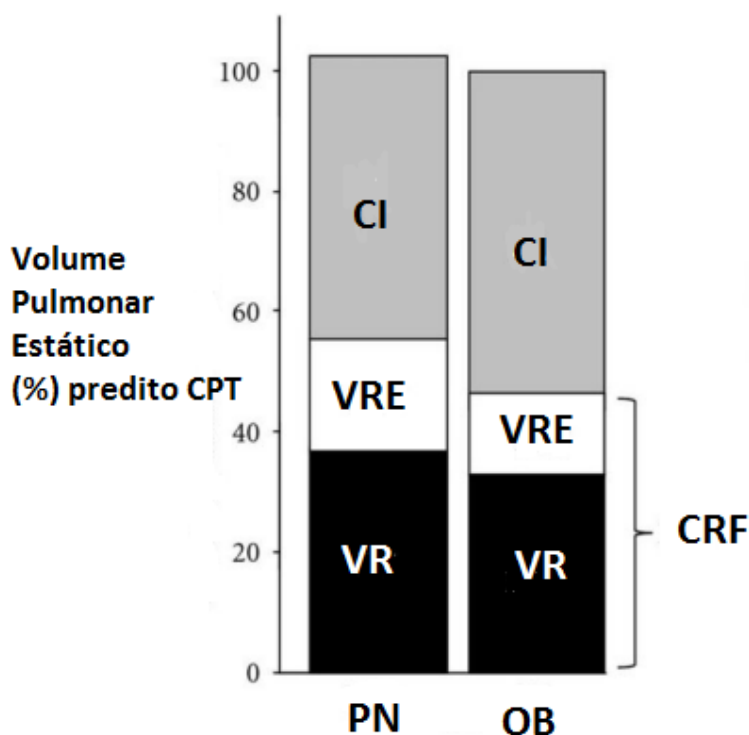


Figura 2. Volume estático relacionado ao % predito da Capacidade Pulmonar Total (CPT) em indivíduos de peso normal (PN) e obeso (OB). Observam-se alterações dos volumes pulmonares estáticos no indivíduo obeso com redução considerada da capacidade Residual Funcional (CRF). CI= Capacidade Inspiratória; VR= Volume Residual; VRE= Volume de Reserva Expiratória.

Fonte: Modificado de Brazzale; Pretto; Schachter, 2015.

Em relação à complacência pulmonar, vários mecanismos são apontados como potenciais causadores da redução dessa medida, tais como: presença de micro atelectasias, causadas pelo fechamento precoce das vias aéreas dependentes; o aumento da tensão superficial alveolar; redução da CRF e o aumento do fluxo sanguíneo pulmonar (SALOME; KING; BEREND, 2010).

Entretanto, não há consenso na literatura em relação à redução ou não da complacência da caixa torácica (NAIMARK; CHERNIACK, 1960; PELOSI et al., 1998; SURATT, 1984). A avaliação da complacência da caixa torácica é difícil, desde que os músculos respiratórios devem estar paralisados e inativos para uma avaliação acurada (PELOSI et al., 1998; SURATT, 1984). Estudos com avaliação de paciente acordado e respirando espontaneamente relatam diminuição da complacência da caixa torácica na

obesidade (NAIMARK; CHERNIACK, 1960). Pelosi et al., 1998 relataram que a proporção que aumenta o IMC, a complacência respiratória total declina exponencialmente, diminuindo em 30% do previsto em casos mais graves.

Entretanto, estudos com pacientes anestesiados e paralisados relataram que a complacência da caixa torácica apresenta valores normais mesmo em indivíduos com obesidade severa (SURATT et al., 1984; HEDENSTIERNA; SANTESSON, 1976). A divergência de resultados encontrados pode refletir diferentes fatores tais como: técnica de avaliação empregada, postura adotada durante a avaliação e tipo da sedação utilizada para a avaliação da complacência (ROBINSON, 2014).

Quanto à resistência respiratória é relatado aumento na obesidade, relacionado principalmente com a diminuição do volume pulmonar, em vez de obstrução de grandes vias aéreas (ZERAH et al., 1993). Entretanto, na resistência específica da via aérea, calculada após o ajuste do volume pulmonar, os resultados encontrados na literatura são com valores normais (ZERAH et al., 1993) ou aumentados (WATSON; PRIDE, 2005), a causa ainda não é totalmente conhecida, porém há especulação que ocorra alteração estrutural na via aérea no obeso.

Outra explicação está relacionada com a contratura do músculo liso, que resulta da interação entre as moléculas de actina e miosina resultante de um estado de ligação ativa entre estas moléculas (WATSON; PRIDE, 2005; LAUZON; BATES; DONOVAN, 2012). Durante a respiração a flutuação entre as forças de inspiração e expiração diminui a ligação entre a cabeça da miosina com a actina causando relaxamento do músculo liso da via aérea (BRASHIER; SALVI, 2013). A alteração do volume corrente muitas vezes encontrado na obesidade pode alterar o estado de ligação entre as moléculas de miosina e actina, que pode resultar em estreitamento das vias aéreas e aumentar a resistência (BRASHIER; SALVI, 2013).

Indivíduos com obesidade de médio ou moderado grau, em repouso, apresentam alguns parâmetros como o volume corrente (VC), a frequência e a magnitude dos suspiros regulares e as inspirações profundas, frequentemente dentro do intervalo de normalidade (TORCHIO et al., 2009; KIM; SUTHERLAND; GELFAND, 2014). Enquanto, na obesidade acentuada o VC está reduzido com respirações rápidas e superficiais (SAMPSON; GRASSINO, 1983). Esse quadro enfatiza que em indivíduos com maior grau de obesidade, a

redução do calibre da via aérea encontrado pode ser reflexo da diminuição do volume pulmonar, mais que da verdadeira obstrução da via aérea (DIAZ; FARZAN, 2014).

Estudos fisiológicos usando teste de respiração única ou múltipla sugerem que a heterogeneidade de ventilação é praticamente normal, mesmo na obesidade extrema. No entanto, os estudos utilizando técnicas de imagem revelam anormalidades da ventilação regional de alguns indivíduos obesos. Comparando a ventilação pulmonar regional na posição vertical, indivíduos considerados de peso normal, apresentam a distribuição da ventilação regional maior na parte inferior do pulmão, ou seja, área dependente e com diminuição na direção das zonas superiores. Em indivíduos obesos, esta distribuição pode ser invertida (HOLLEY et al., 1967; HUREWITZ; SUSSKIND; HAROLD, 1985).

Holley et al., 1967 relataram que em indivíduos obesos com redução importante do VRE (< 20% do previsto), a ventilação foi preferencialmente distribuída para as zonas superiores dos pulmões (independentes), reduzindo a ventilação nas zonas inferiores (dependentes).

3.3 Asma

A asma está entre as doenças crônicas mais comuns em todo o mundo, afetando cerca de 300 milhões de pessoas (ANANDAN et al., 2010). A prevalência da asma aumentou nas últimas décadas, fazendo com que alguns autores refiram-se ao termo "epidemia de asma" (EDER; EGE; VON MUTIUS, 2006). Embora este aumento tenha se estabilizado em vários países ocidentais (EDER; EGE; VON MUTIUS, 2006), observa-se um aumento acentuado nos países em desenvolvimento, nos quais a prevalência anteriormente era considerada baixa (BEASLEY et al., 2000).

Como a asma não pode ser considerada uma doença com características únicas, diante da sua heterogeneidade de apresentação, tentativas recentes de facilitar sua categorização têm dividido a asma em vários fenótipos e subgrupos (WENZEL, 2012). Fenótipo é um termo usado para definir as características observáveis de um organismo resultantes da interação entre a sua composição genética e do ambiente (DIAZ; FARZAN, 2014).

A subdivisão da asma em diferentes fenótipos baseia-se nos gatilhos que desencadeiam o ataque da asma, no curso da doença e no prognóstico. Os fenótipos que foram descritos na literatura são os que estão associados com exposições ambientais (agentes

ocupacionais, fumaça de cigarro, poluição do ar, ar frio e seco); os que estão associados com sintomas específicos ou características clínicas (tosse, obesidade, início adulto da doença); e os fenótipos da asma baseados em biomarcadores (HEKKING; BEL, 2014).

A asma é considerada uma doença multifatorial caracterizada por obstrução variável da via aérea, frequentemente reversível espontaneamente ou com tratamento, inflamação da via aérea, hiperreatividade brônquica que pode ser desencadeada por vários tipos de estímulos e espasmo brônquico da musculatura lisa (STIRLING; CHUNG, 2000).

A inflamação crônica das vias aéreas presente na asma tem características especiais com infiltração eosinofílica, degranulação de mastócitos, lesão epitelial e intersticial das paredes das vias aéreas e ativação de linfócitos Th2 (T help), os quais produzem citocinas, como as interleucinas (IL) IL-4, IL-5, IL-13, dentre outras. Uma vez que a asma foi estabelecida, o processo de remodelação das vias respiratórias começa, resultando em hiperplasia de células caliciformes, espessamento reticular da membrana basal e hipertrofia do músculo liso (PYNNE; THORNTON; DAVIES, 2012).

A obstrução das vias aéreas na asma é resultado de fatores como a contração do músculo liso e edema das vias aéreas (decorrente da hipertrofia do músculo liso e hiperplasia), infiltração de células inflamatórias, presença de células caliciformes e hiperplasia das glândulas mucosas, hipersecreção de muco, deposição de proteínas de colágeno e descamação epitelial (SELLERS, 2012).

Os sintomas mais comuns são dispnéia, tosse, aperto no peito e chiado, com variação entre os pacientes e entre as exacerbações. Os sinais podem apresentar-se isoladamente ou combinados (DENNIS; SOLARTE; RODRIGO, 2010; PATADIA; MURRILL; COREY, 2014). Os pacientes gravemente obstruídos podem ter ausculta pulmonar silenciosa se a ventilação alveolar e fluxo de ar forem insuficientes (PATADIA; MURRILL; COREY, 2014). A tosse pode variar de não produtiva a produção de secreção mucóide em grande quantidade (MARIK; VARON; FROMM et al., 2002).

A mecânica e os volumes pulmonares são alterados na asma. Em virtude da obstrução do fluxo de ar, ocorre o fechamento prematuro das vias aéreas inferiores levando ao aumento da CRF. Com isto, a atividade dos músculos inspiratórios persiste ativa ao longo da expiração, tentando resistir ao fechamento precoce dessas vias (WERNER, 2001).

A obstrução brônquica pode ser avaliada através da realização da espirometria pré e pós-bronquiodilatadora. A melhora do FEV₁ e / ou CVF superior a 12% ou 200 mL é considerada uma resposta significativa ao bronquiodilatador (ABRAMSON et al., 2014).

A asma afeta todas as idades, sendo a doença crônica mais comum na infância, adolescência e na idade adulta. Apresenta características diferentes quando seu início acontece na vida adulta, sendo frequentemente não atópica, grave e apresenta taxa de remissão inferior (SEMBAJWE et al., 2010). A prevalência de asma diagnóstica, avaliada em 64 países, foi maior que 10% no Brasil (AKDIS; AGACHE, 2013).

A obesidade e a asma estão associadas com algumas comorbidades comuns, como Síndrome Obstrutiva da Apnéia/Hipopnéia do Sono, doença do refluxo gastroesofágico e depressão, que podem contribuir para o fenótipo obesidade-asma (LEDFOORD; LOCKEY, 2013). Várias dessas comorbidades têm sido sugeridas como fatores de risco independentes para a piora das manifestações da asma.

3.4 Fisiopatologia da Asma na Obesidade

Existem vários mecanismos que são relatados como causadores da interação existente entre obesidade e asma, porém estes são complexos e ainda indefinidos. Algumas hipóteses são estudadas e estão relacionadas com os efeitos mecânicos ou fisiológicos sobre a função pulmonar e as vias aéreas, assim como as alterações na resposta imunológica e os efeitos metabólicos. A combinação destas alterações provavelmente contribui para as características fenotípicas da asma no obeso (BAFFI; WINNICA, HOLGUIN, 2015).

A compressão decorrente do excesso de tecido adiposo sobre a caixa torácica e o abdômen provoca diminuição da capacidade funcional e respiração a baixos volumes pulmonares (BAFFI; WINNICA, HOLGUIN, 2015) (Figura 3). Uma hipótese sugere que, as forças de retração do parênquima pulmonar nas vias aéreas reduzem a carga do músculo liso das vias aéreas, ou seja, ocorre o aumento da ligação das moléculas de actina e miosina (FREDBERG, 2000; RICCIARDOLO et al., 2004), tornando a musculatura lisa nas vias aéreas mais resistentes ao estiramento e por consequência tendendo a reduzir o calibre da via aérea (FREDBERG, 2000).

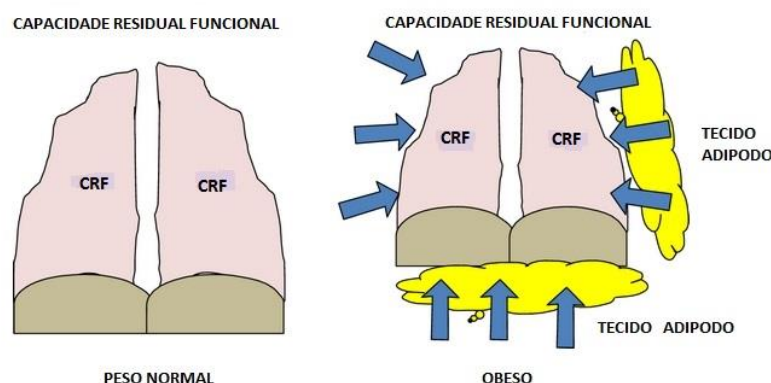


Figura 3. Ilustração do efeito do excesso de tecido adiposo e sua relação com a Capacidade Residual Funcional (CRF).

Fonte: modificado de <http://www.hindawi.com/journals/ja/2013/198068/fig1/>.

Outras possibilidades também estão sendo estudadas como a relação à função metabólica dos mediadores produzidos pelo excesso de tecido adiposo presente nos indivíduos obesos. O tecido adiposo é um órgão endócrino ativo que elabora citocinas e hormônios que regulam o metabolismo e a resposta imune. Em indivíduos de peso considerado normal o tecido adiposo secreta baixos níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-8, TNF- α - fator de necrose tumoral), adipocinas como a leptina e produz elevados níveis de adiponectina anti-inflamatória (ALI; ULRIK 2013). No estado obeso, o tecido adiposo hipertrofia e é infiltrado por macrófagos, que juntos produzem aumento nas citocinas e adipocinas pró-inflamatórias, e diminui a adiponectina. Esta hipótese especula se o estado pró-inflamatório pode aumentar a produção da inflamação das vias respiratórias na asma de indivíduos obesos (SIDELEVA et al., 2012). Entretanto, atualmente, não existem dados precisos para apoiar ou refutar a hipótese da função da leptina ou da adiponectina na asma em indivíduos obesos (KIM; SUTHERLAND; GELFAND, 2014).

Em relação à resposta imune é observada a diminuição de eosinófilos na via aérea (TELENGA et al., 2012), porém há aumento de eosinófilos no espaço submucoso em obesos quando comparados com indivíduos com sobrepeso e peso normal com asma (DESAI et al., 2013). Esta diferença pode afetar a atividade da doença e a resposta ao tratamento. Em

contraste, ocorre aumento de neutrófilos na via aérea (TELENGA et al., 2012). Scott et al., 2011 observaram interação entre IMC e neutrófilos no escarro de mulheres asmáticas.

Os eosinófilos sofrem influencia da leptina, que age ativando-os diretamente e atrasando a apoptose espontânea de eosinófilos maduros, através dos receptores de superfície expressas. Portanto, a leptina pode servir como um importante fator de sobrevivência de eosinófilos através da atividade anti-apoptótica (CONUS; BRUNO; SIMON, 2005).

A leptina também atua aumentando a produção de citocinas Th1 (IL-2, interferon- γ e TNF- α), e diminuindo a citocina Th2 (IL-2, IL-5 e IL-10), citocinas responsáveis pela inflamação na asma (BAFFI; WINNICA; HOLGUIN, 2015). Se a leptina é um dos responsáveis pelo desencadeamento da asma, provavelmente na obesidade deve haver outro caminho não relacionado com a citocina Th2 (BAFFI; WINNICA; HOLGUIN, 2015; ALI; ULRIK, 2013; RASTOGI et al., 2012).

A associação entre obesidade e asma também é relatada em relação à mudança no metabolismo do óxido nítrico (ON), considerando que as duas doenças crônicas são caracterizadas por um elevado estresse oxidativo. Entretanto, não se sabe se esta mudança é sinergicamente aumentada pelas duas doenças (BAFFI; WINNICA; HOLGUIN, 2015; ALI; ULRIK, 2013). Existe uma associação linear inversa entre ON exalado e o aumento do IMC, que pode ser secundário ao desequilíbrio entre a L-arginina, que é precursor do ON e do substrato que induz a síntese do óxido nítrico (ONs), e a assimetria com o dimethyl arginina, que é o inibidor endógeno de todas as enzimas que produz o ON (HOLGUIN et al., 2013). O fato de ter menor biodisponibilidade de ON nas vias aéreas inferiores pode comprometer o grau de dilatação fisiológica brônquica, levando ao aumento de sintomas respiratórios (RICCIARDOLO et al., 2004).

A obesidade talvez acelere a remodelação da via aérea provocada pelas exacerbações da asma. Aaron et al., 2004 observaram que mulheres obesas asmáticas após redução do peso melhoram a função pulmonar, mas não alteraram a responsividade da via aérea. Esses resultados são consistentes com a ideia que a obesidade pode contribuir para a remodelação da via aérea na asma. Sairava et al., 2011 estudando ratos com obesidade induzida por dieta e asma alérgica crônica, observaram que a obesidade provocou aumento na remodelação na via aérea e no parênquima pulmonar.

3.5 Fenótipo Obesidade e Asma

A asma e a obesidade são duas doenças crônicas que estão relacionadas a uma epidemia global, cuja prevalência é elevada. Mudanças no estilo de vida como dieta, atividade física e exposição precoce a estímulos com susceptibilidade genética são fatores importantes que podem contribuir para o aumento da prevalência de ambas as condições (RASMUSSENA; HANCOX, 2014).

Os mecanismos subjacentes à associação da obesidade com a asma permanecem desconhecidos, mas é provável que esta associação possa estar relacionada com fatores comuns etiológicos como, a disposição genética e as condições intra-uterinas, os fatores predisponentes como atividade física e dieta, as alterações na mecânica do sistema respiratório, as comorbidades como refluxo gastro-esofágico, a inflamação sistêmica crônica, os fatores endócrinos (adipocinas e hormônios reprodutivos), Síndrome Metabólica e a resistência à insulina (SIVAPALAN; DIAMANT; ULRIK, 2015).

Em estudo longitudinal por um período de 25 anos, observou-se que a incidência de asma foi associada com obesidade em mulheres e o IMC foi o melhor preditor de asma quando comparado a Síndrome Metabólica (ASSAD et al., 2013).

Uma meta análise incluindo mais de 300.000 indivíduos relatou aumento em 50% no risco de desenvolver asma se o paciente fosse obeso ou com sobrepeso. Entre os indivíduos com excesso de peso, a razão de chances de desenvolver asma foi de 1,32, enquanto para indivíduos obesos foi de 1,92, mostrando uma relação dose-resposta entre o IMC e o risco de desenvolver asma (BEUTHER; SUTHERLAND, 2007).

No estudo de coorte realizado por Stanley et al., 2005 ao avaliar a relação entre o IMC e a asma, encontraram que o aumento do IMC estava associado à asma concomitante. Entretanto, nem o IMC, nem o ganho de peso foram fatores de risco para o desenvolvimento de asma ao longo do período de observação que foi em média de 10 anos.

O fenótipo de obesidade é cada vez mais predominante na asma grave, sendo caracterizado pela ausência de inflamação eosinofílica, predominante no sexo feminino e ter início tardio (PATADIA; MURRILL; COREY, 2014). A fisiopatologia desse fenótipo é atualmente desconhecida, embora vários mecanismos tenham sido sugeridos.

Como a obesidade é considerada um estado crônico pró-inflamatório que afeta os sinais celulares e moleculares do sistema imune, a presença na circulação de adipocinas pode induzir ou aumentar a inflamação da via aérea, contribuindo para a hiperreatividade brônquica e a asma. Além disso, a pressão do excesso de tecido adiposo na caixa torácica e no abdômen tem efeito direto sobre a mecânica pulmonar (FARAH; SALOME, 2012).

O aparecimento da asma em diferentes fases de vida, precoce ou tardia, pode alterar as características clínicas da sua apresentação. Na fase precoce, ou seja, em indivíduos menores de 12 anos, a asma é de natureza tópica, com elevados níveis de imunoglobulina E (IgE). Apresenta diminuição grave da função pulmonar, maior obstrução da via aérea, hiperresponsividade significativa das vias aéreas, maior reversibilidade do VEF₁ após broncodilatador e pobre controle dos sintomas. A inflamação das vias respiratórias é dominada por infiltração de eosinófilos e níveis elevados de óxido nítrico no exalado (HOLGUIN et al., 2011).

Em contraste, pacientes obesos com asma de início tardio são predominantemente do sexo feminino e sem atopia. A função pulmonar mostra obstrução mínima das vias aéreas e menor hiperreatividade, com melhor controle da asma e escores de sintomas mais baixos em comparação aos asmáticos de início precoce. Este fenótipo tem baixo perfil Th2, predominante infiltração de neutrófilos, baixo IgE e reduzida infiltração de eosinófilos (RASMUSSENA; HANCOX, 2014).

Peters et al., 2011, em um estudo randomizado e controlado envolvendo 902 pacientes (473 crianças e 429 adultos) avaliaram a associação entre IMC, severidade da asma, a utilização de serviços de saúde e a qualidade de vida. Concluíram que adultos obesos com asma têm relação inversa com CVF e que valores elevados de IMC estavam associados com redução da qualidade de vida. Entretanto, não houve associação entre obesidade e severidade da asma ou com a utilização de serviços de saúde, tanto em adultos quanto em crianças.

Estudos epidemiológicos têm sugerido maior relação entre obesidade e asma em mulheres (CHEN et al., 2002; ROMIEU et al., 2003), embora este não seja um achado universal. O dimorfismo sexual, em relação à composição corporal, pode em parte explicar essa relação, considerando que as mulheres têm maior gordura subcutânea e os homens têm maior gordura visceral (WOODS; GOTOH; CLEGG, 2003), resultando em diferentes padrões de inflamação. Isto pode ser exemplificado pela leptina, a qual é produzida essencialmente

pelos adipócitos presentes principalmente no tecido adiposo subcutâneo, gerando um padrão feminino específico de acúmulo de gordura (KIM; SUTHERLAND; GELFAND, 2014). Enquanto que, a adiponectina tem como maior fonte o tecido adiposo visceral, encontrado no padrão masculino de acúmulo de gordura (KIM; SUTHERLAND; GELFAND 2014). De acordo com dados reportados na literatura, nos homens os ácidos graxos saturados e monossaturados foram relatados como importantes preditores de inflamação neutrófila da via aérea (SCOTT et al., 2011).

