

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PÓS – GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

VITÓRIA MARIA DE LIMA

**EFICÁCIA DO USO DO HELIOX NA NEBULIZAÇÃO ASSOCIADO À  
VENTILAÇÃO NÃO-INVASIVA EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR  
OBSTRUTIVA CRÔNICA**

RECIFE|2011

VITÓRIA MARIA DE LIMA

**EFICÁCIA DO USO DO HELIOX NA NEBULIZAÇÃO ASSOCIADO À  
VENTILAÇÃO NÃO-INVASIVA EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR  
OBSTRUTIVA CRÔNICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós –  
Graduação em Ciências da Saúde do Centro de  
Ciências da Saúde da Universidade Federal de  
Pernambuco para obtenção do título de Mestre em  
Ciências da Saúde

Orientadores:

Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup>: Armèle de Fátima Dornelas de Andrade

Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup>: Simone Cristina Soares Brandão

RECIFE|2011

Catálogo na Fonte  
Bibliotecária: Gláucia Cândida, CRB4-1662

L732e Lima, Vitória Maria de.  
Eficácia do uso do heliox na nebulização associado à ventilação não-invasiva em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica / Vitória Maria de Lima. – 2011.  
70 f. : il.; 30 cm.

Orientadora: Armêle de Fátima Dornelas de Andrade.  
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2011.  
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. 2. Hélio. 3. Cintilografia. I. Andrade, Armêle de Fátima Dornelas de. (Orientadora). II. Título.

610 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2017-135)

**“EFICÁCIA DO USO DO HELIOX NA NEBULIZAÇÃO ASSOCIADO À  
VENTILAÇÃO NÃO-INVASIVA EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR  
OBSTRUTIVA CRÔNICA”**

**VITÓRIA MARIA DE LIMA**

**APROVADA EM: 05/05/2011**

**ORIENTADOR: PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. ARMÊLE DE FÁTIMA DORNELAS DE ANDRADE**

**COORIENTADOR: PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. SIMONE CRISTINA SOARES BRANDÃO**

**COMISSÃO EXAMINADORA:**

---

**PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. HELOISA RAMOS LACERDA DE MELO**

---

**PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. GARDÊNIA MARIA DE HOLANDA FERREIRA**

---

**PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. ANDRÉA LEMOS BEZERRA DE OLIVEIRA**

**Visto e permitida à impressão**

---

**Coordenadora do PPGCIÊNCIAS DA SAÚDE/CCS/UFPE**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**

**REITOR**

Prof. Amaro Henrique Pessoa Lins

**VICE – REITOR**

Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

**PRÓ – REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS – GRADUAÇÃO**

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**DIRETOR**

Prof. José Thadeu Pinheiro

**PROGRAMA DE PÓS – GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**COORDENADOR**

José Ângelo Rizzo

**VICE - COORDENADOR**

Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

**CORPO DOCENTE**

Prof<sup>ª</sup> Ana Lúcia Coutinho Domingues

Prof<sup>ª</sup> Ângela Luzia Pinto Duarte

Prof<sup>ª</sup> Armèle de Fátima Dornelas de Andrade

Prof. Brivaldo Markman Filho

Prof. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira

Prof. Edgar Guimarães Victor

Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Prof. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho

Prof<sup>ª</sup> Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Prof. Jair Carneiro Leão

## **CORPO DOCENTE**

Prof<sup>a</sup> Jocelene Tenório de Albuquerque Godoi

Prof. José Ângelo Rizzo

Prof<sup>a</sup> Luciane Soares de Lima

Prof. Lúcio Vilar Rabelo Filho

Prof<sup>a</sup> Magdala de Araújo Novaes

Prof<sup>a</sup> Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

Prof. Odwaldo Barbosa e Silva

Prof<sup>a</sup> Simone Cristina Soares Brandão

Ao meu esposo, Rogério, pelo carinho, compreensão e incentivo, a minha mãe, por seu exemplo de amor e dedicação, as minhas irmãs e meu pai, minha família, aos meus amigos, professores, pacientes e a todos que contribuíram para realização deste trabalho.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por estar sempre presente em minha vida dando-me forças e tranqüilidade em todos os momentos

À minha mãe, *in memoriam*, sinônimo de amor e dedicação, que sempre apoiou e incentivou-me a ir atrás dos meus sonhos.

Ao meu pai, Jacinto, e as minhas irmãs, Danielle e Gleyce, que são minha base sólida nesta nova fase de vida e pela presença e apoio em todos os momentos de minha vida.

À Profa. Dra. Armêle Dornelas de Andrade, orientadora, por mais uma vez apoiar o meu crescimento pessoal e profissional e que desde a graduação incentiva e mostra-me a importância da pesquisa.

À Profa. Dra. Simone Cristina Soares Brandão, co – orientadora, agradeço pelo apoio, atenção e observações para realização deste trabalho e por ter permitido a realização dele no Setor de Medicina Nuclear do HC.