Os hormônios sexuais femininos também podem influenciar na relação entre a asma e a obesidade, visto que, a obesidade pode reduzir a progesterona, diminuindo a função do receptor β_2 , podendo reduzir o relaxamento da musculatura lisa dos brônquios e piorar o controle da asma (ALI; ULRİK, 2013). Desta forma, a perda de peso aumenta a progesterona e a densidade dos receptores adrenérgicos, melhorando a função pulmonar em mulheres obesas com asma (SHARMA et al., 2008).

3.6 Propriedades Físicas do Aerossol

O uso terapêutico dos aerossóis está sujeito às leis da cinética do aerossol. As principais leis que regem a deposição das partículas no trato respiratório são a impactação inercial, a sedimentação gravitacional e a difusão browniana (STUART, 1973).

A impactação inercial influencia as partículas maiores e tem maior repercussão nos locais onde ocorrem mudanças de direção do fluxo de ar, como na boca, faringe e nas grandes vias aéreas condutoras do pulmão de até 2 microns (μm) de diâmetro, onde a área de secção transversal é pequena e o fluxo é elevado (NEWMAN; CLARKE, 1983).

Enquanto que, a sedimentação por gravidade é tempo dependente e sofrerá influência do tamanho do aerossol, da velocidade terminal e da frequência respiratória (HEYDER et al., 1986). A sedimentação é o processo em que as partículas capazes de penetrar nas pequenas vias aéreas e alvéolos ($<2 \mu\text{m}$ de diâmetro) são depositadas sob o efeito da gravidade. As partículas de aerossol irão alcançar as regiões periféricas pulmonares com baixa velocidade terminal. A velocidade terminal do aerossol é afetada pela viscosidade do gás e não pela densidade, uma vez que nesta região o número de Reynolds é muito baixo (CORCORAN; GAMARD, 2004). As regiões periféricas são caracterizadas pelo aumento rápido da área de secção transversa que causa baixo fluxo. Esta combinação de partículas pequenas com baixos fluxos permite tempo para que ocorra a sedimentação (NEWMAN; CLARKE, 1983).

A difusão Browniana é um mecanismo muito importante de deposição de aerossol, mas apenas para partículas de tamanho muito pequeno ($<0,5\mu\text{m}$ de diâmetro), visto que depende do diâmetro geométrico das partículas e do tempo de permanência das partículas nas vias aéreas (NEWMAN et al., 1982). A eficácia da deposição de partículas por difusão aumenta com a diminuição do tamanho da partícula, entretanto a probabilidade de deposição por sedimentação gravitacional reduz com a diminuição das partículas, consequentemente afeta a deposição por difusão browniana (YU; DIU, 1983).

Somando-se a isso, outros fatores também influenciam a deposição de aerossóis dentro do trato respiratório. Estes podem ser divididos em: propriedades físicas das partículas, fatores relativos ao paciente, fatores relacionados aos dispositivos, aqueles relacionados à técnica de inalação e as características do fluxo de gás inalado (HILLER et al., 1980).

Quanto às propriedades físicas das partículas o tamanho da partícula é um parâmetro crítico, entretanto não é o único. Características como formato, densidade e se as partículas são higroscópicas ou hidrofílicas e se transportam uma carga elétrica, têm que ser levados em consideração (KHILNANI; BANGA, 2008).

Na utilização de aerossolterapia, partículas com tamanho aproximado de $1-10\mu\text{m}$, irão sofrer influência das propriedades físicas da impactação inercial e a da sedimentação (NEWMAN, 1985). Dependendo do tamanho da partícula, a deposição ocorrerá em regiões diferentes do pulmão, partículas $<1\mu\text{m}$ são suscetíveis a serem depositadas em vias aéreas inferiores e alvéolos ou exaladas, partículas $1-5\mu\text{m}$ são depositadas em vias aéreas maiores ou em vias condutoras, enquanto que $>5\mu\text{m}$ provavelmente são depositadas na orofaringe (STUART, 1973; NEWMAN, 1985). Partículas $<5\mu\text{m}$ de diâmetro são definidas arbitrariamente como dentro da faixa de partículas respiráveis para a terapia de aerossol, embora mesmo partículas com este tamanho possam ser depositadas na orofaringe ou serem expelidas (NEWMAN, 1985).

Em relação aos fatores inerentes ao paciente, a variabilidade da deposição entre sujeitos é causada principalmente pela diferença de dimensões das vias aéreas (YU; NICOLAIDES; SOONG, 1979). A presença de obstrução da via aérea é o maior determinante da deposição de partículas (KIM; KANG, 1997).

No tocante à técnica de inalação fatores como: taxa de fluxo inspiratório, padrão de fluxo respiratório, frequência respiratória, volume de inalação, relação tempo inspiratório e

expiratório (I:E) e pausa inspiratória, são parâmetros importantes que influenciam a localização da deposição das partículas (HILLER et al., 1980).

Outros fatores importantes que não podem ser negligenciados são o fluxo, a densidade e a viscosidade do gás inalado (MCGARVEY; POLLACK, 2008). O fluxo de um gás pode ser laminar, turbulento ou a combinação dos dois tipos (GAINNIER; JOREL, 2006). O padrão de um fluxo de gás é determinado pelo número de Reynolds (Re), o qual é calculado pela fórmula: $Re = \rho v D / \mu$, onde ρ = densidade, v = velocidade do gás, D = diâmetro da via aérea e μ = viscosidade do gás (NEWMAN et al., 1982; MADISON; IRWIN, 1995). É considerado fluxo turbulento valores de Re acima 2000 (NEWMAN et al., 1982). Na periferia pulmonar, onde a velocidade do gás é baixa e a área de secção transversa é elevada, o fluxo tende a ser laminar. Enquanto na via aérea central, que apresenta área de secção transversa pequena e velocidade elevada do gás, o fluxo é turbulento (MCGARVEY; POLLACK, 2008).

Nas vias aéreas distais, o fluxo gasoso segue a lei de Hagen-Poiseuille, lei que afirma que as taxas de fluxo de fluidos (Q) através de um tubo reto são inversamente proporcionais a viscosidade do gás (μ) e ao comprimento do tubo (L), e diretamente proporcional ao gradiente de pressão (P) e a quarta potência do raio (r), $Q = P \pi r^4 / 8 \mu L$, onde Q= fluxo de fluidos, P= gradiente de pressão, π = constante matemática (aproximadamente 3,1416), r= raio do tubo, μ = viscosidade do gás e L= comprimento do tubo (HESS et al., 2006).

A densidade e a viscosidade são as duas propriedades que estão relacionadas com o fluido de um gás. A densidade de uma substância é a massa por uma unidade de volume e a viscosidade de um gás é a propriedade interna do fluido. Assim, um gás com alta viscosidade apresenta resistência elevada ao fluxo (HESS et al., 2006).

Na via aérea central, onde o fluxo é turbulento, a lei da taxa de fluxo do fluido (Q) aplicada é a: $Q = k (\Delta P / \rho)^{1/2}$, onde ΔP = gradiente de pressão, k= constante e ρ = densidade do gás. Na condição de obstrução brônquica em que o fluxo é turbulento, a menor densidade encontrada no gás heliox pode ser benéfica em tornar o fluxo laminar e diminuir a pressão, necessária para geração do fluxo na via aérea (HO et al., 2002).

É importante observar que apesar das pequenas vias aéreas terem número de Reynolds reduzido, o que levaria a um fluxo laminar, na asma aguda este é o local frequentemente acometido, possivelmente neste local o fluxo não seja dependente da densidade (MADISON;

IRWIN, 1995). Entretanto, a turbulência está presente nas bifurcações e nas regiões com broncoconstrição, inflamação e secreção (MADISON; IRWIN, 1995).

Não foi encontrado nas bases de dados pesquisadas se o IMC ou o excesso de tecido adiposo, em áreas como pescoço, tórax e abdômen, exercem influência na deposição do aerossol nas vias aéreas e nos pulmões e como é o padrão de deposição e distribuição das partículas inaladas.

3.7 Heliox

O hélio é um gás inerte, sem odor e sabor, não tóxico, que não apresenta propriedades broncodilatadora ou anti-inflamatória. Faz parte da série de gases nobres da tabela periódica, com o número atômico de 2 e um peso molecular de 4g/mol, sendo o elemento mais abundante no universo, porém é relativamente raro na Terra (HESS et al., 2006; FINK, 2006).

O heliox é formado da mistura de dois gases o hélio e o oxigênio (He:O₂), usado para fins terapêuticos, a mistura pode ser constituída por diferentes concentrações de hélio e oxigênio que variam de 65:35 a 80:20. A composição clínica mais utilizada é 80% de hélio e 20% de oxigênio, apresentando baixa densidade de 0,4 (kg/m³), ou seja, 33% da densidade do ar que é de 1,20 (kg/m³), e viscosidade de 198 µP, ou seja, 8% maior que o ar (183µP) (CORCORAN; GAMARD, 2004), medidas em condições atmosféricas.

Na década de 1930, Barach começou a realizar experimentos, inicialmente com ratos seguidos para investigações clínicas, notando alívio na dispnéia e melhora significativa na ventilação após o uso de heliox em pacientes com asma grave e obstrução das vias aéreas superiores (MCGARVEY; POLLACK, 2008; BARACH, 1935). Após um intervalo de aproximadamente 43 anos, retornou na clínica médica o interesse do heliox para fins terapêuticos. Desde então, uma variedade de benefícios são atribuídos ao uso do heliox, tais como: aumento do volume corrente (VC), melhora da homogeneidade na distribuição da ventilação, aumento da eliminação do CO₂ e melhora da entrega de aerossol (GAINNIER; FOREL, 2006).

Várias são as aplicações clínicas utilizando heliox como: na obstrução da via aérea (PETERSON; PRISK; DARQUENNE, 2008), no teste de função pulmonar (BAG et al., 2002), na presença de estridor pós-extubação (MYRES, 2006), na bronquiolite (LIET et al., 2010), na exacerbação da doença obstrutiva pulmonar crônica (JABER et al., 2000), na

exacerbação da asma (SHIUE; GLUCK, 1989) e como veículo carreador de broncodilatadores via aerosolterapia (HESS et al., 2006; KRESS et al., 2002).

Com relação às propriedades físicas do heliox, as mais importantes são a diminuição da resistência ao fluxo de gás e o aumento da ventilação. Os fundamentos são devido à baixa densidade do heliox, que diminui o gradiente de pressão necessária para alcançar um determinado nível de fluxo (GAINNIER; FOREL, 2006), com diminuição do número de Reynolds, e a conversão de fluxo turbulento para fluxo laminar (MADISON; IRWIN, 1995). A baixa densidade do hélio pode exercer potenciais benefícios no que diz respeito à dinâmica dos fluidos nas vias aéreas.

A frequência respiratória (FR) aumentada associada ao heliox pode provocar menor tempo de sedimentação das partículas na periferia pulmonar. No entanto, como o heliox provoca menor resistência das vias aéreas superiores (GAINNIER; FOREL, 2006), o fluxo se torna mais predisposto a conduzir o aerossol à periferia pulmonar. Quanto ao maior VC associado ao uso do heliox, este possivelmente conterá maior quantidade de aerossol em um pulmão mais expandido (CORCORAN; GAMARD, 2004).

O gás heliox associado à nebulização com a finalidade de otimizar a deposição de partículas aerossolizadas nas vias aéreas mais periféricas tem sido reportados em alguns estudos. Alguns relatam efeitos positivos (BAG et al., 2002; BANDI et al., 2005; DORFMAN et al., 2000) e outros, resultados indiferentes aos benefícios postulados ao heliox (DORFMAN et al., 2000; ROSE; PANACEK; MILLER, 2002). Há controvérsia também sobre o benefício do uso do heliox na asma. Provavelmente a diferença de resultados se dê pela diferença na metodologia empregada, no que diz respeito à gravidade da doença, estado de agudização ou não da doença, técnica de administração do aerossol e na duração da terapia (REUBEN; HARRIS, 2004).

Quanto aos benefícios é relatado que a administração do fármaco carreado pelo heliox apresenta maior eficiência, quando comparado ao ar ou oxigênio resultando em uma deposição mais homogênea dos fármacos, proporcionando um maior aproveitamento terapêutico do aerossol e melhora clínica da obstrução das vias aéreas (FINK, 2006). Anderson et al., 1993, observaram os benefícios do heliox em pacientes asmáticos no tocante a deposição pulmonar através de cintilografia e relataram que a deposição de partículas com

3,6 μm de diâmetro na região distal dos pulmões foi mais efetiva quando utilizado o heliox em comparação ao oxigênio.

Bag et al., 2002 num estudo prospectivo *crossover* e randomizado envolvendo 31 asmáticos clinicamente estáveis comparou a utilização de heliox 80/20 com ar ambiente associado a nebulização com salbuterol. Esses autores relataram aumento na VEF₁, na CVF, no PFE e no Volume Expiratório Forçado no tempo 25 entre 75 segundos (VEF₂₅₋₇₅) com o uso do heliox.

O estudo prospectivo e randomizado de Bandi et al., 2005 em indivíduos com asma estável, comparou o padrão de deposição de radioaerossol carregado por heliox e ar. Os autores observaram que o emprego do heliox resultou em um padrão de deposição do radioaerossol mais uniforme e periférico. Este padrão de deposição pode ser importante em indivíduos asmáticos, considerando que a obstrução brônquica presente durante uma crise asmática pode reter o aerossol na via aérea central, comprometendo com isto, a eficácia do tratamento (LAUBE et al., 1986).

Em um estudo realizado envolvendo indivíduos com exacerbação aguda da asma, os participantes foram randomizados para receber um dos quatro tratamentos: 1-nebulização com broncodilatador carregada com oxigênio, 2- nebulização com broncodilatador carregada com oxigênio e inclinação anterior do tórax, 3-nebulização com broncodilatador carregada com heliox e 4 - nebulização com broncodilatador carregada com heliox e inclinação anterior do tórax. Os autores observaram que, o grupo inclinação anterior do tórax e heliox obteve maior PFE que os outros grupos, e maior incremento no VEF₁ quando comparado aos grupos oxigênio e heliox (BRANDÃO et al., 2011).

O estudo de Dorfman et al., 2000 avaliou 39 pacientes, administrando salbuterol e brometo de ipratropium via nebulização com heliox 80/20 ou oxigênio conectado ao circuito. Eles não encontraram diferença no PFE entre os grupos, além de observar maior índice de admissão hospitalar no grupo que utilizou o heliox comparado ao grupo controle, no qual não foi observada admissão hospitalar.

No estudo randomizado e duplo-cego de Rose et al., 2002 com pacientes que apresentavam exacerbação aguda de asma, foram alocados para receberem broncodilatadores via nebulização contínua utilizando heliox (70:30) ou oxigênio a 30%. Foi observado que os dois grupos envolvidos no estudo, indiferente ao tipo de gás utilizado, apresentaram taxas

semelhantes de melhora no VEF₁, no PFE, na saturação periférica de oxigênio (SpO₂) e na FR. Apenas na escala de dispnéia de Borg (escala subjetiva do esforço), os resultados foram favoráveis a utilização do heliox.

Alguns estudos mencionam que talvez os benefícios do uso do heliox estejam presentes, ou seja, mais pronunciados em indivíduos com obstrução brônquica grave. Em um estudo com pacientes em crise aguda de asma, respirando espontaneamente com heliox, foi observado que o heliox pode ser mais efetivo que o oxigênio/ar ambiente em carrear partículas inaladas de medicação broncodilatadora na via aérea distal, particularmente nos pacientes com maior gravidade da asma (RODRIGO et al., 2006). A revisão sistemática de Ho et al., 2003 também relatou que na asma aguda os maiores benefícios da utilização do heliox ocorre na primeira hora de uso, e que as vantagens conseguidas com seu uso é mais pronunciado nos casos mais severos.

3.8 Nebulização Carreada por Heliox

A aerossolterapia é uma via de administração de medicações no tratamento de doenças pulmonares como a asma (NEWHOUSE; DOLOVICH, 1986), a doença pulmonar obstrutiva crônica (O'RIORDAN, 2005), a fibrose cística (DINWIDDIE, 2005), a displasia broncopulmonar (FOK et al., 1996) dentre outras (KHILNANI; BANGA, 2008). Os aerossóis também são utilizados para a entrega de drogas sistêmicas como vacinas (McCARTHY; KOCKLER, 2004), insulina (CASSIDY et al., 2011), antibióticos (HAGERMAN; HANCOCK; KLEPSE, 2006), terapia genética (AIUTI et al., 2007) e outros (LAUDE, 2005), sendo comumente utilizada para prevenir ou tratar broncoespasmo, tratar inflamação, liquefazer e mobilizar secreções e tratar infecções respiratórias (KHILNANI; BANGA, 2008).

O uso de medicação na via aérea na forma de aerossol foi realizado primeiramente através da nebulização de medicação líquida inalada (ANDERSON, 2005). O uso da nebulização permite a deposição direta de medicação no local alvo, com ação rápida, em menor dose comparada com a administração via oral ou intravenosa, evita que a droga seja metabolizada primeiramente pelo fígado e produz menor efeito sistêmico (NEWMAN; CLARKE, 1983). A eficácia da nebulização depende da quantidade total de medicamento que é depositado nos pulmões, bem como a localização da distribuição dentro do sistema respiratório (HILLER et al., 1980).

Para que ocorra produção de névoa durante a nebulização, é necessário utilizar um fluxo de gás externo para promover uma força dinâmica capaz de fragmentar a medicação líquida e produzir o aerossol (CORCORAN; GAMARD, 2004). A razão da força aerodinâmica provocada pelo movimento do gás pela tensão da superfície do líquido é denominada número de Weber. Este número relata o quão eficiente o fluxo de gás será capaz de fragmentar um líquido. Um número de Weber elevado irá ser um indicativo de maior força de fragmentação e de provavelmente menores partículas de aerossol e maior eficiência da nebulização (LEFEBVRE, 1989).

Em paciente com asma os nebulizadores de pequeno volume como o a jato, ultra-sônico e os nebulímetros dosimetrados são os geradores de aerossóis mais utilizados (BERLINSKI, 2015). Segundo uma revisão sistemática (CATES; CRILLY; ROWE, 2006) a resposta ao tratamento é similar entre os dispositivos. Resultado similar foi relatado por Dolovich et al., 2005 em uma revisão sistemática, concluindo que os dispositivos nebulímetros dosimetrados (MDI), nebulímetros liofilizados (DPI) e os nebulizadores foram igualmente eficazes na administração da droga na forma de aerossol, desde que sejam utilizados de forma adequada.

Outro tipo de nebulizador chamado de “*vibrating mesh nebulizer*” (*Mesh*), traduzido para o português como nebulizador de membrana (NM) foi colocado no mercado, diferindo em alguns pontos com os outros equipamentos (ARI; RESTREPO, 2012; VECCELLIO, 2006). Utiliza uma malha horizontal contendo 1.000 furos obtidos por eletrólise, as quais irão determinar o tamanho das partículas, e um componente piezoelétrico que converte energia em vibrações na ordem de 128 KHz, provocando as vibrações que irão empurrar o líquido contra as pequenas abertura da membrana produzindo, com isto, uma fina névoa de aerossol (KNOCH; KELLER, 2005; VECCELLIO et al., 2005).

As vantagens do nebulizador de membrana (*mesh*) são: ser silencioso, produção de partículas finas, pequeno volume residual, menor tempo de inalação, habilidade de nebulizar pequeno volume de medicações, portáteis, podem ser alimentados com rede elétrica ou com bateria e não resfria ou aquece a solução a ser nebulizada (VECCELLIO, 2006; ARI, 2014; DOLOVICH; DHAND, 2011). Estudos anteriores de nosso grupo, *in vivo* utilizando o *mesh*, demonstram 2 a 3 vezes maior deposição pulmonar quando comparado aos nebulizadores a jato (VECCELLIO et al., 2011; ARI et al., 2010). Os dados *in vivo* corroboram com os dados

relatados na literatura, os quais evidenciam uma maior deposição de aerossol quando usado o *mesh* (FINK et al., 2003).

Quando é utilizado heliox durante a nebulização alguns cuidados são necessários para sua eficácia como: o fluxo do gás, o tamanho do nebulizador, a presença de reservatório e o circuito. Quando usado para ser comparado com outros gases como oxigênio ou ar ambiente, é necessário utilizar elevadas taxas de fluxos, para que o tamanho das partículas do aerossol gerado seja similar a nebulização com o ar ambiente. Visto que, o menor número de Weber apresentado pelo heliox pode influenciar no tamanho das partículas (HEYDER et al., 1986; CORCORAN et al., 2002).

Do ponto de vista prático, a nebulização com heliox necessita de alguns cuidados. Primeiro, diz respeito à taxa de fluxo usada para nebulizar com o heliox, que segundo a literatura varia entre 11L/min e 16L/min. Como o fluxo do heliox passa pela válvula mais rápido que o oxigênio, quando utilizado um fluxômetro de oxigênio para nebulizar com o heliox é necessário empregar um fator de correção que considera a concentração do Hélio. O fator de correção para a concentração da mistura 60:40 é de 1,4, da 70:30 é 1,5 e 1,8 para 80:20 (FINK, 2006).

Segundo, durante o uso do heliox como veículo carreador junto à nebulização é importante a presença de um reservatório. Visto que, o fluxo inspiratório de um indivíduo adulto é maior que o volume de fluxo fornecido por um nebulizador, com isto a ausência de um reservatório pode desencadear carreamento de ar ambiente e consequente diluição da mistura do heliox comprometendo sua eficácia (KIM et al., 2006). Outro detalhe importante é a utilização de um circuito fechado para prevenir ou minimizar a entrada de ar ambiente.

Algumas desvantagens são relatadas com o uso do heliox como carreador de medicação durante a nebulização, tais como: risco de hipoxemia em pacientes com necessidade de altas doses de oxigênio; risco de hipotermia quando utilizado por capacete em crianças; necessidade de utilizar circuito fechado para a utilização do heliox; a parte operacional pode inicialmente parecer complicada e o custo do gás, que é relativamente alto (GAINNIER; FOREL, 2006; FINK, 2006; KIM et al., 2006).

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral:

- Comparar a distribuição e a deposição pulmonar e extrapulmonar do radioaerossol em mulheres adultas saudáveis com peso normal e obesas. E analisar a distribuição e deposição pulmonar do radioaerossol, após inalação de radiofármaco carregado por oxigênio e heliox, em mulheres obesas não asmáticas e asmáticas estáveis, através de cintilografia pulmonar.

4.2 Objetivos Específicos:

Artigo 1

Em mulheres adultas saudáveis com peso normal e obesas, através de cintilografia pulmonar:

- Quantificar a massa de deposição do radioaerossol em ambos os pulmões.
- Comparar a massa de deposição do radioaerossol nos gradientes vertical (terço superior, médio e inferior) e horizontal (regiões central, intermediária e periférica), em ambos os pulmões.
- Comparar o índice de penetração do radioaerossol, em ambos os pulmões.
- Comparar a deposição do radioaerossol pulmonar e extrapulmonar (estômago, vias aéreas superiores, bocal, nebulizador e filtro expiratório) com e sem utilizar fator de correção para a absorção do tecido.

Artigo 2

Em mulheres obesas não asmáticas e asmáticas estáveis, através de cintilografia pulmonar após inalação de radiofármaco carregado por oxigênio e heliox:

- Comparar a massa do radioaerossol depositada nos compartimentos pulmonares e extrapulmonares (vias aéreas superiores, estômago, nebulizador, filtro expiratório e equipamento).
- Quantificar a deposição do radioaerossol no gradiente horizontal (regiões central e periférica) e o índice de penetração.

- Avaliar o efeito do heliox através da comparação intergrupo da massa do radioaerosol depositada nos compartimentos pulmonares e extrapulmonares (vias aéreas superiores, estômago, nebulizador, filtro expiratório e equipamento).
- Correlacionar às medidas espirométricas de VEF_1 , CVF, VEF_1/ CVF com o índice de penetração no pulmão direito.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Local e Período do Estudo

O estudo foi realizado no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas e no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco. A coleta dos dados foi realizada no período de abril 2014 a novembro de 2015.

5.2 Desenho do Estudo

O estudo foi dividido em duas partes. A primeira parte foi um estudo de corte transversal envolvendo mulheres adultas saudáveis com peso normal e obesas. E a segunda parte, foi um ensaio clínico randomizado e cruzado “crossover”, envolvendo mulheres adultas obesas não asmáticas e asmáticas estáveis.

5.3 População do Estudo

A população do estudo foi composta por mulheres entre 19 e 60 anos, com faixa de peso considerada normal (saudáveis) e obesas não asmáticas e asmáticas estáveis de leve a grave. A amostra composta por mulheres obesas foi proveniente do ambulatório de doenças respiratórias, no Setor de Espirometria do Hospital das Clínicas de Pernambuco e as voluntárias de peso normal do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco.

5.3.1 Critérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão foram: idade entre 19 a 60 anos, IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m² para o grupo controle e ≥ 30 kg/m², para o grupo de obesas não asmáticas e asmáticas. As mulheres obesas asmáticas deveriam ter gravidade da asma de leve a grave, apresentar teste positivo para resposta broncodilatadora (melhora do VEF₁ e/ou CVF em pelo menos 12% ou 200 mL), ter diagnóstico de asma por pelo menos 01 ano e não apresentar episódio agudo da doença nos últimos três meses. Foram excluídas mulheres com doença pulmonar aguda ou crônica (exceto asma), neuromuscular e cardiopatias, tabagista, gestante e com incapacidade de realizar os procedimentos.

5.4 Procedimentos para Seleção das Participantes

A seleção das mulheres obesas não asmáticas e asmáticas para o estudo foi realizada pela pesquisadora. A seleção se deu no Setor de Espirometria do Hospital das Clínicas que realiza exame espirométrico de pacientes com doença pulmonar, como asma, e exames pré-operatórios para indivíduos obesos que irão se submeter à gastroplastia. De acordo com o resultado do exame, as mulheres consideradas elegíveis para um dos dois grupos; obesas não asmáticas e asmáticas, foram levadas para uma sala a parte e explicado sobre a pesquisa, depois eram convidadas para participar do estudo. Caso aceitassem participar, seria agendado o(s) dia(s) para a realização de coleta dos dados. Mulheres de peso normal elegíveis, provenientes do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, foram convidadas a participar do estudo, caso aceitassem passariam pelo mesmo processo anteriormente explicado.

A coleta de dados foi iniciada após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco. Todas as mulheres participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A primeira e a segunda parte do estudo foram aprovadas pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Pernambuco sob os números de protocolo: 46169215.8.0000.5208 e 30380514.7.0000.5208, respectivamente. O segundo estudo, que foi um ensaio clínico, também foi registrado no *ClinicalTrials.gov* com o número de registro: NCT02620956.

5.5 Mensuração dos Parâmetros

Após a chegada ao local de avaliação, as voluntárias permaneciam por dez minutos em repouso e recebiam explicações sobre a execução correta de cada procedimento. As avaliações dos dados antropométricos, cardiorrespiratórios e espirometria foram realizadas, com todas as voluntárias, seguindo esta ordem e de acordo com os procedimentos mencionados a seguir.

5.5.1 Medidas Antropométricas e Cardiorrespiratórias

As voluntárias foram avaliadas na posição ereta, usando roupas leves e sem sapatos. Para mensurar o peso e a altura, foi utilizada balança digital com antropômetro acoplado (Welmy modelo W200, SP, Brasil) com capacidade para 200 kilogramas (Kg), precisão de 50 gramas (g) e antropômetro com limite de 2 metros (m). Para as avaliações da circunferência

da cintura (referente à menor medida entre as últimas costelas e as cristas ilíacas), da circunferência do quadril (corresponde à maior medida na região das nádegas) e da circunferência do pescoço (medida na base do pescoço no nível da cartilagem cricóide), foi usada fita métrica flexível, de 2 metros de comprimento. Esses dados também foram utilizados para calcular o IMC (Kg/m^2) e a relação cintura/quadril (RCQ). Foram avaliadas as seguintes variáveis cardiorrespiratórias: Frequência Cardíaca (FC), Frequência Respiratória (FR) e Saturação Periférica de Oxigênio (SpO_2) (Oxímetro de Pulso Oxy Control - Geratherm, Geschwenda, Alemanha).

5.5.2 Avaliação Espirométrica

Foi utilizado um espirômetro portátil (Micromedical Microloop MK8 Rochester, Inglaterra). Com as voluntárias na posição sentada, pés apoiados no chão, coluna ereta, sem apoio para os membros superiores e usando boquilha e clipe nasal, foram realizadas pelo menos três manobras da capacidade vital forçada (CVF) e da capacidade vital lenta (CVL), com intervalo de dois minutos entre as manobras, que estivessem de acordo com os critérios de reprodutibilidade e aceitabilidade da *American Thoracic Society-ATS* 2002 e as diretrizes para teste da função pulmonar (PEREIRA; RODRIGUES, 2007). Os valores espirométricos foram expressos como a porcentagem do valor predito normal para a população brasileira.

5.5.3 Avaliação da Deposição Pulmonar e Distribuição do Radioaerossol

5.5.3.1 Protocolo de Inalação

Como os estudos 1 e 2 diferiram um pouco na metodologia, estas foram abordadas separadamente em cada tópico, os quais estão descritos abaixo.

Estudo 1

Todas as participantes inalaram o ácido dietilenotriaminopentacético marcado com tecnécio -99m (99mTc-DTPA), com atividade de 37 MBq (Megabecquerels), associado a 0,9% de solução salina, obtendo uma dose total de volume de 0,2mL da solução. Foi utilizado nesse estudo um nebulizador de membrana (Adagio, Dance Biopharm, San Francisco, CA), portátil operado por bateria, ativado pela respiração que foi projetado para aerolizar insulina

líquida. Esse tipo de dispositivo foi utilizado com sucesso na fase 2 de ensaios clínicos¹⁵⁰.

Ele produz aerossol apenas quando o fluxo inspiratório atinge valores específicos entre 7 e 14 L/min e proporciona *feedback* visual que ajuda o paciente a manter o fluxo (Figura 4). Apresenta partícula com Diâmetro Aerodinâmico de Massa Mediana (MMAD) situando entre 3,0–4,5 μm , e Desvio Geométrico Padrão (GSD) de 2,0, determinado através da mensuração de partículas utilizando um impactador de cascata, de acordo com os dados do fabricante.

Esse nebulizador de membrana apresenta um sensor luminoso que ascende uma luz verde que fica piscando quando o aparelho está ligado, durante a inspiração se o fluxo inspiratório estiver entre os valores 7 e 14 L/min a luz fica estável, na cor verde. Assim, o aerossol da nebulização é liberado, apenas na fase inspiratória, a luz apaga quando termina a quantidade de solução colocada para nebulizar.

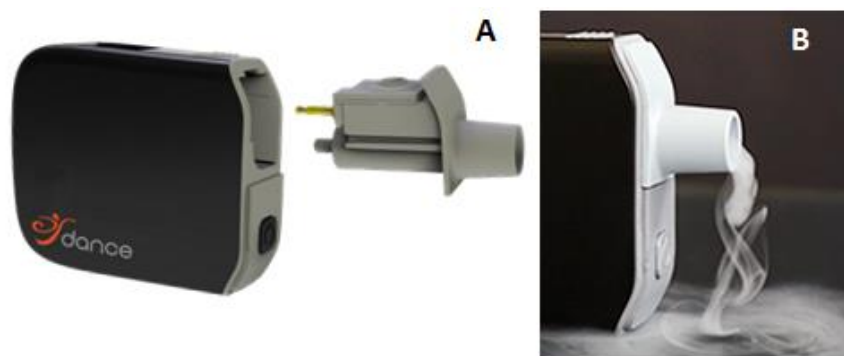


Figure 4. A - Nebulizador de membrana (NM) “*vibrating mesh inhaler*” (Adagio: Dance Biopharm, Brisbane, CA), cartucho que contém o gerador de aerossol e o reservatório para adicionar a solução e B – Característica da névoa do aerossol produzido por este tipo de nebulizador.

Fonte: modificado de <http://dancebiopharm.com/>.

Antes de realizar a inalação foi orientada a técnica respiratória que seria realizada durante a inalação. As voluntárias foram posicionadas sentadas, usando clipe nasal, orientadas a realizar primeiro uma expiração basal e posteriormente colocar o NM na boca e realizar uma inspiração a baixo fluxo até a CPT, em seguida fazer uma pausa inspiratória de 5 segundos, e finalmente expirar através de um filtro expiratório (Figura 5). Esse processo foi repetido até o término da solução ser nebulizada, ou seja, até quando a luz do equipamento apagassem, porém para garantir esse término também era verificado se nenhuma névoa saía do aparelho. Foi possível realizar uma média de 08 a 14 incursões inspiratórias até a extinção da névoa gerada

pelo dispositivo. Imediatamente após a inalação, os participantes eram encaminhados da sala de inalação para o setor de aquisição das imagens.



Figura 5: Voluntária realizando a técnica respiratória utilizada no primeiro estudo. A- Fase inspiratória. B- Fase expiratória.

Fonte: Acervo do pesquisador, Jacqueline Barcelar, 2015.

Estudo 2

Todas as participantes inalaram o ácido dietilenotriaminopentacético marcado com tecnécio – 99m (99mTc-DTPA), com atividade de 37 MRq, associado a 0,9% de solução salina, acrescido de broncodilatador brometo de fenoterol (2,5 mg) e brometo de ipratropio (0,25 mg), obtendo-se uma dose total de volume de 1,5mL, utilizando um nebulizador de membrana (Aerogen® Solo, Aerogen Ltd, Galway, Irlanda), cujas partículas apresentam MMAD entre 3,0–4,5 μm , e GSD de 2,0, determinado por um impactador de cascata, segundo o fabricante. O término da inalação se deu quando não saía mais névoa do nebulizador, que foi no período aproximado entre 4 a 5 minutos.

Em ordem de determinar a sequência do gás associado à inalação do radioaerossol, que constava da sequência 1 - (primeiro oxigênio e segundo heliox (80:20) e sequência 2 - (primeiro heliox (80:20) e segundo oxigênio), foi gerada uma randomização por computador

no site *Randomization.com* (<http://www.randomization.com>). Dois pesquisadores estavam envolvidos na pesquisa, um deles foi responsável por gerar a randomização e manter as sequências em envelopes selados e opacos (mantendo o sigilo de alocação), além de realizar as avaliações antropométricas e espirométrica. Enquanto o outro pesquisador acompanhava todo o processo de inalação e aquisição das imagens.

Todas as participantes receberam duas inalações com os gases oxigênio e heliox. Cada inalação teve um período mínimo de uma semana de intervalo, com o intuito de evitar resíduo do material radioativo nos pulmões e possibilidade de viés. Houve cegamento do paciente quanto ao gás que seria utilizado e para isso, era solicitado às participantes que não falassem por um período de pelo menos 2 minutos após a inalação, porque o uso do heliox altera momentaneamente o timbre da voz possibilitando a identificação do tipo de gás utilizado.

Para administrar a inalação do radioaerossol foi utilizado um circuito fechado com o objetivo de não permitir diluição do heliox com o ar ambiente, comprometendo com isso sua eficácia. As peças do circuito foram: boquilha, duas válvulas unidirecionais (uma inspiratória e a outra expiratória), tubo “T”, filtro expiratório, nebulizador de membrana e bolsa reservatório de 3L (Figura 6). Oxigênio e heliox alimentaram a bolsa reservatória, com um fluxo predeterminado, para assegurar que esta seria mantida parcialmente insuflada durante a administração do aerossol e supriria as necessidades de fluxo inspiratório das participantes.

No estudo foi utilizado um fluxômetro de oxigênio, sendo com isto, necessário empregar um fator de correção de 1,9 para o heliox, aplicado para corrigir a diferença na taxa de fluxo. Para que o nebulizador de membrana gerasse o mesmo tamanho de partículas independente do gás utilizado, foram utilizados os fluxos 8L/min para o gás oxigênio e 14L/min para o heliox.

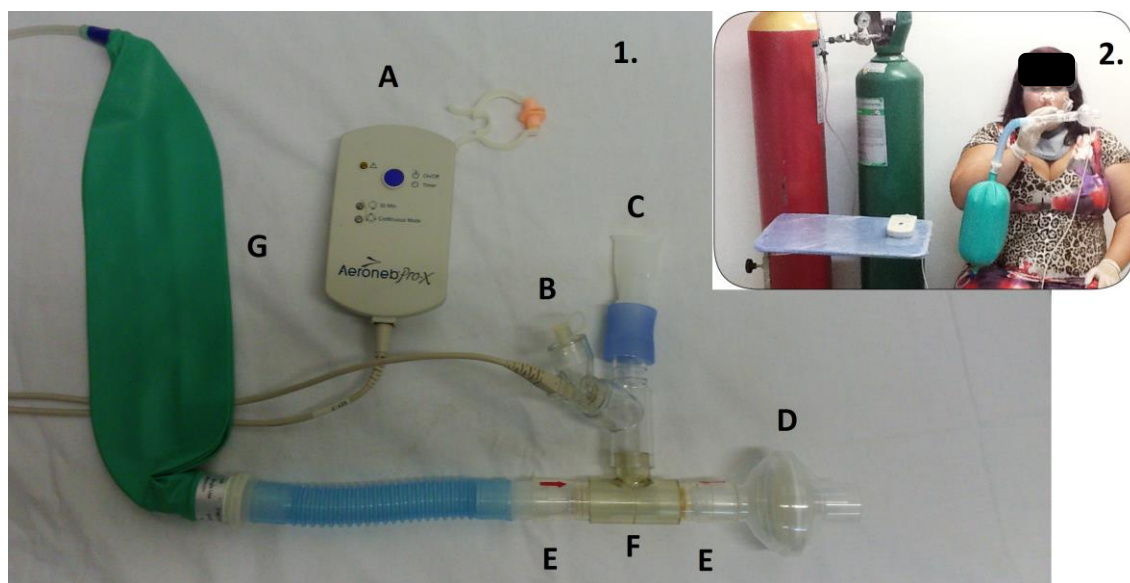


Figura 6. 1. Ilustração do nebulizador e demais peças do circuito fechado utilizado no estudo: A- Nebulizador de membrana; B- sistema *mesh*; C- boquilha; D- filtro expiratório; E- válvulas unidirecionais; F- tubo “T” e G- bolsa reservatório. 2. Voluntária realizando a técnica de inalação utilizada no estudo.

Fonte: Acervo próprio do pesquisador, Jacqueline Barcelar, 2015.

5.5.3.2. Aquisição das Imagens

Foi utilizado um aparelho de cintilografia composto por uma gama câmara (STARCAM 3200 GE, Califórnia, EUA) para obtenção da aquisição das contagens radioativas, utilizando uma matrix de 256 x 256, e uma estação de trabalho para analisar as imagens software *Xeleris 3 Functional Imaging Workstation* (GE Healthcare, Milwaukee, EUA).

Imediatamente após a inalação, as participantes eram encaminhadas para o setor de aquisição das imagens. A aquisição das imagens foi realizada na posição sentada com a coluna ereta, pés apoiados no chão, braços ao lado do tronco e mãos apoiadas nas pernas (Figura 7). A sequência de aquisição das imagens variou de acordo com o estudo realizado. A primeira imagem adquirida foi o tórax posterior (nos estudos 1 e 2), seguida pela imagem de tórax anterior (apenas no estudo 2), a imagem do estômago foi obtido no mesmo momento da aquisição de tórax posterior. A próxima sequência foi à aquisição da imagem de face, o detector foi posicionado rente ao nariz, para a imagem face anterior (estudos 1 e 2) e na região lateral da cabeça para a imagem de face lateral (estudo 2). A última sequência foi a

aquisição da imagem dos equipamentos que foram utilizados em cada estudo (1 e 2), o material era posicionados juntos, porém separados por espaços de 2cm entre eles, em uma superfície plana com o detector posicionado sobre o material. O tempo de aquisição foi de 300 segundos para cada sequência de imagem. O total de tempo da coletas das imagens foi de 15 minutos para o estudo 1 e 25 minutos para o estudo 2.



Figura 7. Posicionamento das voluntárias durante a aquisição das imagens cintilográficas: tórax posterior (A) e face (B).

Fonte: Acervo próprio do pesquisador, Jacqueline Barcelar, 2015.

5.5.3.3 Avaliação das Imagens

Nas análises das imagens foi criado regiões de interesse (ROI) delimitadas de acordo com protocolo prévio (NEWMAN et al., 2012). Foi considerado como gradiente vertical a divisão dos pulmões em terços superior, médio e inferior e gradiente horizontal, a divisão em regiões central, intermediária e periférica. Para as imagens extrapulmonares foram considerados: via aérea superior, estômago, nebulizador e filtro expiratório e equipamentos.

Os valores absolutos de cada ROI, pulmonar e extrapulmonar, foram utilizados para calcular a massa de aerossol depositada em cada região, expressa em porcentagem, e o Índice de Penetração (IPR) que é a relação C/P, razão do número total absoluto da região central pela região periférica em cada pulmão. A atividade inalada foi considerada como a soma das contagens depositadas nas vias aéreas superiores, nos pulmões e no estômago expressa em porcentagem.

No estudo 1, que envolveu mulheres de peso normal e obesas saudáveis, foi utilizado

um fator de correção para a absorção do tecido apenas para os pulmões, relatado por Fleming et al., 1998 ($AF_{gm}=0,0562IMC + 0,907$), que consideram que a técnica de correção de atenuação usando o IMC produz melhor precisão do que o método de medição de espessura do tórax.

No estudo 2, que envolveu mulheres obesas não asmáticas e asmáticas estável, foi utilizado um fator de correção relatado por Lee et al., 2001 para a absorção do tecido, para os pulmões (1,44) e a orofaringe (2,37). As análises nesse estudo ocorreram em duas partes: primeiro foi comparada a deposição pulmonar e distribuição do radioaerossol entre os dois grupos do estudo, utilizando o gás oxigênio como carreador do radiofármaco e na segunda parte do estudo foi avaliado o efeito do heliox como carreador de radiofármaco dentro de cada grupo.

5.6 Cálculo Amostral

Estudo 1

Um estudo piloto foi realizado com cinco indivíduos em cada grupo para calcular o tamanho da amostra. O cálculo da amostra foi realizado utilizando o programa estatístico *G*Power* (FAUL et al., 2007). Seriam necessários 12 participantes em cada grupo e um total de 24 participantes para fornecer um poder de 85% e alfa de 0,05, entretanto, considerando 15% de possíveis perdas ou recusa, 28 participantes foram incluídos no estudo, para detectar diferenças na deposição de radioaerossol entre os grupos, nas vias aéreas superiores e nos pulmões utilizando ou não fator de correção para a absorção dos tecidos.

Estudo 2

Um estudo piloto foi realizado com cinco indivíduos em cada grupo para calcular o tamanho da amostra. O cálculo amostral foi realizado utilizando um software específico para cálculo amostral de um estudo crossover desenvolvido pela *Massachusetts General Hospital Mallinckrodt General Clinical Research Center* (Boston, USA), disponível em site na internet (http://hedwig.mgh.harvard.edu/sample_size/size.html). Nesse tipo de estudo crossover com dois tratamentos, considerado um nível de significância de 95% ($p<0,05$), um poder de 80%. Utilizando um desvio padrão da diferença=21812 na deposição total pulmonar em mulheres obesas entre os dois tratamentos (oxigênio e heliox), considerando que a diferença verdadeira

entre tratamentos é 22024 unidades, um total de 10 participantes em cada grupo seria necessário.

5.7. Análise Estatística

Os testes *Shapiro-Wilk* e *Levene* foram utilizados para verificar a normalidade da amostra e a homogeneidade dos grupos. Os dados foram apresentados como média $\pm$ desvio padrão (DP). As diferenças entre os grupos foram avaliadas pelos testes T de *Student* para os dados paramétricos e o teste de *Mann Whitney* para os não paramétricos. No estudo 2 também foi utilizado o teste ANOVA de dois fatores para verificar os efeitos da presença da asma e do tipo de gás inalado na deposição pulmonar e na relação C/P.

Foi realizada também análise com intenção de tratamento, incluindo todas as 20 pacientes que se submeteram a randomização, a mediana dos grupos mulheres obesas não-asmáticas e asmáticas foi atributo para o valor da variável em falta. Todos os testes foram realizados em um nível de confiança de 95% e significância de $p < 0,05$. A análise estatística foi realizada utilizando o programa estatístico SPSS 18.0 (*Statistical Package for Social Sciences, San Diego, California, EUA*).

6 RESULTADOS

Esta pesquisa resultou em dois artigos originais (ver APÊNDICE A e B). Os títulos dos trabalhos são descritos abaixo:

ARTIGO ORIGINAL 1: Does Aerosol Deposition Change with Obesity in Women?

- SUBMETIDO AO PERIÓDICO: PLOS ONE.
- FATOR DE IMPACTO: 3,234.

ARTIGO ORIGINAL 2: Pulmonary deposition and distribution of radio-aerosol in non-asthmatic and stable asthmatic obese women and the effect of heliox: A randomized crossover trial.

- SUBMETIDO AO PERIÓDICO: Chest Journal.
- FATOR DE IMPACTO: 3,086.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos achados do presente estudo, comparando mulheres saudáveis obesas com mulheres com peso normal, observou-se nas mulheres obesas, menor radioaerossol deposição pulmonar compensada pela maior deposição na orofaringe. Em contraste, a distribuição de radioaerossol ao longo dos pulmões nos gradientes horizontal e vertical foi similar entre as mulheres de peso normal e as obesas.

Comparando as obesas sem asma com as que apresentam asma estável de leve a grave, às mulheres obesas asmáticas com inalação carregada por oxigênio apresentou 5% a mais de deposição pulmonar, e maior deposição na região central no pulmão direito quando comparado as obesas não asmáticas. No estudo foram observadas correlações negativas entre a deposição central (C/P) com os dados espirométricos, que refletem obstrução pulmonar.

Quando estudado o efeito da inalação carregada pelo heliox não foi encontrada diferença entre os grupos de mulheres sem asma ou com asma em relação à deposição pulmonar, entretanto, nas mulheres sem asma foi observado menor deposição de aerossol na via aérea superior. A presença da asma apresentou impacto na deposição pulmonar e não o tipo de gás é utilizado durante a inalação; o oxigênio ou heliox.