A todos do Setor de Medicina Nuclear- técnicos, enfermeiras, recepção e serviços gerais – sem o apoio e compreensão de vocês não teria conseguido.

A aluna de iniciação científica do Laboratório de Fisioterapia Cardiorrespiratória da UFPE, Catarina Rattes pela ajuda durante a realização deste trabalho.

A todos que fazem parte do Laboratório de Fisioterapia Cardiorrespiratória do Departamento de Fisioterapia da UFPE por todo apoio, colaboração e incentivo nesta pesquisa.

Aos Amigos do mestrado, com os quais tive oportunidade de compartilhar as atividades diárias do aprendizado dos pós – graduação.

A empresa White Martins, em especial a Sra. Ivana Barradas e a Sra. Nícia Zimilis por terem apoiado esta pesquisa.

À amiga Luciana Alcoforado Mendes pela grande ajuda em todos os períodos da pesquisa, além de todo o incentivo nas horas mais difíceis e por ter tratado meu trabalho como se fosse dela também.

A todas amigas e amigos que tanto me incentivam na concretização de meus sonhos e me apóiam nos momentos difíceis e de certa forma também participaram na realização deste estudo.

Enfim, aos pacientes, sem os quais não seria possível a realização do presente estudo, contribuindo, assim, para a busca de novos conhecimentos na área de Saúde.

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a influência da nebulização com broncodilatadores carregados pelo heliox associada à ventilação não-invasiva (VNI) na deposição pulmonar de radioaerossol em pacientes com DPOC estáveis. **Métodos:** Ensaio randomizado e controlado envolvendo 37 pacientes que foram divididos em quatro grupos: heliox + VNI, oxigênio + VNI, heliox e oxigênio. Para a cintilografia de inalação pulmonar, foi administrada uma dose média de ácido dietilnortriaminopentaacético marcado com Tecnécio ( $^{99m}\text{TC}$  - DTPA) de 25 mCi associada a 10 gotas de Brometo de Fenoterol e 20 gotas de Brometo de Ipatrópio utilizando um sistema de distribuição não invasivo - máscara orofacial atóxica com duas válvulas unidirecionais – ramo inspiratório e expiratório – conectada ao nebulizador para radioisótopos associada à VNI (IPAP=10 cm H<sub>2</sub>O e EPAP= 8cm H<sub>2</sub>O) . Ao final da inalação, as imagens foram adquiridas imediatamente após a intervenção. **Resultados:** Houve um maior índice de deposição pulmonar do radioaerossol no terço inferior nos grupos heliox e oxigênio com VNI em relação ao grupo oxigênio isoladamente (p=0,037;p=0,020, respectivamente) e no grupo heliox+VNI em comparação ao O<sub>2</sub> no terço intermediário (p=0,008).Em relação a FR, houve uma redução nos grupos heliox+VNI e O<sub>2</sub>+VNI comparado com o heliox(p=0,005 e p=0,011). O VC apresentou um aumento significativo no grupo heliox e VNI quando comparado aos grupos heliox(p=0,018) e oxigênio(p=0,025) isoladamente. Houve correlação positiva forte entre o ganho de VC e a deposição pulmonar na AGPD (p=0,005, r=0,873) e ATI (p=0,012, r=0,823) e no ganho da CI com a AGPD (p=0,046,r=0,716) no grupo heliox + VNI . Já no grupo heliox, houve uma correlação negativa forte entre o ganho de VC e a deposição pulmonar na AGPD (p=0,037,r=-0,785) e ATI (p=0,020,r=-0,832) e no ganho da CI com ATI (p=0,047,r=-0,760). Não houve correlação entre o VEF1 e a deposição pulmonar (p>0,05) **Conclusão:** Os resultados do estudo sugerem que o heliox não apresenta superioridade em relação ao oxigênio na distribuição de partículas nas vias aéreas inferiores. Quando estes gases são associados à VNI bi-nível, se mostrou uma maior deposição pulmonar do aerossol no terço inferior e intermediário, uma menor FR e maior VC. O heliox com a VNI mostrou ser mais eficaz na deposição periférica e global do radioaerossol quando correlacionados com o ganho do VC e CI.