É escassa na literatura estudos com a população obesa envolvendo distribuição e deposição de aerossol. Conhecer esse tema é importante, considerando que esta população, por conta da alta prevalência de comorbidades associada à obesidade, apresenta elevada demanda no consumo de medicação, dentre elas a em forma de aerossol, onde a prescrição normalmente é baseada na mesma dose para pessoas com o peso normal. A falta de conhecimento se o excesso de gordura nas regiões do pescoço, tórax e abdômen influencia a deposição da medicação pode levar a ineficácia do tratamento nesta população.

Como perspectivas futuras recomendam-se, para as próximas pesquisas, a inclusão de indivíduos com diferentes graus de obesidade e gênero, durante a fase de agudização da asma para observar se este padrão de deposição do aerossol se mantém semelhante e com outras técnicas fisioterapêuticas. Nossos achados dão início ao preenchimento na lacuna do conhecimento sobre aerossolterapia em obesos, e a partir desse estudo, novas descobertas podem fornecer diferentes perspectivas sobre o tema, com o objetivo de auxiliar os clínicos a ajustar adequadamente as doses terapêuticas de aerossol prescritas para essa população, tanto para o tratamento local como para o sistêmico.

REFERÊNCIAS

- Aaron, S.D. et al. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. **Chest**, v.125, n.6, p.2046-2052, 2004.
- Abramson, M.J. et al. Distinguishing adult-onset asthma from COPD: a review and a new approach. **Inter J COPD**, v.9, n.1, p.945-962, 2014.
- Anderson, M. et al. Deposition in asthmatics of particles inhaled in air or in helium-oxygen. **Am Rev Respir Dis**, v.147, n.3, p.524-528, 1993.
- Akdis, C.A.; Agache, I (editors). Global Atlas of Asthma. **EAACI**. 2013.
- Akerman, M.J.H.; Calcanis, C.M.; Madsen, M.K. Relationship between asthma severity and obesity. **J Asthma**, v.41, n.5, p.521-526, 2004.
- Aiuti, A. et al. Progress and prospects: gene therapy clinical trials (part 2). **Gene Ther**, v.14, n.22, p.1555-1563, 2007.
- Ali, Z.; Ulrik, C.S. Obesity and asthma: A coincidence or a causal relationship? A systematic review. **Resp Med**, v.107, n.9, p.1287-1300, 2013.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society ATS/ERS. Statement on respiratory muscle testing. **Am J Respir Crit Care Med**, v.166, n.4, p.518-624, 2002.
- Anandan, C. et al. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. **Allergy**, v.65, n.2, p.152-67, 2010.
- Anderson, M. et al. Deposition in Asthmatics of Particles Inhaled in Air or in Helium-Oxygen. **Am Rev Respir Dis**, v.147, n.3, p.524-528, 1993.
- Anderson, P.J. History of Aerosol Therapy: Liquid Nebulization to MDIs to DPIs. **Respir Care**, v.50, n.9, p.1139-1149, 2005.
- Al-Bader, W.R. et al. Pulmonary ventilatory functions and obesity in Kuwait. **Med Princ Pract**, v.17, n.1, p.20-26, 2008.
- Ari, A. et al. Influence of nebulizer type, position, and bias flow on aerosol drug delivery in simulated pediatric and adult lung models during mechanical ventilation. **Respir Care**, v.55, n.7, p.845-851, 2010.
- Ari, A; Restrepo, R.D. American Association for Respiratory Care. Aerosol delivery device selection for spontaneously breathing patients. **Respir Care**, v.57, n.4 p.613-626, 2012.
- Ari, A. Jet, Ultrasonic, and Mesh Nebulizers: An evaluation of nebulizers for better clinical outcomes. **Eurasian J Pulmonol**, v.16, n.1, p.1-7, 2014.

- Assad, N. *et al.* Body mass index is a stronger predictor than the metabolic syndrome for future asthma in women: the longitudinal CARDIA study. **Am J Respir Crit Care Med**, v.188, n.3, p.319-326, 2013.
- Baffi, C.W.; Winnica, D.E.; Holguin, F. Asthma and obesity: mechanisms and clinical implications. **Asth Res Pract**, v.1, n.1, p.1-7, 2015.
- Bag, R. *et al.* The effect of heliox-driven bronchodilator aerosol therapy on pulmonary function tests in patients with asthma. **J Asthma**, v.39, n.7, p.659-665, 2002.
- Bandi, M.D.V. *et al.* Deposition pattern of heliox-driven bronchodilator aerosol in the airways of stable asthmatics. **J Asthma**, v.42, n.7, p.583-586, 2005.
- Barach, A.L. The therapeutic use of helium. **JAMA**, v.107, n.6, p.1273-1280, 1936.
- Brandão, D.C. *et al.* Heliox and forward-leaning posture improve the efficacy of nebulized bronchodilator in acute asthma: a randomized trial. **Respir Care**, v. 56, n. 7, p.947-952, 2011.
- Baumgartner, R.N.; Heynuyield, S.B.; Roche, A.E. Human body composition and the epidemiology of chronic disease. **Obes Res**. V.3, n.1, p.73-79, 1995.
- Beasley, R. *et al.* Prevalence and etiology of asthma. **J Allergy Clin Immunol**, v.105, n.2, p.S466-472, 2000.
- Ben-Noun, L.; Sohar, E.; Laor, A. Neck circumference as a simple screening measure for identifying overweight and obese patients. **Obes Res**, v.9, n.:8, p.470-477, 2001.
- Berlinski, A. Assessing New Technologies in Aerosol Medicine: Strengths and Limitations. **Respir Care**, v.60, n.6, p.833-849, 2015.
- Beuther, D.A.; Sutherland, E.R. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. **Am J Respir Crit Care Med**, v.175, n.7, p.661-666, 2007.
- Brashier, B.; Salvi, S. Obesity and asthma: physiological perspective. **J Allergy** Article ID 198068, 2013, 11 pages. Acesso: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/198068>. Em 15 de junho de 2015.
- Burton, B.T., *et al.* Health implications of obesity: NIH consensus development conference. **Int J Obes**, v.9, n.3, p.155-169, 1985.
- Busetto, L.; Sergi, G. Visceral fat and respiratory complications. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v.7, n.4, p.301-306, 2005.
- Caballero, B. The Global epidemic of obesity: an overview. **Epidemiol Rev**, v.29, p.1-5, 2007.

- Cassidy, J.P. *et al.* Insulin lung deposition and clearance following Technosphere insulin inhalation powder administration. **Pharm Res**, v.28, n.9, p.2157-2164, 2011.
- Cates, C.J.; Crilly, J.A.; Rowe, B.H. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v.13, n.9, 2013.
- Chen, Y. *et al.* Obesity may increase the incidence of asthma in women but not in men: longitudinal observations from the Canadian National Population Health Surveys. **Am J Epidemiol**, v.155, n.3, p.191-197, 2002.
- Chen, Y. *et al.* Waist circumference is associated with pulmonary function in normal-weight, overweight, and obese subjects. **Am J Clin Nutr**, v.85, n.1, p.35-40, 2007.
- Chlif, M. *et al.* Effects of obesity on breathing pattern, ventilatory neural drive and mechanics. **Respir Physiol Neurobiol**, v.168, n.3, p.198-2002, 2009.
- Conus, S.; Bruno, A.; Simon, H.U. Leptin is an eosinophil survival factor. **J Allergy Clin Immunol**, v.116, n.6, p.1228-1234, 2005.
- Corcoran, T.E. *et al.* Improving drug delivery from medical nebulizers: the effects of increased nebulizer flow rates and reservoirs. **J Aerosol Med**, v.15, n.3, p.271-282, 2002.
- Corcoran, T.E.; Gamard, S. Development of aerosol drug delivery with helium oxygen gas mixture. **J Aerosol Med**, v.17, n.4, p.299-309, 2004.
- Darquenne, C.; Prisk, G.K. Aerosol deposition in the human respiratory tract breathing air and 80:20 heliox. **J Aerosol Med**, v.17, n.3, p.278-285, 2004.
- Dennis, R.J.; Solarte, I.; Rodrigo, G. Asthma in adults. **BMJ Clin Evid**, v.2010, n.1501, p.1-47, 2010.
- Desai, D. *et al.* Elevated sputum interleukin-5 and submucosal eosinophilia in obese individuals with severe asthma. **Am J Respir Crit Care Med**, v.188, n.6, p.657-663, 2013.
- Diaz, J.; Farzan, S. Clinical implications of the obese-asthma phenotypes. **Immunol Allergy Clin N Am**, v.34, n.4, p.739-751, 2014.
- Dinwiddie, R. Anti-inflammatory therapy in cystic fibrosis. **J Cyst Fibros**, v.4, n.2, p.45-48, 2005.
- Dorfman, T.A. *et al.* Inhaled heliox does not benefit ED patients with moderate to severe asthma. **Am J Emerg Med**, v.18, n.4, p.495-497, 2000.
- Dixon, A.E. *et al.* An official American Thoracic Society Workshop report: obesity and asthma. **Proc Am Thorac Soc**, v.7, n.5, p.325-335, 2010.

- Dolovich, M.B. *et al.* Device selection and outcomes of aerosol therapy. Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. **Chest**, v.127, n.1, p.335-371, 2005.
- Dolovich, M.B.; Dhand, R. Aerosol drug delivery: developments in design and clinical use. **Lancet**, v.377, n.9770, p.1032-1045, 2011.
- Eder, W.; Ege, M.J.; Von Mutius, E. The asthma epidemic. **N Engl J Med**, v.355, n.21, p.2226-2235, 2006.
- Engeli, S.; Sharma, A.M. Role of adipose tissue for cardiovascular-renal regulation in health and disease. **Horm Metab Res**, v.32, n.11-12, p.485-499, 2000.
- Farah, C.S.; Salome, C.M. Asthma and obesity: a known association but unknown mechanism. **Respirology**, v.17, n.3, p.412-421, 2012.
- Faul, F. *et al.* G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. **Behav Res Methods**, v.39, n.2, p.175-191, 2007.
- Ferreira, V.A.; Magalhães, R. Obesidade no Brasil: tendências atuais. **Obes**, v.24, n.2, p.71-81, 2006.
- Fink, J.B. Opportunities and risks of using heliox in your clinical practice. **Respir care**, v.51, n.6, p.651-660, 2006.
- Fink, J.B. *et al.* In vitro comparison of a novel nebulizer with ultrasonic and pneumatic nebulizers. **J allergy clin immunol**, v.111, n.2, p.S143, 2003.
- Fleming, J.S. *et al.* Evaluation of the accuracy and precision of lung aerosol deposition measurements from planar radionuclide imaging using simulation. **Phys Med Biol**, v.43, n.8, p.2423-2429, 1998.
- Fok, T.F. *et al.* Efficiency of aerosol medication delivery from a metered dose inhaler versus jet nebulizer in infants with bronchopulmonary dysplasia. **Pediatr Pulmonol**, v.21, n.5, p.301-309, 1996.
- Fredberg, J.J. Frozen objects: small airways, big breaths, and asthma. **J Allergy Clin Immunol**, v.106, n.4, p.615-624, 2000.
- Gainnier, M.; Forel, J.M. Clinical review: Use of helium-oxygen in critically ill patients. **Critical Care**, v.10, n. 6, p.241, 2006.
- James, W.P.T. WHO recognition of the global obesity epidemic. **Int J Obes**, v.32, n.7, p.S120-126, 2008.
- Jones, R.L.; Nzekwu, M.M. The effects of body mass index on lung volumes. **Chest**, v.130, n. 3, p.827-833, 2006.

Juel, C.T.; Ulrik, C.S. Obesity and asthma: impact on severity, asthma control, and response to therapy. **Respir Care**, v.58, n.5, p.867-873, 2013.

Kearns, K. *et al.* Chronic disease burden associated with overweight and obesity in Ireland: the effects of a small BMI reduction at population level. **BMC Public Health** v.14, p.143, 2014.

Khilnani, G.C.; Banga, A. Aerosol therapy. **Indian J Chest Dis Allied Sci**, v.50, p.209-219, 2008.

Kim, C.S.; Kang, T.C. Comparative measurement of lung deposition of inhaled fine particles in normal subjects and patients with obstructive airway disease. **Am J Respir Crit Care Med**, v.155, n.3, p.899-905, 1997.

Kim, I.K. *et al.* Heliox-Driven Albuterol Nebulization for Asthma Exacerbations: An Overview. **Respir Care**, v.51, n.6, p.613-618, 2006.

Kim, S.; Sutherland, E.R.; Gelfand, E.W. Is there a link between obesity and asthma ? **Allergy Asthma Immunol Res**, v.6, n.3, p.189-195, 2014.

Knoch, M.; Keller, M. The customized electronic nebuliser: a new category of liquid aerosol delivery system. *Expert Opin.* **Drug Deliv**, v.2, p.2, p.377-390, 2005.

Kopelman, P. Health risks associated with overweight and obesity. **Obes Rev**, v.8, n.1, p.13-17, 2007.

Kress, J.P. *et al.* The utility of albuterol nebulized with heliox during acute asthma exacerbations. **Am J Respir Crit Care Med**, v.165, n.9, p.1317-1321, 2002.

Hagerman, J.K.; Hancock, K.E.; Klepser, M.E. Aerosolised antibiotics: a critical appraisal of their use. **Expert Opin Drug Deliv**, v.3, n.1, p.71 -86, 2006.

Hedenstierna, G.; Santesson, J. Breathing mechanics, dead space and gas exchange in the extremely obese, breathing spontaneously and during anaesthesia with intermittent positive pressure ventilation. **Acta Anaesthesiol Scand**, v.20, n.3, p. 284 -254, 1976.

Hekking, P.P.W.; Bel, E.H. Developing and emerging clinical asthma phenotypes. **J Allergy Clin Immunol Pract**, v.2, n.6, p.671-680, 2014.

Hess, D.R. *et al.* The history and physics of heliox. **Respir Care**, v.51, n.6, p.608-612, 2006.

Heyder, J. *et al.* Deposition of particles in the human respiratory tract in the size range of 0.005–15 μ m. **J. Aerosol Sci**, v.17, p.811-825, 1986.

Hiller, F.C. *et al.* Physical properties, hygroscopicity and estimated pulmonary retention of various therapeutic aerosols. **Chest**, v.77, n.2, p.318-321, 1980.

- Ho, A.M. *et al.* Use of heliox in critical upper airway obstruction. Physical and physiologic considerations in choosing the optimal helium: oxygen mix. **Resuscitation**, 2002; v.52, n.3, p.297-300, 2002.
- Ho, A.M.H. *et al.* Heliox vs air-oxygen mixtures for the treatment of patients with acute asthma* a systematic overview. **Chest**, v.123, n., p.882–890, 2003.
- Holguin, F. *et al.* Obesity and asthma: An association modified by age of asthma onset. **J Allergy Clin Immunol**, v.127, n.6, p.1486-1493, 2011.
- Holguin, F. *et al.* An association between L-arginine/asymmetric dimethyl arginine balance, obesity, and the age of asthma onset phenotype. **Am J Respir Crit Care Med**, v.187, n.2, p.153-159, 2013.
- Holley, H.S. *et al.* Regional distribution of pulmonary ventilation and perfusion in obesity. **J Clin Invest**, v.46, n.4, p.475-481, 1967.
- Hurewitz, A.; Susskind, H.; Harold, W. Obesity alters regional ventilation in lateral decubitus position. **J Appl Physiol**, v.59, n.3, p.774-783, 1985.
- Huxley, R. *et al.* Body mass index, waist circumference and waist:hip ratio as predictors of cardiovascular risk – a review of the literature. **Eur J Clin Nutr**, v.64, n.1, p.16-22, 2010.
- Jaber, S, *et al.* Noninvasive ventilation with heliumoxygen in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**, v.161, n.4, p.1191-1200, 2000.
- Labiris NR, Dolovich MB. Pulmonary drug delivery. Part I: physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications. **Brit J Clin Pharmacol**, v.56, n.6, p.588-599, 2003.
- Laube, B.L. The effect of bronchial obstruction on central airway deposition of a saline aerosol in patients with asthma. **Am Rev Respir Dis**, v.133, n.5, p.740-743, 1986.
- Laube, B.L. The expanding role of aerosols in systemic drug delivery, gene therapy, and vaccination. **Respir Care**, v.50, n.9, p.1161-1176, 2005.
- Lauzon, A.M.; Bates, J.H.T.; Donovan, G. A multi scale approach to airway hyperresponsiveness: from molecule to organ. **Front Physiol**, v.3, n.191, p.1-25, 2012.
- Larsson, U.; Karlsson, J.; Sullivan, M. Impact of overweight and obesity on health-related quality of life - a Swedish population study. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v.26, n.3, p.417-424, 2002.
- Ledford, D.K.; Lockey, R.F. Asthma and comorbidities. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**, v.13, n.1, p.78-86, 2013.

- Lee, Z. *et al.* The effect of scatter and attenuation on aerosol deposition as determined by gamma scintigraphy. **J Aerosol Med**, v.14, n.2, p.167-83, 2001.
- Lefebvre AH. **Atomization and Sprays**. 2. ed. United State of America: Taylor & Francis, 1989, 421p.
- Liet, J.M. *et al.* Heliox inhalation therapy for bronchiolitis in infants. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v.14, n.4, 2010.
- Madison, J.M.; Irwin, R.S. Heliox for asthma: a trial balloon. **Chest**, v.107, n.3, p.597-598, 1995.
- McCarthy, M.W.; Kockler, D.R. Trivalent intranasal influenza vaccine, live. **Ann Pharmacother**, v.38, n.12, p.2086-2093, 2004.
- McGarvey, J.M.; Pollack, C.V. Heliox in airway management. **Emerg Med Clin N Am**, v.26, n.4, p.905-920, 2008.
- Marik, P.E.; Varon, J.; Fromm, Jr.R. The management of acute severe asthma. **J Emerg Med**, v.23, n.3, p.257-268, 2002.
- Mukhopadhyay, A.; Bhadra, M.; Bose, K. Human obesity: a background. **Hum Ecol**, v.13, p.1-9, 2005.
- Myers, T.R. Use of heliox in children. **Respir Care**, v.51, n.6, p.619-631, 2006.
- Naimark, A.; Cherniack, R.M. Compliance of the respiratory system and its components in health and obesity. **J Appl Physiol**, v.15, p.377-382, 1960.
- Newhouse, M.T.; Dolovich, M.B. Control of asthma by aerosols. **N Engl J Med**, v.315, n.14, p.870-74, 1986.
- Newman, S.P. *et al.* Inhaled aerosols: lung deposition and clinical applications. **Clin Phys Physiol Meas**, v.3, n.1, p.1-20, 1982.
- Newman, S.P.; Clarke, S.W. Therapeutic aerosols 1- physical and practical considerations. **Thorax**, v.38, n.12, p.881-886, 1983.
- Newman, S.P. Aerosol deposition considerations in inhalation therapy. **Chest**, v.88, n.2, p.152S-160, 1985.
- Newman, S. *et al.* Standardization of techniques for using planar (2D) imaging for aerosol deposition assessment of orally inhaled products. **J Aerosol Med Pulm Drug Deliv**, v.25, n.1, p.10-28, 2012.
- O'Riordan, T.G. Aerosol delivery devices and obstructive airway disease. **Expert Rev Med Devices**, v.2, n., p.197-203, 2005.

- Parameswaran, K.; Todd, D.C.; Soth, M. Altered respiratory physiology in obesity. **Can Respir J**, v.13, n.4, p.203-210, 2006.
- Patadia, M.O.; Murrill, L.L.; Corey, J. Asthma: symptoms and presentation. **Otolaryngol Clin N Am**, v.47, n.1, p.23-32, 2014.
- Pelosi, P, *et al.* The effects of body mass on lung volumes, respiratory mechanics, and gas exchange during anesthesia. **Anesth Analg**, v.87, n.3, p.654-60, 1998.
- Pereira, C.A.C.; Rodrigues, S.T. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. **J Bras Pneumol**, v.33, n.4, p.397-406, 2007.
- Peters, J.I. *et al.* Impact of obesity in asthma: evidence from a large prospective disease management study. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v.106, n.1, p.30-35, 2011.
- Peterson, J.B.; Prisk, G.K., Darquenne, C. Aerosol deposition in the human lung periphery is increased by reduced-density gas breathing. **J Aerosol Med Pulm Drug Deliv**, v.21, n.2, p.159-168, 2008.
- Peters-Golden. M. *et al.* Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. **Eur Respir J**, v.27, n.3, p.495-503, 2006.
- Popkin, B. The obesity epidemic is a worldwide phenomenon. **Nutr Rev**, v.56, n.4, p.106-114, 1998.
- Plumb, J.; Brawer, R.; Brisbon, N. The interplay of obesity and asthma. **Curr Allergy Asthma Rep**, v.7, n.5, p.385-389, 2007.
- Preis, S.R. *et al.* Neck circumference as a novel measure of cardiometabolic risk: The Framingham Heart Study. **J Clin Endocrinol Metab**, v.95, n.8, p.3701-3710, 2010.
- Puhl, R.M.; Heuer, C.A. The stigma of obesity: a review and update. **Obesity**, v.17, n.5, p.941-964, 2009.
- Pynn, M.C.; Thornton, C.A.; Davies, G.A. Asthma pathogenesis. **Pulmão RJ**, v.21, n.2, p.11-17, 2012.
- Robinson, P.D. Obesity and its impact on the respiratory system. **Paediatr Respir Rev**, v.15, n.3, p.219-226, 2014.
- Salome, C.M.; King, G.G.; Berend, N. Physiology of obesity and effects on lung function. **J Appl Physiol**, v.108, n.1, p.206-211, 2010.
- Sampson, M.G.; Grassino, A.E. Load compensation in obese patients during quiet tidal breathing. **J Appl Physiol**, v.55, n.4, p.1269-1276, 1983.
- Rasmussena, F.; Hancox, R.J. Mechanisms of obesity in asthma. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**, v.14, n.1, p.35-43, 2014.

- Rastogi, D. *et al.* Obesity-associated asthma in children: a distinct entity. **Chest**, v.141, n.4, p.895-905, 2012.
- Reuben, A.D.; Harris, A.R. Heliox for asthma in the emergency department: a review of the literature. **Emerg Med J**, v.21, n.2, p.131-135, 2004.
- Ricciardolo, F.L. *et al.* Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. **Physiol Rev**, v.84, n.3, p.731-65, 2004.
- Rodrigo, G.J. *et al.* Heliox for non-intubated acute asthma patients. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v.18, n.4, 2006.
- Romieu, I. *et al.* Body mass index, change in body silhouette, and risk of asthma in the E3N cohort study. **Am J Epidemiol**, v.158, n.2, p.165-174, 2003.
- Rose, J.S.; Panacek, E.A.; Miller, P. Prospective randomized trial of heliox-driven continuous nebulizers in the treatment of asthma in the emergency department. **J. Emerg Med**, v.22, n.2, p.133–137, 2002.
- Saraiva, S.A. *et al.* Impact of obesity on airway and lung parenchyma remodeling in experimental chronic allergic asthma. **Respir Physiol Neurobiol**, v.177, n.2, p.141-148, 2011.
- Scott, H.A. *et al.* Airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma. **Eur Respir J**, v.38, n.3, p.594-602, 2011.
- Scott, H.A. *et al.* Relationship between body composition, inflammation and lung function in overweight and obese asthma. **Respir Res**, v.13, n.1, p.10, 2012.
- Sellers, W.F.S. Inhaled and intravenous treatment in acute severe and life-threatening asthma. **Br J Anaesth**, v.110, n.2, p.183-190, 2012.
- Sembajwe, G. *et al.* National income, self-reported wheezing and asthma diagnosis from the World Health Survey. **Eur Respir J**, v.35, n.2, p.279-286, 2010.
- Sharma, S. *et al.* Is Obesity Associated with an increased risk for airway hyperresponsiveness and development of asthma ? **Allergy Asthma Clin Immunol**, V.4, n.2, p.51-58, 2008.
- Sharp, J.T.; Druz, W.S.; Kondragunta, V.R. Diaphragmatic responses to body position changes in obese patients with obstructive sleep apnoea. **Am Rev Respir Dis**, v.133, n.1, p.32-37, 1986.
- Shiue, S.T.; Gluck, E.H. The use of helium-oxygen mixtures in the support of patients with status asthmaticus and respiratory acidosis. **J Asthma**, v.26, n.3, p.177-180, 1989.
- Sideleva, O. *et al.* Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway. **Am J Respir Crit Care Med**, v.7, n., p.598-605, 2012.

- Simon, G.E. *et al.* Association between obesity and depression in middle-aged women. **General Hospital Psychiatry**, v.30, n., p.32-39, 2008.
- Sin, D.D.; Jones, R.L.; Man, S.F. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. **Arch Intern Med**, v.162, n.13, p.1477-1481, 2002.
- Sivapalan, P.; Diamant, Z.; Ulrik, C.S. Obesity and asthma: current knowledge and future needs. **Curr Opin Pulm Med**, v.21, n.1, p.80-85, 2015.
- Stanley, A.V.; Demissie, K.; Rhoads, G.G. Asthma development with obesity exposure: observations from the cohort of the National Health and Nutrition Evaluation Survey Epidemiologic Follow-up Study (NHEFS). **J Asthma**, v.42, n.2, p.97-99, 2005.
- Stirling, R.G.; Chung, K.F. Severe asthma: definition and mechanisms. **Allergy**, v.56, n.9, p.825-840, 2001.
- Stuart, B.O. Deposition of inhaled aerosols. **Arch Intern Med**, v.131, n.1, p.60-73, 1973.
- Suratt, P.M. *et al.* Compliance of chest wall in obese subjects. **J Appl Physiol**, v.57, n.2, p.403-407, 1984.
- Sutherland, T.J. *et al.* The effect of adiposity measured by dual-energy X-ray absorptiometry on lung function. **Eur Respir J**, v.32, n.1, p.85-91, 2008.
- Tchernof, A.; Després, J.P. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. **Physiol Rev**, v.93, n.1, p.359-404, 2013.
- Telenga, E.D. *et al.* Obesity in asthma: more neutrophilic inflammation as a possible explanation for a reduced treatment response. **Allergy**, v.67, n.8, p.1060-1068, 2012.
- Torchio, R. *et al.* Mechanical effects of obesity on airway responsiveness in otherwise healthy humans. **J Appl Physiol**, v.107, n.2, p.408-416, 2009.
- Torriani, M. *et al.* Compartmental neck fat accumulation and its relation to cardiovascular risk and metabolic syndrome. **Am J Clin Nutr**, v.100, n.5, p.1244-1251, 2014.
- Veale, D.; Rabec, C.; Labaan, J.P. Respiratory complications of obesity. **Breath**, v.4, n.3, p.210-423, 2008.
- Vecellio, L. The mesh nebuliser: a recent technical innovation for aerosol delivery. **Breathe**, v.2, n.3, p.253-260, 2006.
- Vecellio, L. *et al.* Evaluation of nebulizers performances with small fill volumes in accordance with European standard EN13544-1. **J Aerosol Med**, v.18, p.116, 2005.
- Vecellio, L. *et al.* Deposition of aerosols delivered by nasal route with jet and mesh nebulizers. **Int J Pharm**, v.407, n.1-2, p.87-94, 2011.

- VIGITEL. Acesso: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/abril/15/PPT-Vigitel-2014-.pdf>. Em 25 de agosto de 2015. Fonte: Ministério da Saúde.
- Von Behren, J. *et al.* Obesity, waist size and prevalence of current asthma in the California Teachers Study cohort. **Thorax**, v. 64, n.10, p.889-893, 2009.
- Vortmann, M.; Eisner, M.D. BMI and health status among adults with asthma. **Obesity**, v.16, n.1, p.146-152, 2008.
- Yu, C.P.; Nicolaides, P.; Soong, T.T. Effect of random airway sizes on aerosol deposition. **Am Ind Hyg Assoc J**, v.40, n.11, p.999-1005, 1979.
- Yu, C.P.; Diu, C.K. Total and regional deposition of inhaled aerosols in humans. **J Aerosol Sci**, v.14, n.5, p.599-509, 1983.
- Zammit, C. *et al.* Obesity and respiratory diseases. **Int J Genl Med**, v.3, p.335-343, 2010.
- Zerah, F. *et al.* Effects of obesity on respiratory resistance. **Chest**, v.103, n.5, p.1470-1476, 1993.
- Watson, R.A.; Pride, N.B. Postural changes in lung volumes and respiratory resistance in subjects with obesity. **J Appl Physiol**, v.98, n.2, p.512-517, 2005.
- Wenzel, S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. **Nat Med**, v.18, n.5, p.716-725, 2012.
- Werner, H.A. Status asthmaticus in children: a review. **Chest**, v.119, n.6, p.1913-1929, 2001.
- World Health Organization. Fact Sheet No. 311. Obesity and Overweight. Geneva, 2006.
- World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation (TRS 894). Geneva, 2000.
- World Health Organization. The world health report 2002: reducing risks, promoting healthy life, 2002.
- World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, p.8-11, 2008.
- Woods, S.C.; Gotoh, K.; Clegg, D.J. Gender differences in the control of energy homeostasis. **Exp Biol Med**, v.228, n.10, p.1175-1180, 2003.

APÊNDICE A -Does Aerosol Deposition Change with Obesity in Women?

Jacqueline de Melo Barcelar¹, Luciana Alcoforado¹, Antonio Konrado Barbosa², Valdecir Castor Galindo Filho¹, Simone Cristina S. Brandão², James B Fink³, Armèle Dornelas de Andrade^{1*}

¹ Department of Physical Therapy, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil.

² Nuclear Department, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil.

³ Georgia State University, Atlanta, GA, USA.

*Corresponding author:

Email: armeledornelas@hotmail.com (ADA)

E-mail addresses: jacqueline_barcelar@hotmail.com (J.M. Barcelar), lucalcoforado@yahoo.com.br (L. Alcoforado), konrado.radiologia@gmail.com (A.K. Barbosa), vcastorgalindo@yahoo.com (V.C. Galindo Filho), sbrandaonuclearufpe@gmail.com (S.C.S. Brandão), fink.jim@gmail.com (J.B. Fink). armeledornelas@hotmail.com (A.D. de Andrade).

ABSTRACT

BACKGROUND: The presence of fat in thorax, abdomen and oropharyngeal compartment has been associated with restriction of movement of the chest wall and diaphragm, and compression of the pharynx. These changes may influence deposition and distribution of radio-aerosol to the lungs. The aim of this study was to assess pulmonary deposition and distribution of radio-aerosol in obese and non-obese women, using 2-D planar scintigraphy. **METHODS:** Radiolabeled aerosol deposited in the pulmonary and extra pulmonary compartments delineated into regions of interest (ROI) were measured in 29 healthy women, 14 normal weight (BMI = 18.5 - 24.9 kg/m²) and 15 obese (BMI $\geq$ 30 kg/m²) after inhaling an aerosol of technetium labeled diethylenetriamine penta-acetic acid (99mTc - DTPA) with an activity of 37MBq in a total volume with normal saline of 0.2 ml using a breath actuated vibrating mesh inhaler. **RESULTS:** Obese women had higher aerosol deposition in the upper airways (9.54 $\pm$ 3.68%) compared with non-obese women (4.94 $\pm$ 1.92%), (p=0.002). In intergroup comparison of ROI, both horizontal and vertical gradients exhibited similar distribution pattern despite the higher pulmonary deposition in non- obese women (61.65 $\pm$ 7.37%; 46.48 $\pm$ 8.94%, p<0.001), respectively. **CONCLUSIONS:** Compared to non-obese, obese women demonstrated reduced pulmonary deposition largely offset by greater deposition in oropharynx.

Keywords: Body weight, administration inhalation, radionuclide imaging, lung, airway obstruction.

Introduction

The incidence of obesity in otherwise healthy women is on the rise in many parts of the world [1]. Obesity is associated with increased incidence of multiple diseases such as diabetes mellitus, dyslipidemia, cardiovascular disorders and pulmonary disorders like asthma [2], [3]. Medical aerosols are an important route of drug delivery, providing potential advantages over oral or intravenous route in the treatment of lung disease [4], with drugs for local effect such as bronchodilators, anti-inflammatory agent, mucolytics and anti-infectives [5-7]. Medical aerosols may also be administered for systemic effect, for example inhaled insulin has emerged as a viable option for controlling diabetes in type II and type I patients [8].

The effectiveness of medical aerosols is dependent on essential details such as the amount of drug that deposits in the lung and the distribution of that drug across specific regions of the lung [9]. Factors that influence the distribution of aerosol deposition includes: the characteristics of the aerosol inhaled, lung pathophysiology, breathing pattern as well as lung and upper airway geometry [9], [10].

In obese individuals, the deposition and distribution of radio-aerosol may be influenced due to the accumulation of adipose tissue in the thorax, abdomen and neck. The presence of fat in thorax and abdomen has been associated with restriction of movement of the chest wall and diaphragm, reducing thoracic compliance and impacting regional lung expansion [11], [12]. Increase of adipose tissue in the peripharyngeal compartment may compress the pharynx, reducing the internal diameter of the hypopharynx above the larynx, resulting in airway narrowing [13], and is commonly associated with manifestation of obstructive sleep apnea.

The majority of reports of aerosol deposition and distribution have been performed in subjects, who are not obese [14], [15]. The impact of obesity on aerosol delivery and distribution to the lungs could be valuable to guide clinicians in appropriate treatment and dosing strategies. We hypothesized that healthy obese women would have lower pulmonary deposition and different distribution patterns of aerosol compared with healthy women of normal weight. The aim of this study was to assess pulmonary deposition and distribution of radio-aerosol in otherwise healthy obese and non-obese women, using 2-D planar scintigraphy.

Methods

Subjects

A cross-sectional study was performed including 29 healthy adult women, 15 obese selected sequentially by convenience from the Hospital of the Universidade Federal de Pernambuco and 14 controls of normal weight from volunteers recruited. Inclusion criteria were age between 18 and 60 years and body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m² for the obese group and 18.5 - 24.9 kg/m² for the control group. Women with acute or chronic pulmonary or neuromuscular diseases, smokers and those incapable of performing procedures were excluded.

Ethics statement

The study was approved by the Research Ethics Committee of the Universidade Federal de Pernambuco and written informed consent was obtained from each volunteer who agreed to participate in the research.

Study protocol

Anthropometric measures were initially assessed with volunteers in the orthostatic position, wearing light clothes and barefoot. Age, height and weight measurements (InBody R20, Biospace, Korea) were used to calculate body mass index (BMI, kg/m²). A flexible 2-m tape measure was used to determine: waist circumference (WC) at the lowest level between the last rib and iliac crest; hip circumference (HC) [16] at the highest level in the buttocks region; neck circumference (NC) measured at the base of the neck at the level of the cricothyroid cartilage [17]. The WC and HC data were used to calculate waist-to-hip ratio (WHR).

Spirometry was performed using a portable spirometer (Microloop MK8, Micromedical, Kent, England) to measure forced expiratory volume in the first second (FEV₁), forced vital capacity (FVC), and the ratio between forced expiratory volume in the first second and forced vital capacity (FEV₁/FVC), which were then calculated as predicted values for Brazilian subjects [18]. Subjects sat erect, with both feet on the floor and arms unsupported, using a mouthpiece and nose clip and performed at least three forced vital

capacity maneuvers, at two-min intervals, in accordance with reproducibility and acceptability criteria of the American Thoracic Society (ATS), [19], [20].

All subjects inhaled an aerosol of technetium labeled diethylenetriamine penta-acetic acid (^{99m}Tc -DTPA) with an activity of 37 MBq and 0.9% saline solution in a total dose volume of 0.2 ml using a breath actuated vibrating mesh inhaler (Adagio, Dance Biopharm, San Francisco, CA) which generates aerosol during inspiratory flow rates between 7 and 14 L/min, with a mean mass aerodynamic diameter (MMAD) ranging from 3.0–4.5 micron and geometric standard deviation of 2.0 as determined with a chilled next generation impactor (NGI). Immediately after nebulization was complete, radioactivity was counted with a scintillation camera (STARCAM 3200 GE, California, EUA) for 300 seconds, with a matrix of 256 x 256 in a view of posterior thorax, followed by a scan of the upper airway, and then device components (inhaler device, mouthpiece cartridge (MPC) and the filter into which subjects exhaled) to determine a mass balance of radioaerosol.

Analysis of radiolabeled aerosol deposited in the pulmonary and extra-pulmonary compartments were expressed as a percentage of the total count. Left and right lung were delineated into regions of interest (ROI) both vertical (upper, middle and lower) and horizontal (central, intermediate and peripheral) gradients in accordance with previously reported methods [21], [22]. Index of lung deposition was calculated and expressed as a percentage of the ratio between the numbers of counts for each ROI by the total number of counts of the respective lung.

A Correction factor for tissue absorption reported by Fleming et al. [23] was applied, which described a calculation with the BMI ($\text{AF}_{\text{gm}} = 0.0562\text{BMI} + 0.907$). Fleming et al. [23] considered that the attenuation correction technique using the BMI produced even better precision than the thickness measurement method.

Statistical analysis

Statistical analysis was carried out using SPSS 18.0 software (Statistical Package for the Social Sciences, California, EUA). The Shapiro-Wilk and Levene's test for normality were used to verify sample normality and intergroup homogeneity. Group data were summarized using means and standard deviations. Differences between groups were evaluated by Mann Whitney test. All tests were conducted at a 95% confidence level and significance level of $p < 0.05$.

A pilot study was made with five individuals in each group to calculate the sample size [24]. A total of 28 participants would provide 85% power and alpha level of 0.05 to detect difference between groups in the upper airways and lung deposition with or no correction for tissue absorption.

Results

Anthropometric parameters and results of spirometry are listed in Table 1. NC, WC, HC circumferences were significantly higher in the obese women than in control, while no differences were found between groups in terms of spirometric function (FEV₁, FVC, FEV₁/FVC).

Table 2 shows the distribution of radioaerosol for each compartment in both normal weight and obese women based on actual counts. Table 3 shows distribution of radioaerosol across compartments with correction of tissue absorption based BMI [23]. Both uncorrected and corrected data, obese women had higher aerosol deposition in the upper airways compared with non-obese women.

In intergroup comparison of ROI, both horizontal and vertical gradients exhibited similar distribution pattern between groups despite the higher pulmonary deposition in non-obese women ($p < 0.001$) (Figure 1).

The ratio between peripheral and central compartments was similar between non-obese (2.20 ± 0.66) and obese women (1.94 ± 0.33 ; $p = 0.406$) in the right lung; and in the left lung (2.46 ± 0.60 ; 2.19 ± 0.60 , $p = 0.398$), respectively.

Figure 2 shows representative scintigraphic images of pulmonary deposition in non-obese and obese women.

Discussion

Our findings support that obese women demonstrate reduced pulmonary deposition of radio-aerosol with increased deposition in the upper airways compared to the non-obese women. However, distribution across the lungs was similar between non-obese and obese women, with similar ratio across both vertical and horizontal ROIs.

The literature abounds with conflicting reports as to correlation of excess weight and lung function. Similar findings were reported in studies with obese women who had no lower FEV₁ and FVC between groups or between the predicted values [25-27], while studies [28-

30] reported differences in lung function with obesity (largely in men), who may demonstrate differences in body fat distribution compared to women.

Comparing deposition of radio-aerosol between the two groups is dependent in part on the application of a factor to compensate for tissue absorption of radiation. Absorption and scatter of radiation with larger body mass has been well described and failure to compensate can result in apparent “under estimation” of lung deposition in obese subjects.

The neck circumference, a well established index of upper body obesity and closely related to the accumulation of fat in the neck [17], [31] was 4 cm greater in the obese group ($p=0.001$). The increase in external diameter is associated with a reduction of internal diameter and narrowing of the structures in the oro and hypo-pharynx.

Our study found that the deposition of radioaerosol in the upper airway was 2 fold greater in obese group. This suggests that the difference in the volume of tissue and narrowing diameters of upper airway with obesity may be associated with greater impactive losses of aerosol in the upper airway, reducing the drug reaching the lungs. This provides possible insights into treatment of the obese asthmatic patient, and factors impairing the control of the symptoms and the lack of response to treatments [32].

Bogström et al. [33] based on a review of literature of studies on lung deposition and its variability, concluded that the degree of throat deposition helps to explain the variability in lung deposition of inhaled drugs. They reported no difference in total distribution of the aerosol in the lungs between studies with adult patients (like Asthma or COPD) and the healthy adults, it is less likely that Asthma and COPD will modify the internal diameter of the patient’s throat than changes associated with obesity.

The impact of obesity on aerosol deposition in the throat was also observed in the reports of D’Anza et al. [34] in which the linear regression models showed significant associations between BMI and tracheal airway dimensions. After controlling for gender and age, they reported that 1kg/m^2 increase in BMI was associated with a decrease in tracheal width by 0.05mm.

Torriani et al. [13] described that more adipose tissue accumulated in the subcutaneous tissue of the neck, with greater adiposity in overweight and obese women than men. This may

be a contributing cause of the greater deposition of aerosol in the upper airway in obese women, reducing drug reaching the lungs.

While we found a significant difference in upper airway deposition with obese vs non-obese women, it should be noted that the breathing pattern used in this study limited aerosol generation during inspiratory flows of 7 – 14 L/min, which are substantially less than normal inspiratory flow rates of 30 – 60 L/min more typically studied with inhalers in adults. With higher inspiratory flow rates we would expect substantially greater deposition in the upper airway with both groups, with a more pronounced difference between obese and non-obese women.

Table 3 shows corrected mass balance and proportion of deposition across all compartments for both groups. While the calculated lung activity was lower for the obese subjects, the other none corrected compartments account for most of the difference in lung deposition between the two groups. This supports that with or without correction, the pulmonary deposition was significantly lower in the obese subjects. This appears to be a product of the greater deposition in the upper airway with obese subjects, consequently, a higher deposition of inhaled drug aerosol in the throat would outcome in a decreased of lung deposition. Furthermore, increased deposition in the upper airways suggests greater amount of drug absorption systemically, with potential for greater side effects.

Analysis of the vertical gradient found higher deposition in the middle and lower third regions than in the upper third, this distribution may be attributed mainly to the vertical difference in pleural pressure between the upper and lower lung regions. Ventilation per unit volume decreases from the base to the apex of the lung, as a result of regional differences in intrapleural pressure resulting from gravitational influences [35]. In the horizontal ROIs the peripheral and intermediate counts were greater than the central compartment for both left and right lungs in both groups. The high P/C ratios are likely a product of the low inspiratory flows (7–14 L/min) and extended inspiratory times (ranging from 8 – 16 seconds) followed by a 5 second breath hold.

The limitations of the 2D technology used in this study did not lend itself to calculating differences in tissue related scatter and absorption and the lack of subject specific correction factor for tissue absorption, consequently we used previously described correction factors in both groups for data analysis. With the application of the correction factors, the

proportion of radiation retained in the MPC was similar across groups, and correlated to the per cent of total drug dose retained in the MPC ($16\pm 4\%$) [36]. This suggests that the correction factor has helped to normalize values for the noncorrected compartments.

In conclusion, obese women demonstrated reduced radio-aerosol pulmonary deposition that was offset by greater deposition in oropharynx than non-obese women. In contrast distribution across the lungs was similar between non-obese and obese women, with similar ratio across both vertical and horizontal ROI. Future studies are necessary with broader range and degree of obesity and with men to see if this pattern of aerosol deposition is similar. Our findings may provide fresh insights to help guide clinicians in appropriately adjusting prescribed doses to achieve therapeutic lung doses in this population when targeting either local or systemic drugs to the lungs.

Author contributions

Conceived and designed the experiments: JMB JBF ADA. Performed the experiments: JMB LA AKB. Analyzed the data: JMB LA VCGF. Contributed reagents/materials/analysis tools: JMB SCSB. Wrote the paper: JMB JBF ADA.

References

1. Popkin BM, Adair LS, Ng SW (2012) Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutr Rev* 70: 3–21.
2. Grundy AM (2004) Obesity, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2595–2600.
3. Novosad S, Khan S, Wolfe B, Khan A (2013) Role of obesity in asthma control, the obesity-asthma phenotype. *Journal of Allergy* Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/538642>.
4. Darquenne C (2012) Aerosol deposition in health and disease. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 25:140–147.
5. Verbank S, Schuermans D, Paiva M, Vincken W (2006) The functional benefit of anti-inflammatory aerosol in the lung periphery. *J Allergy Clin Immunol* 118: 340-346.
6. Rubin K (2010) Air and soul: the science and application of aerosol therapy. *Respir Care* 55:911-921.
7. Smaldone GC (2006) Advances in Aerosols: Adult respiratory disease. *J Aerosol Med* 19:36-46.
8. Gowtham T, Rafi Khan P, Chand Gop K, Nagasaraswathi M (2011) Facts on Inhaled Insulin. *J App Pharm Sci* 01:18-23.
9. Labiris NR, Dolovich MB (2003) Pulmonary drug delivery. Part I: Physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *Brit J Clin Pharmacol* 56:588-599.
10. Clark A (2012) Understanding penetration index measurements and regional lung targeting. *J Aerosol Med Pulm drug Deliv* 25:179-187.
11. Parameswaran K, Todd DC, Soth M (2006) Altered respiratory physiology in obesity. *Can Respir J* 13:203–210.
12. Veale D, Rabec C, Labaan JP (2008) Respiratory complications of obesity. *Breath* 4:210-423.
13. Torriani M, Gill CM, Daley S, Oliveira AL, Azevedo DC, et al. (2014). Compartmental neck fat accumulation and its relation to cardiovascular risk and metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 100:1244–1251.
14. Majoral C, Fleming J, Conway J, Katz I, Tossici-Bolt L, et al. (2014) Controlled, Parametric, Individualized, 2D and 3D Imaging Measurements of Aerosol Deposition in

- the Respiratory Tract of Healthy Human Volunteers: In Vivo Data Analysis. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 27:1-14.
15. Bennett WD, Xie M, Zeman K, Hurd H, Donaldson S (2014) Heterogeneity of Particle Deposition by Pixel Analysis of 2D Gamma Scintigraphy Images. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 27:1–8.
 16. World Health Organization (2008) Waist Circumference and Waist–Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation Geneva 8–11.
 17. Ben-Noun L, Sohar E, Laor A (2001) Neck circumference as a simple screening measure for identifying overweight and obesity patients. *Obes Res* 9:470–474.
 18. Pereira, CAC, Sato T, Rodrigues (2007) New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol* 33:397-406.
 19. American Thoracic Society/European Respiratory Society (2002) ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 166:518–624.
 20. Miller MR, Crapo RO, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, et al. (2005) General considerations for lung function testing. *Eur Respir J* 26:319-38.
 21. Alcoforado L, Brandão S, Rattes C, Brandão D, Lima V, et al. (2013) Evaluation of lung function and deposition of aerosolized bronchodilators carried by heliox associated with positive expiratory pressure in stable asthmatics: A randomized clinical trial. *Respir Med* 107: 1178-1185.
 22. Newman S, Bennett WD, Biddiscombe M, Devadason SG, Dolovich MB, et al. (2012) Standardization of techniques for using planar (2D) imaging for aerosol deposition assessment of orally inhaled products. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 25 Suppl 1:S10-28.
 23. Fleming JS, Conway JH, Holgate ST, Moore EA, Hashish AH, et al. (1998) Evaluation of the accuracy and precision of lung aerosol deposition measurements from planar radionuclide imaging using simulation. *Phys Med Biol* 43:2423–2429.
 24. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A (2007) G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 39:175-191.
 25. Babb TG, Ranasinghe KG, Comeau LA, Sermon TL, Schwartz B (2008) Dyspnea on exertion in obese women. *Am J respir Crit Care Med* 178:116-123.