**Palavras – chave:** DPOC. Hélio. Cintilografia.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the deposition of nebulized bronchodilators with heliox carried by the associated non-invasive ventilation (NIV) in lung deposition of radiation activity in patients with stable COPD. **Methods:** A randomized controlled trial involving 37 patients who were divided into four groups: heliox + NIV, NIV + oxygen, heliox and oxygen. For inhalation lung scintigraphy, was administered an average dose of DTPA - 25 mCi Tc99m associated with 10 drops of Fenoterol bromide and 20 drops of ipatropium distribution system using a non-invasive - non-toxic orofacial mask with two unidirectional valves - inspiratory and expiratory branch - connected to the nebulizer for radioisotopes associated with NIV (IPAP = 10 cm H<sub>2</sub>O and EPAP = 8 cm H<sub>2</sub>O). At the end of inhalation, the images were acquired immediately after intervention. **Results:** There was a higher rate of pulmonary deposition of radiation activity in the lower third in the heliox and oxygen groups with NIV compared to oxygen alone group ( $p = 0.037$ ,  $p = 0.020$ , respectively) and in the heliox group compared to the NIV + O<sub>2</sub> in the middle third ( $p = 0.008$ ). For RR, there was a reduction in the heliox group and O<sub>2</sub> + NIV compared with heliox ( $p = 0.005$  and  $p = 0.011$ ). The VC showed a significant increase in the heliox group compared to the NIV heliox group ( $p = 0.018$ ) and oxygen ( $p = 0.025$ ) alone. There was a strong positive correlation between the gain and pulmonary deposition of VC in AGPD ( $p = 0.005$ ,  $r = 0.873$ ) and ATI ( $p = 0.012$ ,  $r = 0.823$ ) and the gain of IC with the AGPD ( $p = 0.046$ ,  $r = 0.716$ ) in the heliox group + NIV. In the heliox group, there was a strong negative correlation between the gain and pulmonary deposition of VC in AGPD ( $p = 0.037$ ,  $r = -0.785$ ) and ATI ( $p = 0.020$ ,  $r = -0.832$ ) and the gain of IC with ATI ( $p = 0.047$ ,  $r = -0.760$ ). There was no correlation between FEV<sub>1</sub> and lung deposition ( $p > 0.05$ ). **Conclusion:** The results suggest that heliox does not show superiority to the oxygen in the distribution of particles in the lower airways. When these gases are associated with bi-level NPPV, showed a higher lung deposition of aerosol in the lower and intermediate, a lower RR and higher VT. The heliox with NPPV was more effective in peripheral deposition and global radiation activity when correlated with the gain of VC and IC.

**Keywords:** COPD. Helium. Scintigraphy.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGPD	Área global do pulmão direito
ATIPD	Área do terço inferior do pulmão direito
bpm	Batimentos por minuto
$\beta_2$ -AGONISTA	Beta – 2 agonista
CI	Capacidade inspiratória
$\Delta$ CI	Ganho CI
CRF	Capacidade residual funcional
CVF	Capacidade vital forçada
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva cônica
EPAP	<i>positive expiratory pressure</i>
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência respiratória
Heliox	Hélio (80%) e oxigênio (20%)
IDP	Índice de deposição pulmonar
IDI	Índice de deposição intermediário
IDTI	Índice de deposição no terço inferior
IMC	Índice de massa corporal
IPAP	Pressão positiva inspiratória
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PEEP	<i>“positive end-expiratory pressure”</i>
PEEPi	<i>“intrinsic positive end – expiratory pressure”</i>

PFE	Pico de fluxo expiratório
PSV	<i>pressure support ventilation</i>
RC	Região central
RP	Região periférica
ROI	<i>region of interest</i>
SpO <sub>2</sub>	Saturação periférica de oxigênio
VC	Volume corrente
ΔVC	Ganho de volume corrente
VEF <sub>1</sub>	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VM	Volume minuto
VR	Volume residual
<sup>99m</sup> Tc – DTPA ácido	Dietilnotriaminopentaacético marcado com Tecnécio

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> – Índice deposição pulmonar no terço inferior	<b>58</b>
<b>Figura 2</b> – Índice deposição pulmonar no terço intermediário	<b>58</b>
<b>Figura 3</b> - Divisão dos ROIs segundo gradiente horizontal (3A) e vertical (3B)	<b>59</b>
<b>Figura 4</b> – Diagrama da randomização	<b>59</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Características da amostra estudada	<b>60</b>
<b>Tabela 2</b> - Valores espirométricos, capacidade inspiratória, volume corrente, frequência cardíaca, frequência respiratória depois dos grupos	<b>61</b>
<b>Tabela 3</b> - Valores de Frequência respiratória, Capacidade inspiratória e Volume corrente antes e depois de cada grupo	<b>62</b>
<b>Tabela 4</b> - Coeficiente de Correlação do ganho de Volume corrente ( $\Delta VC$ ) e ganho de capacidade inspiratória ( $\Delta CI$ ) com a Área global do pulmão direito (AGPD) e Área do terço inferior do pulmão direito (ATIPD)	<b>63</b>