26. Collet F, Mallart A, Bervar JF, Bautin N, Matran R, et al. (2007) Physiologic correlates of dyspnea in patients with morbid obesity. *Int J Obesity* 31:700-706.
27. Sarikaya S, Cimen OB, Gokcay Y, Erdem R (2003) Pulmonary function tests, respiratory muscle strength, and endurance of persons with obesity. *Endocrinologist* 13:136-141.
28. Al-Bader WR, Ramadan J, Nars-Eldin A, Barac-Nieto M (2008) Pulmonary ventilatory functions and obesity in Kuwait. *Med Princ Pract* 17:20-26.
29. Chlif M, Keochkerian D, Mourlhon C, Coquet D, Ahmaidi S (2005) Noninvasive assessment of the tension-time index of inspiratory muscles at rest in obese male subjects. *Int J Obes* 29:1478-83.
30. Chlif M, Keochkerian D, Choquet D, Vaidie A, Ahmaidi S (2009) Effects of obesity on breathing pattern, ventilatory neural drive and mechanics. *Respir Physio Neurobiol* 168(3):198-202.
31. Saka M, Türker P, Ercan A, Kızıltan G, Baş M (2014) Is neck circumference measurement an indicator for abdominal obesity? A pilot study on Turkish Adults. *Afr Health Sci* 14: 570–575.
32. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
33. Bogström L, Olsson BO, Thorsson L (2006) Degree of throat deposition can explain the variability in lung deposition of inhaled drugs. *J of Aerosol Med* 19:473-483.
34. D’Anza B, Knight J, Greene JS (2015) Does body mass index predict thacheal airway size? *Laryngoscope* 125:1093-1097.
35. West JB (1978) Pression Regional Differences in the Lung. *Chest* 74:426-437.
36. Galindo VC, Barcelar JM, Alcoforado L, Brandão SCS, Fink JB, et al. (2015) Impact of breathing pattern on depositon and tolerability of a novel liquid inhaler. 20th ISAM-Congress International Society for Aerosols in Medicine p 280(Abstract).

Figure and Tables Legends

Figure 1. Intergroup comparison of mass radioaerosol deposition in non-obese and obese women through the vertical and horizontal gradients expressed as total count (mean $\pm$ SD). Mann-Whitney Test, * $p<0.001$.

Figure 2. Scintigraphic images obtained after inhalation with a breath actuated vibrating mesh device in non-obese women (A) and obese women (B).

Table 1. Anthropometric parameters and lung function from each group of the study.

Table 2. Mass of radioaerosol deposition in pulmonary and extrapulmonary compartments in non-obese and obese women expressed as percent of total counts (mean $\pm$ SD) with no correction for tissue absorption.

Table 3. Mass of radioaerosol deposition with correction factor as described by Fleming applied in non-obese and obese women expressed as percent of total count (mean $\pm$ SD).

Figure 1

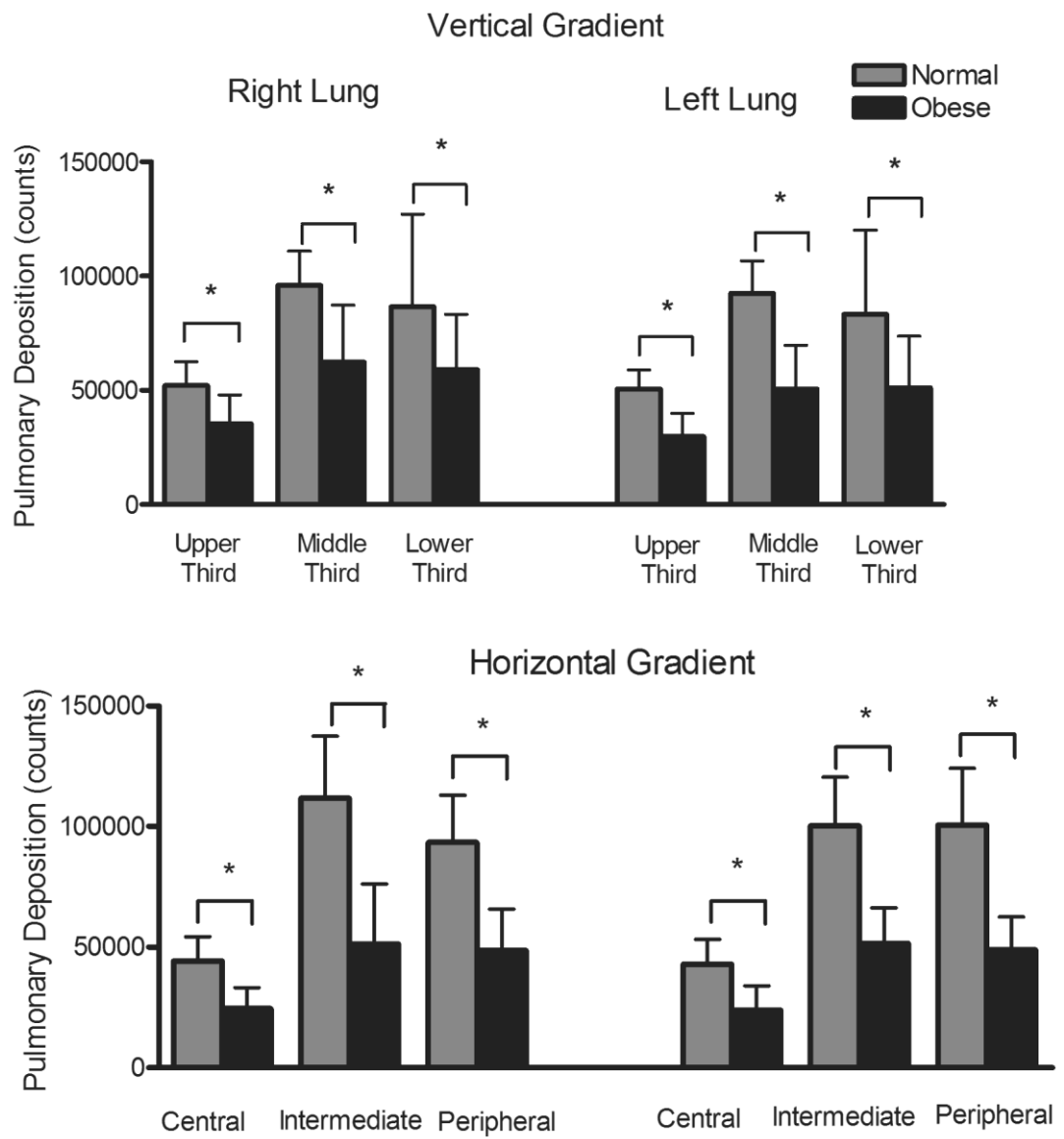


Figure 2

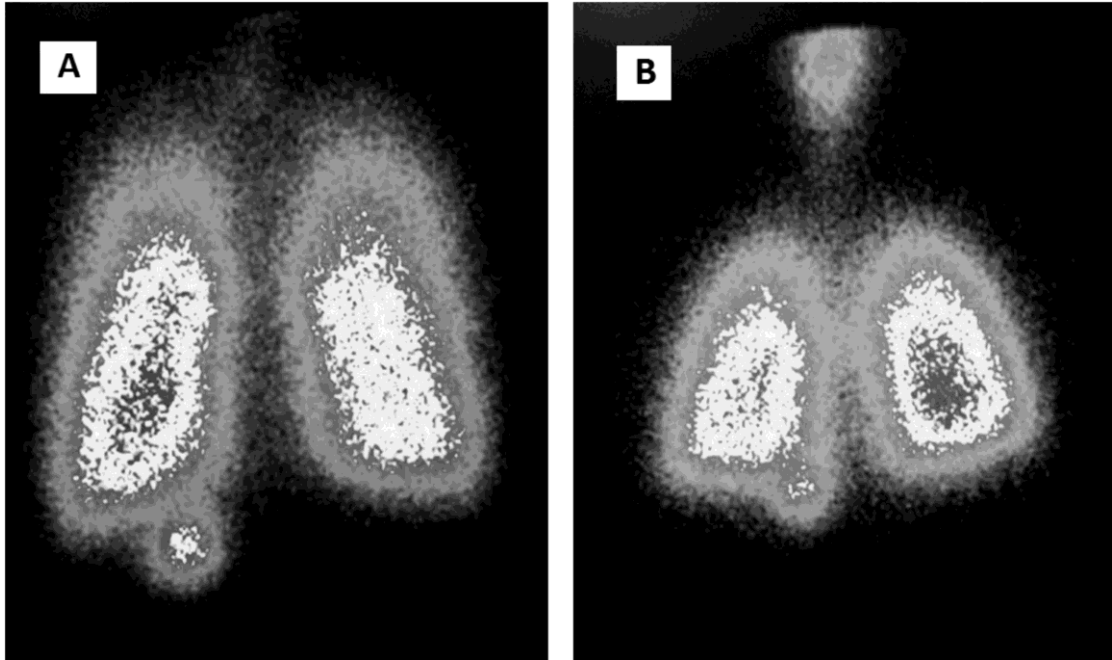


Table 1

	Non-Obese (n=14)	Obese (n=15)	p-value
Age (years)	33.07±12.79	36.67±11.42	0.325
BMI(kg/m²)	22.06±1.97	35.66±5.13	<0.001
NC(m)	0.32±0.02	0.36±0.03	<0.001
WC(m)	0.75±0.08	0.99±0.12	<0.001
HC(m)	1.01±0.07	1.22±0.13	<0.001
WRH	0.76±0.07	0.82±0.07	0.057
FEV₁ (%pred)	92.72±10.02	86.00±12.89	0.139
FVC (%pred)	90.18±10.31	82.61±13.00	0.192
FEV₁/FVC (%pred)	104.00±6.67	103.15±7.51	1.000

n=number of individuals; BMI= body mass index; NC= Neck circumference; WC= waist circumference; HC= hip circumference; WHR= waist-to-hip ratio; FEV₁= forced expiratory volume in the first second percentage of predicted value; FVC= forced vital capacity percentage of predicted value; FEV₁/FVC= ratio of forced expiratory volume in the first second and forced vital capacity percentage of predicted value. Data is expressed as mean ± standard deviation. Mann-Whitney Test, p-value < 0.05 (non-obese vs obese).

Table 2

	Non-Obese (n=14)	Obese (n=15)	p-value
Lung (%)	61.65±7.37	46.48±8.94	<0.001
Upper airways (%)	4.94±1.92	9.54±3.68	0.002
Stomach (%)	2.63±1.34	3.50±3.18	0.647
Device (%)	0.49±0.67	0.87±0.96	0.121
MPC Cartridge (%)	26.02±7.13	34.19±7.33	0.008
Expiratory filter (%)	4.27±3.51	6.25±6.74	0.359

Mann-Whitney Test, p<0.05.

Table 3

	Non-Obese (n=14) Fleming correction	Obese (n=15) Fleming correction	Delta N-O	p-value
Lung (%)	77.29±5.32	70.52±8.55	+6.77	0.015
Upper airways (%)	2.91±1.64	5.03±1.99	-2.12	0.001
Stomach (%)	1.56±0.89	1.96±1.97	-0.40	0.965
Device (%)	0.29±0.41	0.51±0.68	-0.22	0.222
MPC Cartridge (%)	15.43±4.76	18.40±4.99	-2.97	0.127
Expiratory filter (%)	2.51±2.01	3.58±4.73	-1.07	0.600

Delta N-O = Mean difference between N-normal and O- obese. Mann. Whitney Test, $p < 0.05$.

APÊNDICE B - Pulmonary deposition and distribution of radio-aerosol in non-asthmatic and stable asthmatic obese women and the effect of heliox: A randomized crossover trial

Jacqueline de Melo Barcelar¹, Luciana Alcoforado¹, Helen Kerlen Bastos Fuzari¹, Simone Cristina S. Brandão², James B Fink³, Armèle Dornelas de Andrade^{1*}

¹Department of Physical Therapy, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil.

² Nuclear Department, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil.

³ Georgia State University, Atlanta, GA, USA.

*Corresponding author:

Email: armeledornelas@hotmail.com (ADA)

E-mail addresses: jacqueline_barcelar@hotmail.com (J.M. Barcelar), lucalcoforado@yahoo.com.br (L. Alcoforado), helen.fisio@uol.com.br (H.K.B. Fuzari), sbrandaonuclearufpe@gmail.com (S.C.S. Brandão), fink.jim@gmail.com (J.B. Fink). armeledornelas@hotmail.com (A.D. de Andrade).

ABSTRACT

Background: Pulmonary deposition is greater in asthmatics than in healthy subjects, but the impact of obesity on aerosol delivery remains unanswered. The use of helium oxygen mixtures that has been advocated to carry aerosols deeper into the airway during asthma exacerbation may improve aerosol deposition in obese asthmatics. **Aim:** The aim of the study was to assess pulmonary deposition and distribution of radio-aerosol in non-asthmatic and asthmatic obese women with mild to moderate stable asthma and analyze the effect of heliox in this population, using 2-D planar scintigraphy. **Methods:** This is a randomized crossover trial of bronchodilator aerosols carried by oxygen or heliox. An aerosol of technetium labeled diethylenetriaminepenta-acetic acid (^{99m}Tc - DTPA) with an activity of 37 MBq in a total dose volume with normal saline of 1.5 mL was administered using a vibrating mesh nebulizer. **Results:** Twenty obese women non-asthmatic and asthmatic stable mild to severe asthma completed all arms of the study. Breathing oxygen, the asthmatic group had 5% greater pulmonary deposition compared to non-asthmatics ($p=0.016$), with higher aerosol deposition in central areas in the right lung (C/P ratio $=0.90\pm0.23$, 0.71 ± 1.13 ; $p < 0.050$, respectively) with a negative correlation between C/P ratio and $\text{VEF}_1\%$ ($r=-0.670$; $p=0.001$), CVF% ($r=-0.608$; $p=0.004$) and $\text{VEF}_1/\text{CVF}\%$ ($r=-0.509$; $p=0.022$). Breathing heliox, no differences in pulmonary deposition were detected between groups. However, deposition decreased in oropharynx ($p=0.009$) and increased in the expiratory filter ($p=0.023$) in non-asthmatics. **Conclusions:** In obese women, pulmonary deposition was greater with asthmatics with higher central aerosol deposition. Despite the theoretic benefits of a helium-oxygen mixture no increase in lung deposition was observed, but heliox decreased oropharyngeal deposition in non-asthmatic obese women.

Keywords: Body weight, obese, asthma, airway obstruction, heliox, radionuclide imaging.

1 Introduction

Obesity is a well-established risk factor for many chronic conditions including diabetes, hypertension, and respiratory problems such as obstructive sleep apnea [1, 2, 3]. Asthma has been added to that list, which incidence rises with Body Mass Index (BMI), mainly among women [2, 3]. Obesity has been linked to asthma in several studies with odds ratio of 1.5–3.5 and relative risk of 1.1–3.5 across adult and paediatric populations [4, 5], although the appropriate explanation of this association has not been fully enlightened. Physical or mechanical effect of obesity on respiratory system seems likely to play a role in the obesity and asthma association.

In obese subjects the excess of fat deposition on thorax and abdomen has been observed to restrict chest wall expansion, with decrease in the functional residual capacity (FRC) and in the expiratory reserve volume (ERV) [6]. The restrictive forces of the lung parenchyma on the airways are reduced at low lung volumes, and a lower FRC may reduce the tidal stretch of the airway smooth muscle [7]. In obese subjects, low tidal volume may lead to airway stiffness and consequently reduced caliber, or narrowing [8].

Obese asthmatics may be difficult to treat effectively, with worse asthma control, and fail to respond as well to standard therapy as lean asthmatics [9]. Medical aerosols are an important route of drug delivery in asthma with the goal to improve therapeutic action with less systemic side effect. Although it has been demonstrated that total pulmonary deposition is greater in obstructive airway disease than in healthy subjects [10], the question whether the narrowing in the airway due to obesity associated with asthma may impact the effectiveness of the treatment is unanswered.

Inhaled aerosols delivery is limited to regions of the respiratory system which can be reached by flow of gas or diffusion in communicating areas; factors affecting the distribution of inspired air must be understood to maximize drug delivery to the airways [11]. The arrangement of the airflow in the pulmonary system is result of the airway's physical conditions, the presence of airway obstruction and the composition of the inhaled gas [12].

The gas density affects both aerosol generation and delivery to the lungs, less aerosol impaction is expected in the lower density of a carrier gas [13]. Considering that helium, a biologically inert gas, has lower density and viscosity than nitrogen or oxygen and has the

physical properties of reduction of the Reynolds number [14], it should alter flow from turbulent to laminar in the large airways, thereby lower overall airway resistance [15].

From theoretic advantages for patients with airway disease [16], it is reasonable to expect that the use the helium oxygen mixture (80% of helium and 20% of oxygen) could be able to carry aerosols deeper into the airway, being useful to asthmatic obese women even in stable moderate asthma.

The hypotheses of the study were (i) obese asthmatic women have different lung deposition that non-asthmatic obese women; (ii) different central to peripheral ratio in asthmatics compared with non-asthmatic obese; (iii) heliox inhalation decrease deposition in upper airways and increase lung delivery compared with oxygen. The aim of the study was to assess pulmonary deposition and distribution of radio-aerosol in obese women with and without stable mild to moderate asthma and analyze the effect of heliox in this population, using 2-D planar scintigraphy.

2 Methods

2.1. Subjects

Obese adult women with asthma were selected sequentially by convenience from outpatient of respiratory disease of the Hospital the Universidade Federal de Pernambuco and non-asthmatics obese were recruited for this study. Inclusion criteria were women with Body Mass Index (BMI) $\geq 30\text{kg/m}^2$, age between 18 to 60 years old, with and without mild to severe asthma, according to Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA) [17], positive response to bronchodilator (improvement in forced expiratory volume in the first second (FEV₁) and/or forced vital capacity (FVC) of at least 12% and 200mL. Excluded were women with active pulmonary disease other than asthma, neuromuscular diseases, cardiovascular diseases, pregnant, smokers, cognitive impairment and those incapable of performing procedures.

2.2 Study design

This is a randomized crossover trial study of non-asthmatic and asthmatic obese women receiving inhaled bronchodilator radiolabeled aerosols carried by oxygen and heliox using 2-D planar scintigraphy.

The study was approved by the Institutional Research Ethics Committee and written informed consent was obtained from each volunteer who agreed to participate in the research. The trial was registered in ClinicalTrials.gov according to the registration number NCT02620956.

2.3 Procedures and measurements

Anthropometric and clinical assessments were carried out: height; weight measurements using a digital balance (Welmy W200, São Paulo, Brazil) were used to calculate body mass index (BMI, kg/m^2); peripheral oxygen saturation, heart and respiratory rate employing a finger pulse oximeter (Geratherm® oxy control, Geschwenda, Germany). To assess the fat adiposity of the body a flexible 2-m tape measure was determined by: waist circumference (WC) at the lowest level between the last rib and iliac crest; hip circumference (HC) [18] at the highest level in the buttocks region; neck circumference (NC) measured at the base of the neck at the level of the cricothyroid cartilage [19]. The WC and HC data were used to calculate waist-to-hip ratio (WHR).

Lung function was performed using a portable spirometer (Microloop MK8, Micromedical, Kent, England) measured using maximum expiratory flow volume according to the standards specified by the ERS and ATS [20]. Predicted normal values were calculated using reference values for Brazilian subjects [21], and percentages of predicted normal values were then estimated. A reversibility test was performed, using four puffs of terbutaline. A significant reversibility was defined as a 12% increase in FEV_1 and minimum 200 mL.

In order to determine the sequence of the gas associated with the inhaled a randomization was performed, sequence 1- first oxygen and second heliox (80:20) or sequence 2- first heliox (80:20) and second oxygen. Two researchers were involved in the study, one of them was responsible for performing randomization and to keep the opaque, sealed envelopes, perform spirometric and anthropometric tests. The other researcher was responsible for monitoring the inhalation procedures. Randomization scheme was generated by using the Web site Randomization.com (<http://www.randomization.com>). The subjects were blind to which sequence of gas was used for inhalation and asked not to speak at least for a period of two minutes after inhalation. Patient was blinded to the inhaled gas received.

Patients inhaled two doses of radioaerosol with one week of washout between then to eliminate risk of residual trace radiation and to avoid the possibility of bias. All patients

received both oxygen and heliox treatments, serving as their own controls. Subjects inhaled an aerosol of technetium labeled diethylenetriaminepenta-acetic acid (99mTc-DTPA) with an activity of 37MBq and bronchodilators (fenoterol (2.5 mg) and ipratropium bromide (0.25 mg)) with 0.9% saline solution in a total volume of 1.5 mL using a vibrating mesh inhaler (Aerogen® Solo, Aerogen Ltd, Galway, Ireland), with a mean mass aerodynamic diameter (MMAD) ranging from 3.0–4.5 micron and geometric standard deviation of 2.0 as determined with a chilled next generation impactor (NGI). Each treatment continued until no aerosol was produced—a period of approximately 5 minutes.

For aerosol administration a closed circuit valved reservoir system (shown in Figure 1) was used. An oxygen flow meter was used for the reservoir bag were 8L/ml for oxygen, and 14L/ml for heliox. The devices used for given heliox need a correction of 1.8 [22].

Immediately after nebulization was complete, radioactivity was counted with a scintillation camera (Starcam 3200 GE, California, EUA) for 300 seconds, with a matrix of 256 x 256 in a view of posterior and anterior thorax, followed by a scan of the upper airway anterior and lateral, and then device components (inhaler device, mouthpiece mesh, and the filter into which subjects exhaled) to determine a mass balance of radioaerosol.

Analysis of radiolabeled aerosol deposited in the pulmonary and extra pulmonary compartments were expressed as a percentage of the total count. Left and right lung were delineated into regions of interest (ROI), horizontal (central and peripheral) in accordance with previously reported methods [23,24]. Index of lung deposition was calculated and expressed as a percentage of the ratio between the numbers of counts for each ROI by the total number of counts of the right lung.

The analysis of the study occurred in two parts: first compared the pulmonary deposition and distribution of radio-aerosol among non-asthmatic and asthmatic obese women and in the second part the effect of heliox in this population. An attenuation correction factor for tissue absorption for regions of lungs and oropharynx reported by Lee et al [25] was applied.

2.3 Study outcomes

2.3.1 Primary outcome

Mass radioaerosol deposition in pulmonary compartments in non-asthmatic and asthmatic obese woman expressed as percent of total count: lungs, upper airways (head and throat) and stomach using oxygen for aerosol delivery. Ratio between central to peripheral deposition in non-asthmatic and asthmatic obese woman using oxygen for aerosol delivery.

2.3.2 Secondary outcomes

Mass radioaerosol deposition in pulmonary compartments in non-asthmatic and asthmatic obese woman expressed as percent of total count: lungs, upper airways (head and throat) and stomach comparing oxygen to heliox for aerosol delivery.

Mass radioaerosol deposition in non-asthmatic and asthmatic obese woman in horizontal gradient expressed as total count comparing oxygen to heliox for aerosol delivery. Correlation between measures of spirometry (FEV_1), (FVC), ratio of forced expiratory volume in the first second and forced vital capacity (FEV_1/FVC) and the Central / Peripheral (C/P) ratio of the right lung.

2.4 Statistical analysis

The sample size was calculated by using the Web site (http://hedwig.mgh.harvard.edu/sample_size/size.html) based on pilot study with five individuals in each group. In this two-treatment crossover study, a total of 10 participants in each group would provide probability of 80 percent that the study detect a treatment difference on the pulmonary deposition at a two-sided 0.05 significance level.

The Shapiro-Wilk and Levene's test for normality were used to verify sample normality and intergroup homogeneity. Group data were summarized using means $\pm$ standard deviation (SD) or median. Comparison of two means was performed using the unpaired Student's t test *and* comparison of two medians was performed using the Mann-Whitney test. A two-factor ANOVA was used to consider the effects of the presence of asthma in obese women and type of the gas associated with the inhaled on percent of total count of lung, upper airways and on the central to peripheral ratio deposition.

An intention-to-treat analysis was conducted including all 20 patients who underwent randomization, and median of the groups non-asthmatic and asthmatic obese women were attribute to the variable value missing. All tests were conducted at a 95% confidence level and

significance level of $p < 0.05$. Statistical analysis was carried out using SPSS 18.0 software (Statistical Package for the Social Sciences, California, EUA).

3 Results

3.1 Baseline characteristics

Twenty eight obese women were enrolled in the study, but 6 declined to participate and 2 did not meet the eligibility criteria (smoking history). Thus, 20 obese women participated, 10 non-asthmatic and 10 asthmatic (Figure 2). The severity of asthma ranged from middle (4), moderate (3) and severe (3).

Anthropometric characteristics, measures on fat accumulation in the body and cardiopulmonary parameters were similar between groups. As expected spirometry baseline were lower in the group of obese women with asthma ($FEV_1\%$, $FVC\%$, $FEV_1/FVC\%$) (Table 1). We observed no significant difference between groups in inspiratory capacity (IC) and tidal volume (VT).

3.2 Radioaerosol deposition in non-asthmatic versus asthmatic women

Breathing oxygen during radioaerosol administration, the asthmatic group had approximately 5% greater pulmonary deposition compared to non-asthmatic group ($p=0.016$) (Figure 3).

We observed higher radioaerosol deposition in central area in the right lung, with increase in the C/P ratio in asthmatic group compared to non-asthmatic group (0.90 ± 0.23 ; 0.71 ± 1.13 ; $p < 0.050$), respectively. There was a negative correlation between C/P ratio and $FEV_1\%$ ($r=-0.670$; $p=0.001$), $FVC\%$ ($r=-0.608$; $p=0.004$) and $FEV_1/FVC\%$ ($r=-0.509$; $p=0.022$).

Deposition was similar in oropharynx, stomach, device, and expiratory filter between groups. Figure 4 shows representative scintigraphic images of pulmonary deposition in non-asthmatic and asthmatic obese women.

3.3 Heliox versus Oxygen comparison of radioaerosol deposition

In an intragroup analysis heliox tend to decrease pulmonary deposition, although no statistically differences were detected in both groups (table 2). The C/P ratios in non-asthmatic and asthmatic groups were not different.

In non-asthmatic group after inhaled with heliox the deposition decreased in oropharynx ($p=0.009$), and increased in the filter ($p=0.023$). Whereas, in asthmatic group the radioaerosol deposition of inhaled dose, stomach, device, filter and mesh were not different after inhaled with heliox.

3.4 The influence of asthma and the type of gas inhaled in radioaerosol deposition

In a two-factor ANOVA analysis was observed that pulmonary deposition was affected by the presence of asthma ($p=0.001$), but not with the type of gas used to inhaled ($p=0.527$). The C/P ratio was altered by presence of asthma ($p=0.001$), but, not with the kind of gas inhaled ($p=0.883$).

4 Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to compare deposition and distribution of radiolabeled aerosol in non-asthmatic and asthmatic obese women. We observed that during radioaerosol administration with oxygen, pulmonary deposition was greater in asthmatics than non-asthmatic obese women. In contrast, we found a greater deposition in the upper airways for non-asthmatic obese women compared to the asthmatic group. The use of heliox did not affect lung deposition either in stable asthmatic or in non-asthmatic obese women. However, heliox did have a positive effect decreasing radioaerosol deposition in the oropharynx in non-asthmatic obese women.

All subjects both non-asthmatic and asthmatic obese women, had homogeneity in relationship of the fat distribution as measured by circumference of the waist, hip and neck, as well as waist-to-hip ratio, allowing the comparison among the groups regarding radioaerosol distribution and pulmonary deposition.

Radioaerosol deposition and lung function in non-asthmatic and asthmatic women

Our findings support reports by Kim and Kang [26] that aerosol deposition is greater with increasing presence of airway obstruction in subjects of normal weight with various levels of airway obstruction. In a study [26] measuring lung deposition in normal healthy control subjects and in subjects with varying levels of airway obstruction, inhaling a uniform size medical aerosol, demonstrated that particle deposition in the lung increases in subjects with airway obstruction in proportion to the severity of obstruction and in the spirometric measurement, such as FEV₁ or FEF₂₅₋₇₅.

Additional reductions can occur in clinical situation like asthma that sometimes necessity the use of higher dosages of aerosol drug therapy [27]. Even studying a population with particular characteristics as non-asthmatic and asthmatic obese women which presenting restrictive and/or obstructive respiratory pattern, we observed in the study agreement with literature regarding pulmonary deposition ranging between 15 to 21%, with higher deposition in the obese asthmatic group.

The distribution of radioaerosol using oxygen was similar between groups in the oropharynx, stomach, device and expiratory filter. Inertial impaction affects mainly particles of aerodynamic diameter greater than 3 μm , the nasal, laryngeal and upper bronchial airways play a role in the particles removal, and smaller particles at normal breathing condition can penetrate in the lung. Having reached this region, the particles may be deposited on the pulmonary surfaces or be exhaled with the tidal breath [28]. The aerosol device produced aerosol continuously, so aerosol that was not inhaled as well as that aerosol that entered and was exhaled from the lungs deposited on the exhalation filter with mean of 57 to 58%.

Asthmatic group presented higher radioaerosol deposition in central area of the right lung, related by the increased in the C/P ratio. In a lung with narrow airways, the aerosolized drug will be deposited more centrally in the lungs by inertial impaction compared with the uniform distribution achieved in the normal lung [29]. One of the mechanisms responsible for this alteration is the aerosol must pass through the narrow airway reroute to less obstructed distal airways. Decreased cross section of the airways increases linear velocity and turbulence, thereby enhancing inertial impaction and central deposition [30]. Our results agree with this, even when we comparing with restrict lung, present in obese subjects. These results were confirmed by the negative correlation between C/P ratio and $\text{VEF}_1\%$, CVF% and $\text{VEF}_1/\text{CVF}\%$.

Our results showed that asthmatic obese women had lower FEV_1 , FVC and FEV_1/FVC ratio than the normal obese group. Unlike non-obese asthmatic patients, the reductions in FEV_1 and FVC in obese individuals are typically proportional and result in a preserved FEV_1/FVC ratio result found in the study [31]. Sometimes this symmetrical fall in FEV_1 and FVC could tend to obscure obstruction and lead to the diagnosis of restrictive lung disease [32]. Peter et al [32] in a 12-month prospective randomized controlled trial comparing with 902 patients (473 pediatric and 429 adults) showed that the BMI had an inverse relationship with FVC but with no other spirometric values.

Heliox versus Oxygen comparison of radioaerosol distribution and deposition

Recognizing that the respiratory improvements attributed to heliox is assigned of the low density which would provide less resistance in the lung [33], thereafter higher flow through obstructed airways [34] and reasonable implement in ventilation of aerosol delivery to the smaller airways and alveoli [33]. We postulated to observe improvement in pulmonary delivery with heliox. However, in either group of the stable asthmatics or non-asthmatic obese women studied, we found no improvement in pulmonary delivery with heliox vs oxygen. Probably due the asthmatic obese in the sample of the study were stable and the asthma severity was mild to severe the used of heliox gas was not different between non asthmatic and asthmatic obese women. The present study was not designed to investigate the clinical benefit of using heliox as driving agent during acute exacerbations of asthma, but it is possibility for further clinical trials.

The effect of carrier gas on aerosol deposition in the respiratory system as a whole has produced conflicting results in previous studies, because of differences in the methods employed, severity of illness, aerosol delivery technique and duration of therapy [35]. Some studies suggested clinical benefits or increase in deposition with heliox compared to room air/oxygen [36,37,38,38].

In a study of non-intubated acute asthma, patient using heliox Rodrigo et al. 2006 [36] suggest that heliox could be more effective than oxygen/air in delivering inhaled particles of beta-agonists to distal airways, particularly in the most severe patients. Ho et al [37] related in a systemic review that heliox may offer benefits in patients with acute asthma within the first hour of use, but its advantages become less apparent beyond one hour, as most conventionally treated patients improve to similar levels, with or without it. The effect of heliox may be more pronounced in more severe cases.

A systematic review with meta-analysis [38], reported that the use of heliox as a driving gas for nebulizers presented a 17.2% increase in mean change from baseline PEF compared with oxygen. This benefit was greater in patients with acute severe asthma, increasing to approximately 25%. Furthermore, heliox-powered nebulization decreased hospital admissions.

Bandi et al [39], comparing deposition patterns in stable asthmatic subjects of aerosol driven by heliox and air, in a prospective randomized study related that aerosol delivery with

heliox resulted in more uniform and peripheral deposition. Pattern of aerosol deposition is important considering that in patients with asthma, especially during exacerbations, the greatest amount of the inhaled medication is deposited in the central airways and does not reach the distal airways [3].

In contrast, other studies reported no change in clinical response or in aerosol deposition with the use of heliox compared to air [40,41,42]. Dorfman et al [40] administered albuterol and ipratropium via oxygen-driven nebulizer to 39 adult subjects, with either 80/20 heliox or air connected to the inhalation circuit proximal to the nebulizer and delivered at 10 Lpm, found no difference in post-treatment PEFr between groups.

A double-blinded randomized trial [41], involving 36 adults asthmatic using 70/30 heliox or air (30% oxygen), demonstrated similar rates of improvement in FEV₁, PEFr, respiration rates and oxygen saturation in both groups. However, there was a difference in the Borg scale of perceived dyspnea favored by heliox delivered.

In relation of oropharynx deposition, the range between 2 to 5% was found in this study. The non-asthmatic group presented decreases of the aerosol deposition in this area after the use of heliox. This suggests that obesity increases upper airway resistance and drug deposition despite quite similar neck circumference. Heliox reduced impactive losses of aerosol in the upper airways.

Svartengren et al [42] studied the deposition of 3.6- to 3.8- μ m Teflon particles in mouth and throat and the fraction of alveolar deposited in the lung with ^{99m}Tc in healthy subjects, with bronchoconstriction induced by a nebulization of methacholine bromide. Relating no difference in deposition in mouth and throat between air and the helium/oxygen mixture.

Some disadvantages have been reported with the use of heliox driven β_2 agonist nebulization, the nebulizer system in the beginner seems to be complicated and needs to be a closed system because of the high diffusion coefficient that can escape [22] and the high cost of the mixture. Therefore, for safe use of He/O₂ requires specific equipment and investment [35].

The results of this study associated with cost of the heliox's use suggest that heliox does not have a role in the routine administration of aerosols to stable asthmatic patients who

are obese. Heliox therapy should be reserved for treatment of severe exacerbation. Although, further study is required in this population to determine how deposition and distribution of aerosol is impacted by inhalation of heliox during exacerbation of asthma.

Clinical Implication

Inhaled medications are widely accepted as being the optimal route of administration of therapy for asthma or a possible route of administration for the treatment of systemic diseases. To achieve inhaled effectiveness the appropriate amount of drug must be deposited at the target.

Understand how the aerosol distribution and pulmonary deposition are in non-asthmatic and asthmatic stable obese women are relevant, since the increase prevalence of asthma associated with obesity worldwide. Furthermore, this population is recognized to be difficult to treat effectively, have worse asthma control and do not respond well to standard therapy. Knowledge about the aerosol deposited in non-asthmatic and asthmatic obese women and the effect of heliox in this population may be able to help in the prescribing treatment.

Limitations

Blinding was reported to be difficult because of the high-pitch voice that results from heliox breathing [36]. The limitations of this study included the blindness of the research. In an effort to avoid such bias we randomized the sequence of the gas mixture delivery and blinded the patients involved in the study about which gas mixture was used.

The other limitation of the study maybe not included asthmatic obese women during acute exacerbations of asthma. However, the aim of the study was not designed for this purpose.

5 Conclusion

In conclusion, asthmatic obese women, using oxygen for aerosol delivery, have different pulmonary deposition compared with non-asthmatic obese women and present higher central aerosol deposition. Despite the theoretic benefits of a helium-oxygen mixture as a driving gas for nebulizer therapy, we were unable to demonstrate increment in pulmonary delivery, in both groups. However, we observed positive effect of heliox in the oropharynx in non-asthmatic obese women.

Disclosures

The authors declare they have no conflicts of interest to report.

Acknowledgements

The authors meet criteria for authorship as recommended by the International Committee of Medical Journal Editors. They take full responsibility for the scope, direction, content of, and editorial decisions relating to, the manuscript, were involved at all stages of development and have approved the submitted manuscript. The authors received no compensation related to the development of the manuscript.

References

- [1] J. Levi, L. Segal, R. St. Laurent, J. Rayburn. The state of obesity: better policies for a healthier america. (2014) 1-116.
- [2] C.R. McLachlan, R. Poulton, G. Car, J. Cowan, S. Filsell, J.M. Greene, et al., Adiposity, asthma, and airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 119 (3) (2007) 634-639.
- [3] B.L. Laube, D.L. Swift, H.N. Jr.Wagner, P.S. Norman, G.K. 3rd Adams. The effect of bronchial obstruction on central airway deposition of a saline aerosol in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis.* 133 (5) (1986) 740–743.
- [4] E.S. Ford. The epidemiology of obesity and asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 115 (5) (2005) 897–909.
- [5] B. Brashier, S. Salvi. Obesity and asthma: physiological perspective. *Journal of Allergy.* (2013). Article ID 198068. 11 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/198068>.
- [6] S. W. Littleton. Impact of obesity on respiratory function. *Respirology* (17) (2012) 43–49.
- [7] F. Zerah, A. Harf, L. Perlemuter, H. Lorino, A. M. Lorino, G. Atlan. Effects of obesity on respiratory resistance. *Chest.* 103 (1993) 1470–1476.
- [8] S. A. Shore, R. A. Johnston. Obesity and asthma. *Pharmacology & Therapeutics* 110 (2006) 83 – 102.
- [9] Peters-Golden, A. Swern, S.S. Bird, C.M. Hustad, E.Grant, J. M. Edelman. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J* 27 (2006) 495-503.
- [10] C.S. Kim, T.C. Kang. Comparative measurement of lung deposition of inhaled fine particles in normal subjects and patients with obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 155 (3) (1997) 899-905.
- [11] C. Darquenne. Aerosol deposition in health and disease. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 25 (3) (2012) 140-147.

- [12] T.R. Myres. Use of heliox in children. *Respir Care*. 51 (6) (2006) 619-631.
- [13] M. Gainnier, J-M Forel. Clinical review: Use of helium-oxygen in critically ill patients. *Critical Care* . 10 (2006) 241.
- [14] D.R. Hess, J.B. Fink, S.T. Venkataraman, I.K. Kim, T.R. Myers, B.D. Tano. The history and physics of heliox. 2006. *Respir Care*; 51 (6) (2006) 608-612.
- [15] J.E. Kass, C.A. Terregino. The effect of heliox in acute severe asthma: a randomized controlled trial. *Chest*. 116 (2) (1999) 296-300.
- [16] I.K. Kim, A.L. Saville, K.L. Sikes, T.E. Corcoran. Heliox-driven albuterol nebulization for asthma exacerbations: an overview. *Respir Care*. 51 (6) (2006) 613-618.
- [17] Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
- [18] World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation Geneva (2008) 8–11.
- [19] L. Ben-Noun, E. Sohar, A. Laor. Neck circumference as a simple screening measure for identifying overweight and obesity patients. *Obes Res*. 9 (8) (2001) 470–477.
- [20] American Thoracic Society/European Respiratory Society ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 166 (2001) 518–624.
- [21] C.A.C. Pereira, T. Sato, S.C. Rodrigues. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 33 (4) (2007) 397-406.
- [22] J.B. Fink. Opportunities and risks of using heliox in your clinical practice. *Respir Care*. 51(6) (2006) 651-660.
- [23] S. Newman, W.D. Bennett, M. Biddiscombe, S.G. Devadason, M.B. Dolovich, J. Fleming et al. Standardization of techniques for using planar (2D) imaging for aerosol deposition assessment of orally inhaled products. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 25 (1) (2012) 10-28.
- [24] Alcoforado L, Brandão S, Rattes C, Brandão D, Lima V, et al. Evaluation of lung function and deposition of aerosolized bronchodilators carried by heliox associated

- with positive expiratory pressure in stable asthmatics: A randomized clinical trial. *Respir Med* 107 (2013) 1178-1185.
- [25] Z. Lee, M.S. Berridge, A.D. Nelson, D.L. Heald. The effect of scatter and attenuation on aerosol deposition as determined by gamma scintigraphy. *J Aerosol Med*. 14 (2) (2001) 167-83.
- [26] C.S. Kim, T.C. Kang. Comparative measurement of lung deposition of inhaled fine particles in normal subjects and patients with obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 155(3) (1997) 899-905.
- [27] J. Fink, A. Ari. *Aerosol Drug Therapy*, In Egan's Fundamentals of Respiratory Care, 10th Edition, ed. Kacmarek RM and Stoller JK, Mosby-Yearbook, St. Louis, Mo., 2012.
- [28] D.L. Swift, J.C. Carpin, W. Mitzner. Pulmonary penetration and deposition of aerosols in different gases: fluid flow effects. *Ann. occup. Hyg*. 26 (1) (1982) 109-117.
- [29] N.R. Labiris, M.B. Dolovich. Pulmonary drug delivery. Part I: physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *Br J Clin Pharmacol*. 56 (6) (2003) 588–599.
- [30] J.B. Brain, P.A. Valberg. Deposition of Aerosol in the Respiratory Trac. *Am. Rev. Respir. Dis*. 120 (6) (1979) 1325-1372.
- [31] D.A. Beuther, S.T. Weiss, E.R. Sutherland. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 174 (2006) 112-119.
- [32] J.I. Peters, J.M. McKinney, B. Smith, P. Wood, E. Forkner, A.D. Galbreath. Impact of obesity in asthma: evidence from a large prospective disease management study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 106 (1) (2011) 30–35.
- [33] T.E. Corcoran, S. Gamard. Development of aerosol drug delivery with helium oxygen gas mixture. *J Aerosol Med*. 17 (4) (2004) 299-309.
- [34] D. Papamoschou. Theoretical validation of the respiratory benefits of helium-oxygen mixtures. *Respir Physiol* 99(1) (1995) 183-190.

- [35] M. Gainnier, J-M. Forel. Clinical review: Use of helium-oxygen in critically ill patients. *Crit Care*. 10 (6) (2006) 241.
- [36] GJ. Rodrigo, C.V. Pollack, C. Rodrigo, B.H. Rowe. Heliox for non-intubated acute asthma patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006. Issue 4. Art. No. CD002884. DOI: 10.1002/14651858.CD002884.pub2.
- [37] A.M. Ho, A. Lee, M.K. Karmakar, P.W. Dion, D.C. Chung, L.H. Contardi. Heliox vs air-oxygen mixtures for the treatment of patients with acute asthma* A systematic overview. *Chest*. 123 (3) (2003) 882–890.
- [38] G.J. Rodrigo, J.A. Castro-Rodrigue. Heliox-driven β 2-agonists nebulization for children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 112 (1) (2014) 29-34.
- [39] M.D.V. Bandi, S. Velamuri, C. Sirgi, J. Wendt, R. Wendt, K. Guntupalli. Deposition Pattern of Heliox-Driven Bronchodilator Aerosol in the Airways of Stable Asthmatics. *J Asthma*. 42 (7) (2005) 583-586.
- [40] J.S. Rose, E.A. Panacek, P. Miller. Prospective randomized trial of heliox-driven continuous nebulizers in the treatment of asthma in the emergency department. *J Emerg Med*. 22 (2) (2002) 133-137.
- [41] T. Dorfman, E.R. Shipley, J.H. Burton, P. Jones, S.A. Mette. Inhaled heliox does not benefit ED patients with moderate to severe asthma. *Am J Emerg Med*. 18 (4) (2000) 495–497.
- [42] K. Svartengren, P.A. Lindestad, M. Svartengren, G. Bylin, K. Philipson, P. Camner. Deposition of inhaled particles in the mouth and throat of asthmatic subjects. *Eur Respir J*. 7 (8) (1994) 1467–1473.

Figure and Tables legends

Figure 1. Aerosol system consist of a mouth piece (A), expiratory filter (B), T piece (C), one way valves (D), vibrating mesh nebulilzer (E) and 3L reservoir bag (F). Oxygen and Heliox (80/20) was fed into the reservoir bag at 8 and 14 L/min (respectively) during aerosol administration.

Figure 2. Chart flow diagram of this study.