## SUMÁRIO

<b>1 APRESENTAÇÃO</b>	
<b>2 INTRODUÇÃO</b>	19
2.1 O HELIOX	21
2.2 PROPIEDADES FÍSICAS DO HELIOX	22
2.3 VENTILAÇÃO NÃO-INVASIVA (VNI)	23
2.4 HELIOX E VNI NA EXARCEBAÇÃO DA DPOC	24
2.5 HELIOX NA DEPOSIÇÃO PULMONAR	25
2.6 EFEITO DA VNI NA DEPOSIÇÃO PULMONAR	27
2.7 RISCOS DO USO DO HELIOX	27
<b>3 HIPÓTESES</b>	
3.1 DESFECHO PRIMÁRIO	29
3.2 DESFECHOS SECUNDÁRIOS	29
<b>4 OBJETIVOS</b>	
4.1 OBJETIVO GERAL	30
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
<b>5 MATERIAL E MÉTODOS</b>	
5.1 DESENHO DO ESTUDO	31

5.2 LOCAL DO ESTUDO	31
5.3 PERÍODO DE COLETA DE DADOS	31
5.4 POPULAÇÃO DO ESTUDO	31
5.5 AMOSTRA	31
5.6 CRITÉRIOS E PROCEDIMENTOS PARA SELEÇÃO DOS SUJEITOS	
<b>5.6.1 Critérios de Inclusão</b>	<b>32</b>
<b>5.6.2 Critérios de Exclusão</b>	<b>32</b>
5.7 PROCEDIMENTOS PARA CAPTAÇÃO E ACOMPANHAMENTO DOS PARTICIPANTES	
<b>5.7.1 Procedimentos para randomização</b>	<b>32</b>
5.8 PROCEDIMENTOS, TESTES, TÉCNICAS E EXAMES	
<b>5.8.1 Avaliação clínica</b>	<b>33</b>
<b>5.8.2 Espirometria</b>	<b>33</b>
<b>5.8.3 Cintilografia de Inalação Pulmonar</b>	<b>33</b>
5.9 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS	34
5.10 ASPECTOS ÉTICOS	35

<b>6 RESULTADOS</b>	36
<b>7 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	37
<b>REFERÊNCIAS</b>	38
<b>APÊNDICE A – ARTIGO ORIGINAL</b>	43
<b>APÊNDICE B – FIGURAS E TABELAS</b>	58
<b>APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b>	64
<b>APENDICE D - FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO</b>	67
<b>ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</b>	70

## **1 APRESENTAÇÃO**

Essa dissertação faz parte do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Nível Mestrado, da Universidade Federal de Pernambuco.

A presente dissertação se propôs a avaliar a influência da nebulização com broncodilatadores carregados pelo heliox associada à ventilação não-invasiva (VNI) na deposição pulmonar de radioaerossol em pacientes com DPOC estáveis.

Atendendo às normas vigentes do Programa de Pós-Graduação *Strictu Sensu* em Ciências da Saúde da UFPE para a elaboração da dissertação, no presente exemplar os resultados obtidos nessa dissertação são apresentados no formato de artigo original.

## 2 INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é um grave problema de saúde pública e sua prevalência aumenta em todo mundo, geralmente está associada ao tabagismo. Nos Estados Unidos, mais de 16 milhões de pacientes são diagnosticados com DPOC e cerca de 110.000 mortes ocorrem por ano, sendo esta a quarta causa de morte no país (MENEZES *et al.*, 2005; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2004)

No Brasil, a DPOC ocupa a 5ª posição em causa de morte e 290 mil pacientes são internados anualmente, trazendo um grande gasto ao sistema de saúde do país. Segundo estimativas do Banco Mundial da Organização Mundial de Saúde, caso medidas de prevenção e controle da doença não sejam tomadas, no ano de 2020 a DPOC será a quinta condição com maior impacto para a sociedade mundial (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2004; PAUWELS *et al.*, 2001).

É uma enfermidade respiratória prevenível e tratável, em que o componente pulmonar se caracteriza pela presença de obstrução crônica do fluxo aéreo, progressiva e associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões, que não é totalmente reversível (RABE *et al.*, 2007; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2004; PIVA *et al.*, 1998). Esta é uma definição atual para a DPOC estabelecida pela *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (GOLD) e recentemente adotada pela *American Thoracic Society* (ATS) bem como pela *European Respiratory Society* (ERS) (CARVETH *et al.*, 1999).

O tratamento de primeira linha para algumas doenças respiratórias obstrutivas pulmonares é fundamentalmente embasado no uso de drogas broncodilatadoras administradas por via inalatória (SVANTENGREN *et al.*, 1994). Do ponto de vista terapêutico, acredita-se que quanto mais importante for o grau de obstrução da via aérea, maiores dificuldades poderão ocorrer quanto à deposição do fármaco administrado e, conseqüentemente, ocorrerá uma menor resposta clínica atrelada ao uso dessas medicações (FAUROUX *et al.*, 2000).

Para compensar o baixo aproveitamento dos agentes beta-adrenérgicos, administrados por nebulização, em pacientes com DPOC, uma mistura gasosa composta

por hélio e oxigênio, Heliox, tem sido utilizada como alternativa terapêutica promissora em doenças obstrutivas decorrentes das mais variadas etiologias (CHRISTENSEN *et al.*, 1993).