Figure 3. Radioaerosol deposition in pulmonary and extrapulmonary compartments in non-asthmatic and asthmatic obese women after inhaling bronchodilator radioaerosol with oxygen expressed as percent of total counts (mean $\pm$ SD).

Figure 4. Scintigraphic images obtained after radioaerossol inhalation carried by oxygen in non-asthmatic (A) and asthmatic obese women (B).

Figure 5. Radioaerossol Penetration Index (C/P ratio) in non-asthmatic and asthmatic group breathing oxygen and heliox.

Table 1. Anthropometric, clinical and pulmonary function characteristic of non-asthmatic and asthmatic obese women.

Table 2. Mass of radioaerosol deposition in pulmonary and extrapulmonary compartments in non-asthmatic “versus” asthmatic obese women after radioaerossol inhalation carried by oxygen and heliox expressed as percent of total counts (mean $\pm$ SD).

Figure 1

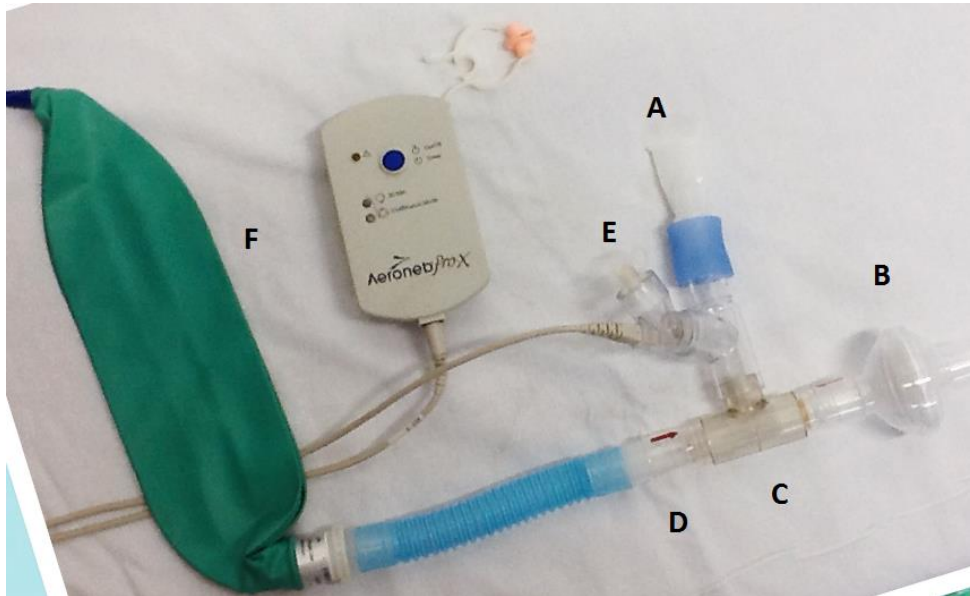


Figure 2

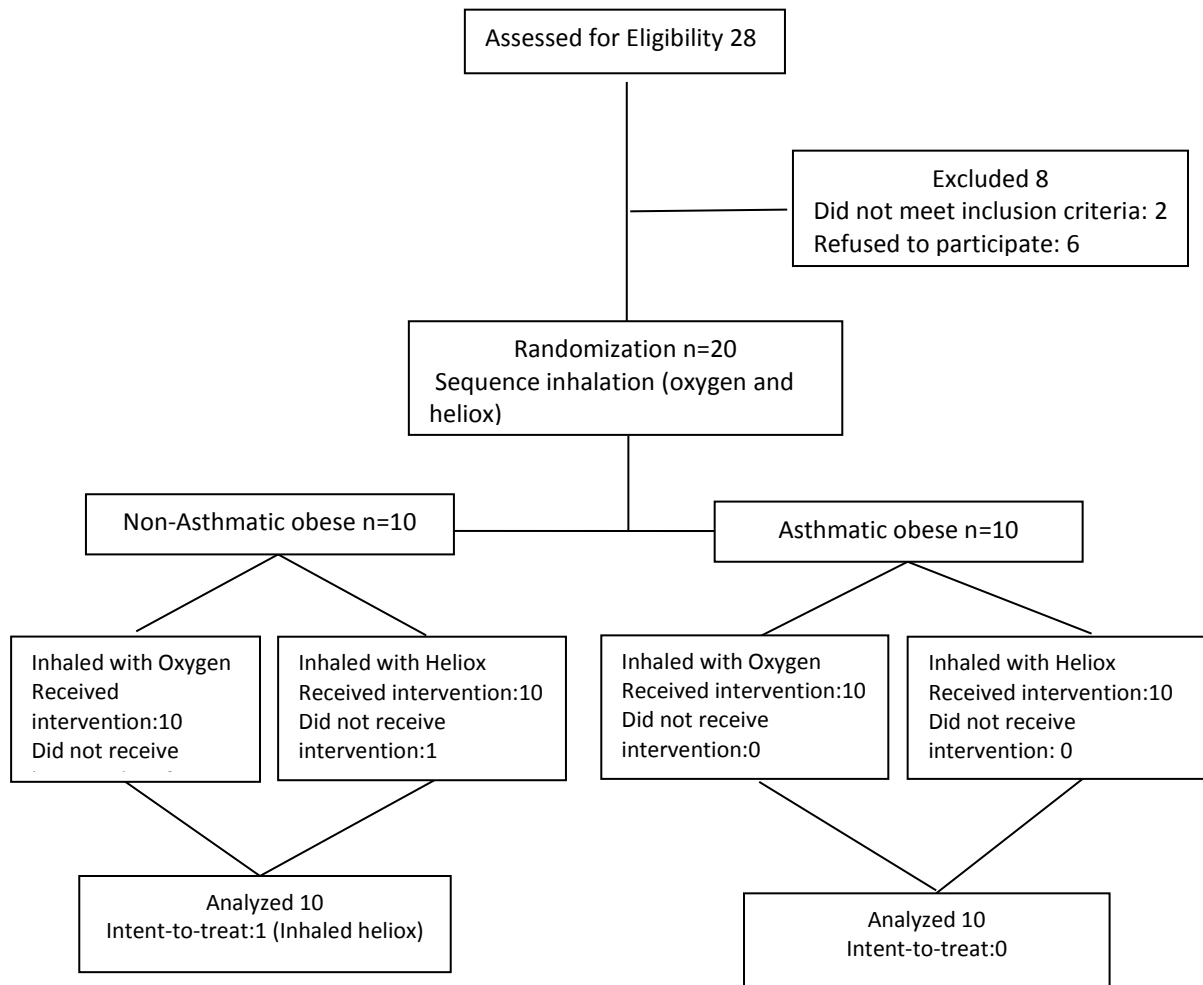


Figure 3

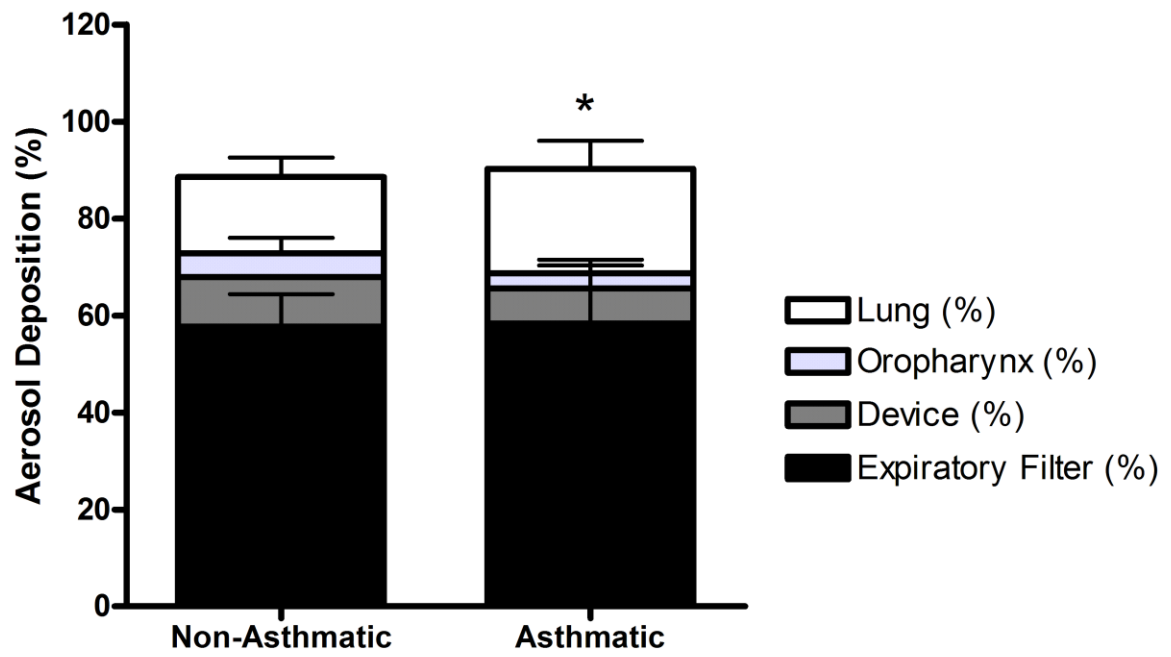


Figure 4

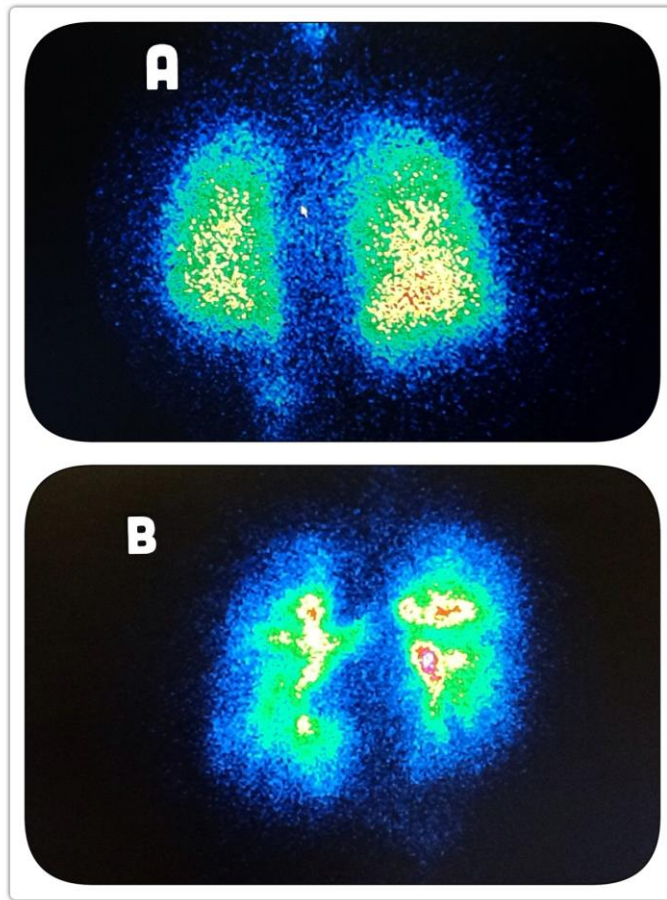


Figure 5

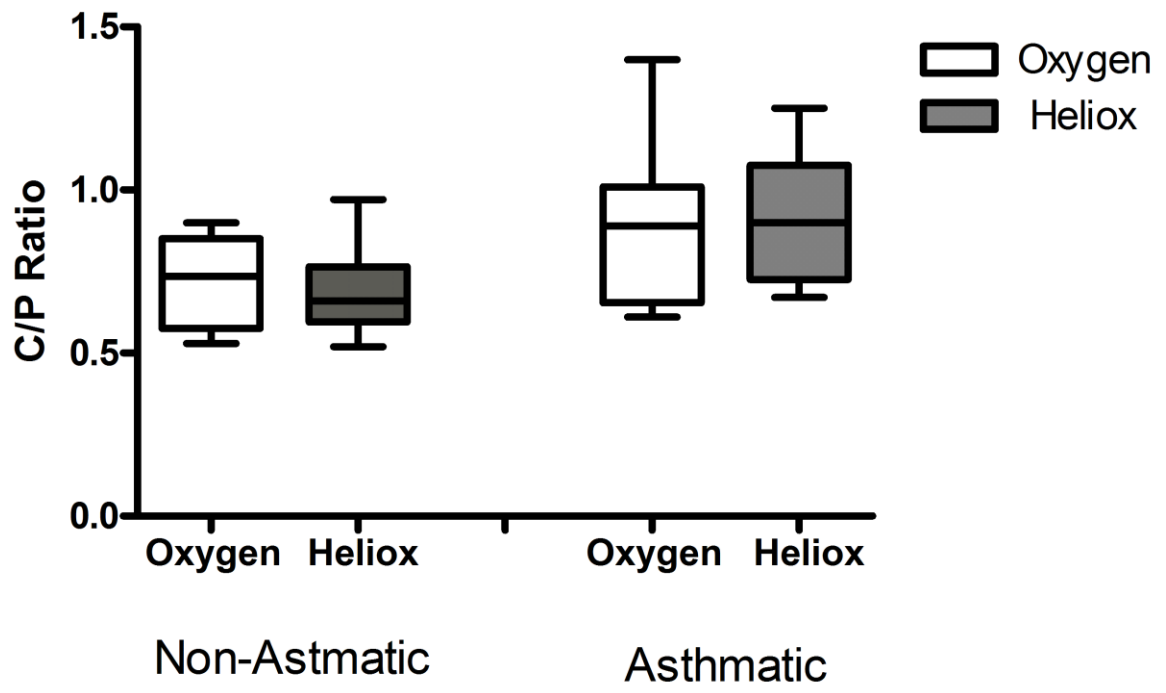


Table 1

	Non-asthmatic	Asthmatic	p-value
	n=10	n=10	
Age (years)	38.30±12.36	44.60±12.19	0.266
BMI (kg/m ²)	44.10±11.17	37.28±4.08	0.096
NC (m)	0.40±0.04	0.39±0.03	0.664
WC (m)	1.16±0.22	1.08±0.12	0.293
HC (m)	1.34±0.22	1.21±0.18	0.150
WHR	0.86±0.08	0.85±0.13	0.902
RR (min ⁻¹)	17.55±3.22	17.70±2.45	0.915
V _T (ml)	0.70±0.20	80.20±0.11	0.301
IC (ml)	2.65±0.21	2.14±0.25	0.080
HR(bpm)	78.50±10.24	77.60±10.79	0.850
FEV ₁ (%pred)	85.40±10.97	65.62±17.98	0.013*
FVC (%pred)	84.30±10.87	71.37±12.00	0.029*
FEV ₁ /FVC (%pred)	102.00±4.88	90.87±14.48	0.036*

n=number of subjects; BMI= Body Mass Index; NC= Neck Circumference; WC= Waist Circumference; HC= Hip Circumference; WHR= Waist-to-Hip Ratio; RR= Respiratory Rate; V_T= Tidal Volume; IC= Inspiratory Capacity; HR= Heart Rate; FEV₁= Forced Expiratory Volume in the first second; FVC= Forced Vital Capacity; FEV₁/FVC= Ratio of Forced Expiratory Volume in the first Second and Forced Vital Capacity; % pred= percentage of predicted value. Data is expressed as mean ± standard deviation. Unpaired Student's t test and Mann-Whitney Test, p-value < 0.05 (non-asthmatic vs asthmatic).

Table 2

	Non-asthmatic				Asthmatic			
	Oxygen (n=10)	Heliox (n=10)	% (95% CI)	p-value	Oxygen (n=10)	Heliox (n=10)	% (95% CI)	p-value
Lung (%)	15.66±4.06	15.59±2.56	(-3.16-3.31)	0.880	21.58±5.74	19.81±5.13	(-3.36-6.88)	0.478
Oropharynx (%)	4.92±3.13	2.49±1.21	(0.10-4.77)	0.009*	3.08±1.63	3.28±2.51	(-2.20-1.82)	0.843
Stomach (%)	1.51±1.48	1.45±1.12	(-1.18-1.30)	0.940	1.32±1.09	1.49±1.37	(-1.34-1.01)	0.880
Inhaled Dose (%)	22.09±4.78	19.28±2.65	(-0.90-6.52)	0.126	25.98±6.67	24.58±5.38	(-4.30-7.12)	0.610
Device (%)	10.25±3.74	11.44±5.80	(-5.82-3.45)	0.364	7.25±4.21	12.44±6.80	(-10.56-0.18)	0.054
Expiratory Filter (%)	57.70±6.70	63.30±9.66	(-13.48-2.28)	0.023*	58.35±13.18	57.90±8.60	(-10.91-11.03)	0.928

Unpaired Student's "T" Test and Mann-Whitney Test, * p-value < 0.05 (Oxygen x Heliox) in Non-Asthmatic and Asthmatic obese women.

APÊNDICE C- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PERNAMBUCO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS - Resolução 466/12)

Convidamos o(a) Sr.(a) para participar como voluntário (a) da pesquisa “Análise do padrão de deposição pulmonar utilizando heliox durante nebulização através da cintilografia pulmonar e da ventilação da caixa torácica avaliada pela pletismografia óptico-eletrônica em mulheres obesas sem e com asma estável de intensidade moderada a grave”, que está sob a responsabilidade da pesquisadora Jacqueline de Melo Barcelar, R: Amália Bernardino de Souza, 264, aptº 1501, Boa Viagem, CEP: 51021.150, fone: (81) 9168 3318, email Jacqueline_barcelar@hotmail.com para contato com a pesquisadora responsável (inclusive ligações a cobrar) e está sob a orientação de: Armèle Dornelas de Andrade, fone: (81) 2126-8496, armeledornelas@hotmail.com.

Este Termo de Consentimento pode conter alguns tópicos que o/a senhor/a não entenda. Caso haja alguma dúvida, pergunte à pessoa a quem está lhe entrevistando, para que o/a senhor/a esteja bem esclarecido (a) sobre tudo que está respondendo. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, caso aceite em fazer parte do estudo, rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa o (a) Sr. (a) não será penalizado (a) de forma alguma. Também garantimos que o (a) Senhor (a) tem o direito de retirar o consentimento da sua participação em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Essa pesquisa procura verificar se o uso de um gás chamado heliox (que não tem cheiro e não causa nenhum mal), em vez do oxigênio, pode ajudar a melhorar a penetração nos pulmões de medicações que são usadas durante a nebulização, ajudando mulheres obesas com e sem asma em situações de cansaço pulmonar. Caso decida aceitar o convite, será submetida ao(s) seguinte(s) procedimentos: realizará uma nebulização de aproximadamente 3 minutos (conteúdo: solução salina (soro fisiológico – 0.9%) junto com o marcador com baixa atividade radioativa (1 mCi) e heliox (mistura de gás contendo 80% de hélio e 20% de oxigênio)) ou irá nebulizar a mesma solução só que ar ambiente, depois será avaliado pela cintilografia pulmonar (ficando sentado durante 15 minutos na frente de um equipamento, que não causa mal estar nem desconforto), o estudo é realizado em dois dias diferentes. Também será coletado sangue (para ver inflamação no corpo e no sistema respiratório e os hormônios femininos), analisado a inflamação da respiração, o teste na pele de alergia e a ventilação da caixa torácica, respirando normalmente, através do aparelho invasivo pletismografia opticoeletrônica (equipamento não invasivo que não causa nenhum desconforto).

Os riscos envolvidos com participação são: o nível de radiação utilizado na cintilografia pulmonar é que considerada de baixa dose (será utilizado apenas 1 mCi, sendo considerado alta doses valores de radiação acima de 30 mCi), desconforto durante a inspiração pelo uso do clipe nasal e a coleta de sangue que serão minimizados através das seguintes providências: participação de equipe qualificada, acompanhamento de profissional durante todo o exame (inclusive médico), e caso for necessário, interrupção ou suspensão do procedimento.

A pesquisa propõe os seguintes benefícios: O voluntário irá se beneficiar de uma avaliação detalhada do sistema respiratório, da análise da composição corporal e do grau de inflamação sistêmica e das vias aéreas com equipamentos de última geração gerando informações importantes, que poderão auxiliar ao médico assistente do paciente no tratamento ou adequação do mesmo, além do encaminhamento a um profissional qualificado do voluntário que por ventura por detectado com qualquer alteração nas avaliações. O estudo irá auxiliar na ampliação do conhecimento sobre a influência da obesidade nas mulheres asmáticas e através do estudo gerar conhecimento que aumente a resposta ao tratamento da asma nessa população.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados numéricos coletados nesta pesquisa ficarão armazenados em pastas de arquivo e computador pessoal, sob a responsabilidade do pesquisador e do orientador, no endereço acima informado, pelo período de (mínimo 5 anos).

O (a) senhor (a) não pagará nada para participar desta pesquisa. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação). Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: (Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).

(assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo _____(colocar o nome completo da pesquisa)_____, como voluntário (a).

Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo (a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer

momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

Local e data _____

Assinatura do participante: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: _____

Assinatura: _____

Nome: _____

Assinatura: _____

APÊNDICE D - FICHA DE AVALIAÇÃO

ID: _____ Avaliador: _____

Nome: _____

End: _____

Fone: _____ Celular: _____ Profissão: _____

Data última menstruação: _____ Histerectomia: _____

Comorbidades: _____

Medicação em uso: _____

1. Dados Antropométricos

Sexo	Idade	Altura (m)	Peso (Kg)	IMC (Kg/m ²)	Circ. Abd	Circ. Quadril	Circ. Pesçoço

2. Avaliação Cardiorespiratória

FC (bpm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	SpO ₂ (%)	FR (rpm)

3. Avaliação da Função Respiratória

3.1 Espirometria

	1ª Manobra		2ª Manobra		3ª Manobra	
VEF ₁		%		%		%
CVF		%		%		%
PFE		%		%		%
VEF ₁ /CVF		%		%		%

4. Cintilografia Pulmonar

Locais	Contagem
Intra-pulmonar	
Extra-pulmonar	
Circuito VNI	
Dose administrada	

Variáveis	
IDP_TS	
IDP_TM	
IDP_TI	
IDP_C	
IDP_I	
IDP_P	
IPR	

OBS.: _____

ANEXO - APROVAÇÃO CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Análise do padrão de deposição pulmonar utilizando heliox durante nebulização através da cintilografia pulmonar e da ventilação da caixa torácica avaliada pela pletismografia óptico-eletrônica em mulheres obesas sem e com asma estável de intensidade moderada a grave

Pesquisador: Jacqueline de Melo Barcelar

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 30380514.7.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 664.430

Data da Relatoria: 30/05/2014

Apresentação do Projeto:

Indicado na relatoria inicial.

Objetivo da Pesquisa:

Indicado na relatoria inicial.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Indicado na relatoria inicial.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Indicado na relatoria inicial.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Indicado na relatoria inicial.

Recomendações:

S/recomendação

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

Fax: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



Continuação do Parecer: 664.430

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado aprova o parecer do protocolo em questão e o pesquisador está autorizado para iniciar a coleta de dados.

Projeto foi avaliado e sua APROVAÇÃO definitiva será dada, após a entrega do relatório final, na PLATAFORMA BRASIL, através de "Notificação " e, após apreciação, será emitido Parecer Consubstanciado .

RECIFE, 28 de Maio de 2014

Assinado por:
GERALDO BOSCO LINDOSO COUTO
(Coordenador)

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

Fax: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br