O uso de heliox foi primeiramente considerado como um tratamento para doenças pulmonares obstrutivas por Barach, em 1934, e foi recentemente reintroduzido como um potencial tratamento adjunto no gerenciamento das exacerbações da asma e da DPOC (BARACH *et al.*, 1934; BARACH *et al.*, 1935). Embora o heliox não apresente propriedades broncodilatadoras ou anti-inflamatórias intrínsecas, a baixa densidade deste gás, quando comparado com a mistura nitrogênio-oxigênio, pode reduzir o trabalho respiratório durante a obstrução ao fluxo aéreo (BARACH *et al.*, 1935).

O hélio possui uma densidade três vezes menor que a do ar ambiente ou do oxigênio puro. A baixa densidade do gás pode transformar um fluxo aéreo turbulento em um fluxo laminar e, conseqüentemente, proporcionar redução da resistência nas vias aéreas, resultando em diminuição da pressão inspiratória e do trabalho respiratório. Além disso, o hélio aumenta a difusão do gás carbônico e pode melhorar a ventilação alveolar. São estas propriedades que tornam o Heliox uma alternativa a ser considerada no tratamento de pacientes com DPOC, asma e outros quadros de obstrução respiratória grave (HO *et al.*, 2002; MANTHOUS *et al.*, 1995).

Estudos presentes na literatura como os de DARQUENE e PRINSK *et al.*, 2004 e KRESS *et al.*, 2002 mostram resultados positivos com o uso de heliox no tratamento de pacientes com DPOC, proporcionando uma resposta mais ágil e eficaz a terapêutica.

Apesar de haver um razoável número de relatos envolvendo a segurança e a eficácia do heliox no tratamento de pacientes com quadros respiratórios obstrutivos, sua indicação de uma forma mais abrangente aguarda ainda a realização de estudos mais minuciosos que referendem ou refutem definitivamente essas propriedades (RODRIGO *et al.*, 2002 e; HESS *et al.*, 2006).

Na prática clínica, a ventilação não-invasiva (VNI) é outro método utilizado para tratar insuficiência respiratória aguda e crônica em pacientes com asma e DPOC (DORNELAS *et al.*, 2007). É comum sua associação com nebulização em serviços de emergência e unidades de terapia intensiva, não só como uma forma de reverter a

obstrução brônquica, mas também de reduzir o trabalho respiratório (FRANCA *et al.*, 2006).

O Correto gerenciamento da doença é essencial para prevenção de complicações. O tratamento da DPOC é baseado fundamentalmente no uso de drogas broncodilatadoras administradas por via inalatória, que é a eleição para administração destes fármacos. Desta forma, são observados menos efeitos colaterais, como taquicardia e tremores, e melhora rápida dos sintomas (PIVA *et al.*, 1998).

A ventilação não invasiva (VNI) vem sendo crescentemente usada como forma de suporte ventilatório de primeira escolha no tratamento da insuficiência respiratória, em particular, no paciente portador de doença pulmonar obstrutiva crônica (JOLLIET *et al.*, 2003; MARTINÓN-TORRES *et al.*, 2006).

Da mesma forma, em exacerbações graves da DPOC, heliox com VNI diminui significativamente a sobrecarga dos músculos respiratórios e melhora da PaCO<sub>2</sub>, embora parece não apresentar uma vantagem clara na taxa de intubação ou de permanência na UTI, em comparação com a ventilação sem heliox (DIAZ *et al.*, 1997).

Outros estudos, utilizando heliox e VNI conjuntamente, também estão sendo realizados em pacientes com DPOC, que fazem reabilitação pulmonar para melhorar a sua performance de exercício (PALANGE *et al.*, 2004; ALLAN *et al.*, 2009).

Entretanto, os estudos à respeito do heliox são inconclusivos sobre a atuação deste gás na DPOC. E, são escassos os estudos na literatura científica pesquisada, que respaldem a ação conjunta deste com a VNI.

## 2.1 O HELIOX

O hélio é um gás biologicamente inerte, sem toxicidade conhecida e com baixo peso molecular. É um gás insolúvel em tecidos a 1 atmosfera e não reage com membranas biológicas (BARACH *et al.*, 1935).

O gás hélio foi isolado do ar atmosférico por Ramsay, em 1895. Quatro décadas após, Barach publicou os primeiros artigos científicos propondo a sua utilização na prática clínica com o objetivo de tratar obstrução de vias aéreas (BARACH *et al.*, 1936). A principal propriedade terapêutica é a sua baixa densidade (0,179 micropoise) comparada com 1,293 do ar e 1,429 do oxigênio. Devido a essa baixa densidade, o hélio é usado para facilitar o fluxo de gás em orifícios estreitos (SCHULZ & SCHULZ *et al.*, 1995).

Barach descreveu primeiramente o uso de heliox como terapêutica em pacientes com obstrução alta de via aérea e na exacerbação de asma. Este pesquisador observou alívio da dispneia nestes pacientes, correlacionando esta melhora com a menor resistência ao fluxo aéreo proporcionada pelas características físicas do hélio como a menor densidade, quando comparado a mistura ar e oxigênio (BARACH *et al.*, 1935).

Estima-se que a densidade do hélio seja um sétimo da densidade da mistura do nitrogênio e do oxigênio. A vantagem dessa baixa densidade é favorecer um fluxo mais laminar através de vias aéreas obstruídas, reduzindo a probabilidade de ocorrer fluxo turbulento, neutralizando, dessa forma, o efeito do aumento da resistência (KIM *et al.*, 2006; MCGARVEY *et al.*, 2008; MYERS, 2006). Em decorrências dessas propriedades é que a mistura de hélio e oxigênio (heliox) foi inicialmente utilizada no tratamento de pacientes com quadros obstrutivos das vias aéreas superiores (ANDREWS & LYNCH, 2004; HO *et al.*, 2002)

Apesar de haver um razoável número de relatos envolvendo a segurança e a eficácia do heliox no tratamento de pacientes com quadros respiratórios obstrutivos, sua indicação de uma forma mais abrangente aguarda ainda a realização de estudos mais minuciosos que referendem ou refutem definitivamente essas propriedades.

## 2.2 PROPIEDADES FÍSICAS DO HELIOX

O tipo de fluxo é determinado pelo número de Reynolds, definido como:  $Re = \frac{\rho d V}{\mu}$ . Nessa equação,  $\rho$  indica a densidade do gás,  $d$  o diâmetro para uma abertura circular,  $V$  a velocidade linear do gás e  $\mu$  a viscosidade do gás.

De acordo com a equação de Reynolds, a proporção entre força cinética e viscosidade indicará se o fluxo é laminar ou turbulento. O fluxo turbulento ocorrerá quando o resultado dessa equação for maior que 4000. O hélio age diminuindo a resistência do fluxo de gás comparado com o ar ou oxigênio (BARACH, 1935), pois sabe-se que ele aumenta o fluxo laminar e diminui o fluxo turbulento devido a sua baixa densidade. Na ausência de fluxo turbulento, o hélio melhora o fluxo e diminui o esforço para respirar onde existe obstrução da via aérea (JAFFRIN & KESIC, 1974; DEKKER, 1961; WEST & HUGH-JONES, 1959)

Com a ramificação da árvore brônquica, a área de secção transversal aumenta. Como resultado o número de Reynolds é menor em pequenas vias aéreas, local frequentemente acometido pela DPOC, e onde o fluxo aéreo é independente da densidade. Entretanto, turbulência pode ocorrer nas bifurcações das vias aéreas e quando estas se apresentam com menor diâmetro, inflamadas e com secreções.

O hélio é empregado na medicina associado ao oxigênio, em que a densidade final dependerá da porcentagem usada de ambos os gases. A mistura de heliox 80/20 (80% de hélio e 20% de oxigênio) terá uma densidade final de 0,429 micropoise. Essa mistura será a de menor densidade, logo, a de maior diminuição de resistência das vias aéreas (CURTIS *et al.*, 1986).

O uso do heliox 70/30 apresenta uma resistência de fluxo menor do que se estivesse respirando qualquer concentração de oxigênio (em nitrogênio), incluindo uma FiO<sub>2</sub> de 1. Em concentrações inferiores a 60/40, não tem demonstrado efeito terapêutico satisfatório, devido a sua alta densidade (TOBIAS, 1997; SWIDWA *et al.*, 1985).

### 2.3 VENTILAÇÃO NÃO-INVASIVA (VNI)

A VNI refere-se a uma técnica de ventilação mecânica em que nenhum dispositivo invasivo é utilizado, como por exemplo, tubo orotraqueal, nasotraqueal ou cânula de traqueostomia, sendo a conexão entre o ventilador e o paciente feita através do uso de uma máscara (CARRERA *et al.*, 2009)

Os métodos de se oferecer ventilação mecânica não invasiva incluem: pressão negativa externa, oscilação da parede torácica, e ventilação mecânica por pressão positiva através de máscara.

Ventilação não- invasiva com pressão positiva, utilizando uma máscara facial ou nasal, foram introduzidos na prática clínica: pressão positiva contínua na via aérea (CPAP), para melhorar a oxigenação em pacientes com insuficiência respiratória aguda com hipoxemia; e ventilação com pressão positiva intermitente (IPPV), para aumentar a ventilação e descansar a musculatura respiratória de pacientes com insuficiência respiratória crônica decorrentes de doenças neuromusculares e/ou de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (NEME *et al.*, 2007; AARC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE, 1997; ATS- AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1995)

Atualmente, as modalidades ventilatórias mais utilizadas na VNI com o paciente com IRpA são: a CPAP e a ventilação com dois níveis independentes e ajustáveis de pressão positiva na via aérea chamada bi-nível (do inglês, bi-level). Ela possui uma pressão de suporte (como a PSV), dita IPAP (pressão de via aérea positiva inspiratória), além de uma EPAP (pressão expiratória), que funciona como uma PEEP.

O paciente com DPOC apresenta, como uma das principais características da doença, a perda do recolhimento elástico, o que gera obstrução ao fluxo expiratório. O tempo expiratório torna-se insuficiente para atingir o volume residual (VR); o aumento do VR cria uma pressão alveolar positiva no final da expiração, conhecida como pressão positiva expiratória final intrínseca (PEEPi). Essa PEEPi age como carga inspiratória adicional, aumentando o trabalho respiratório, pois a musculatura precisa gerar uma pressão negativa na mesma magnitude da PEEPi para fazer uma inspiração (PECCHIARI *et al.*, 2004).

A aplicação de uma PEEP extrínseca (PEEP) pode contrabalancear os efeitos da hiperinsuflação pulmonar. Quando aplicada na abertura da via aérea, é capaz de reduzir o gradiente entre a boca e o alvéolo, diminuindo a carga inspiratória e promovendo a redução da hiperinsuflação pulmonar (DOLOVICH *et al.*, 2005; CHRISTENSEN *et al.*, 1993; FRISCHKNECHT-CHRISTENSEN *et al.*, 1991).

Nesse contexto, a ventilação mecânica não invasiva tem como objetivos, em pacientes com DPOC, diminuir o trabalho respiratório, melhorar a capacidade residual funcional (CRF), através da diminuição de áreas de atelectasias, e melhorar a troca gasosa.

#### 2.4 HELIOX E VNI NA EXARCEBAÇÃO DA DPOC

O heliox tem sido estudado associado a broncodilatadores  $\beta_2$ -agonista como gás utilizado nas nebulizações no tratamento de pacientes com exacerbação da DPOC, entretanto, ainda são escassos os estudos nesta área.

Alguns estudos sugerem que o mecanismo ventilatório de indivíduos com DPOC também possa ser melhorado por meio do heliox. Seu princípio é similar ao dos broncodilatadores, ou seja, de que possa reduzir a turbulência causada pela resistência ao fluxo aéreo em altos níveis ventilatórios e, portanto, melhorar a dispneia, oxigenação, PaCO<sub>2</sub> e a tolerância ao exercício pelo aumento da ventilação minuto.

Em seu estudo em 1997, Diaz *et al.*, demonstraram que, em pacientes com hipercapnia, a VNI e o heliox levam à redução da PaCO<sub>2</sub>, por aumento da ventilação alveolar, com redução da frequência respiratória e aumento do volume corrente.

Joliett *et al.*, em 1999, estudou pacientes com DPOC descompensada e usou suporte ventilatório não invasivo de pressão e uma mistura de hélio e oxigênio, observou uma maior redução da dispnéia e PaCO<sub>2</sub> neste grupo do que no grupo que utilizou ar e oxigênio. Estes efeitos podem ser benéficos em pacientes com DPOC com insuficiência respiratória aguda grave e pode reduzir a necessidade de intubação endotraqueal.

Já em 2000, Jaber *et al.*, mostraram também em seu estudo em pacientes com DPOC descompensados uma diminuição da FR e dos níveis de PaCO<sub>2</sub> quando estes utilizavam VNI com heliox em comparação com oxigênio e ar

Em um estudo retrospectivo, de 2001, Gerbeaux *et al.*, avaliaram se os pacientes com DPOC tratados com heliox têm melhor prognóstico do que aqueles tratados com a terapia normal. Este estudo mostra o benefício do heliox na exacerbação da DPOC, intubação e mortalidade foram significativamente menor no grupo heliox.

Austan Polise *et al.*, em 2002, em seu estudo relatou o caso de um paciente com exacerbação de DPOC que apresentaram uma melhora acentuada na gasimetria arterial, na diminuição da FR e no uso da musculatura acessória.

Jolliet *et al.*, em 2003, realizaram um estudo multicêntrico, prospectivo e randomizado para determinar se VNI com heliox beneficiaria pacientes com exacerbação da DPOC. Os pacientes (n= 123) foram randomizados para VNI com o oxigênio ou heliox. Os autores concluíram que heliox com VNI pode ser administrada com segurança e pode ser uma estratégia rentável, porém os resultados deste estudo são de difícil interpretação.

Segundo o estudo de Hess *et al.*, em 2006, o uso de heliox e VNI em pacientes com exacerbação da DPOC não pode ser considerada a terapia padrão, pois precisa-se de adequados ensaios clínicos randomizados com desfechos importantes.

## 2.5 HELIOX NA DEPOSIÇÃO PULMONAR

Tradicionalmente, os broncodilatadores  $\beta_2$  agonistas têm sido nebulizados com oxigênio ou ar. Entretanto, nos últimos anos o heliox vem sendo utilizado nos

departamentos de emergência e unidades de terapia intensiva carregando os broncodilatadores durante a nebulização (SVARTENGREN *et al.*, 1994).

Para que esta associação entre nebulização com broncodilatadores seja melhor elucidada, é importante o conhecimento de dois aspectos: os mecanismos que aumentem a oferta do aerossol e a deposição (CARVETH *et al.*, 1999).

Em relação à deposição pulmonar, Anderson *et al.*, em 1993, foram os primeiros a apresentarem estudo nesta linha e observar os benefícios do heliox na deposição pulmonar por meio da cintilografia. Concluíram que em relação ao oxigênio, a deposição de partículas com 3,6  $\mu\text{m}$  de diâmetro foi mais efetiva para o grupo heliox.

A partir deste estudo, outros pesquisadores se interessaram em estudar o heliox neste aspecto da deposição pulmonar. Sabendo-se ainda que existem poucos trabalhos publicados nesta área.

Piva *et al.*, 2002, em dois estudos com crianças portadoras de obstrução grave de via aérea distal, avaliaram a distribuição do radioaerossol utilizando heliox ou oxigênio como veículos de nebulização na cintilografia pulmonar. Em ambos os estudos, observaram melhor deposição e distribuição do radioaerossol quando comparado ao oxigênio e esses benefícios tornaram-se mais evidentes na presença de obstrução de vias aéreas periféricas.

Darquenne e Prinsk, 2004, em outro estudo com indivíduos saudáveis utilizando radionuclídeos e heliox compararam a deposição no trato respiratório superior e observaram que quando carregado pelo heliox, há uma redução na deposição dos radionuclídeos em via aérea superior.

Já em 2005, Brandi *et al.*, estudaram 12 pacientes com asma estável, leve a moderada, em relação ao uso de heliox na deposição pulmonar. Em concordância com os outros estudos, observaram uma maior deposição pulmonar na periferia.

Peterson *et al.*, em 2008, estudaram indivíduos saudáveis a respeito do heliox na deposição regional do aerossol. Os resultados sugerem que o heliox reduz a deposição do aerossol na via aérea superior, permitindo assim, que mais partículas se depositem na periferia pulmonar. Heliox reduz o fluxo turbulento na traqueia e reduz o fluxo secundário transitório nas vias aéreas condução, reduzindo a deposição pela mistura turbulenta.

## 2.6 EFEITO DA VNI NA DEPOSIÇÃO PULMONAR

São poucos os trabalhos que têm estudado a aplicação da pressão positiva associada à nebulização. Foi primeiramente estudada por Dolovich *et al.*, em 1977, que através da análise cintilográfica de nove pacientes bronquíticos crônicos estáveis, observaram não haver incremento da deposição periférica do aerossol quando comparado à respiração espontânea.

Parkes e Bersten *et al.*, em 1997, estudou a dinâmica do aerossol *in vitro* e a eficiência da broncodilatação durante positiva contínua pressão das vias aéreas (CPAP), com 10 pacientes asmáticos. Observaram que apesar de terem um aumento na deposição do aerossol nas vias aéreas proximais, por causa do alto fluxo de gás através de uma inalação em CPAP, não houve efeito sobre a deposição do broncodilatador.

Em 2000, Fauroux *et al.*, em seu estudo verificou a otimização da deposição de aerossol, através da cintilografia pulmonar, utilizando à pressão de suporte ventilatório (PSV) e a pressão expiratória final positiva (PEEP), em 18 crianças com fibrose cística. Eles encontraram um aumento de 30% da deposição pulmonar, com o uso de PSV, sem presença de partículas nas vias aéreas proximais.

Já em 2006, França *et al.*, através da análise cintilográfica da ventilação pulmonar em indivíduos saudáveis, observaram uma menor deposição do radioaerossol com oxigênio associado à VNI com dois níveis pressóricos quando comparado a nebulização em RE.

Outros estudos utilizando um dispositivo de PEEP foram feitos sem nenhuma associação com ventilação com pressão positiva. Em 2007, um estudo de Dornelas de Andrade *et al.* realizado por Dornelas et al, com doze voluntários saudáveis, avaliaram o efeito da deposição pulmonar do radioaerossol com associação da válvula de PEEP ao nebulizador ultrassônico (US). Os dados sugerem um aumento da deposição pulmonar com uso de uma válvula de PEEP associada à nebulização US, otimizando a terapêutica inalatória.

## 2.7 RISCOS DO USO DO HELIOX

O heliox, apesar de todas as vantagens apresentadas, deve ser usado com cautela. A baixa densidade do hélio pode reduzir o volume pulmonar e aumentar os *shunts* intrapulmonares (FINK, 2006).

O hélio tem ainda uma alta condutibilidade térmica (4 a 5 vezes maior que o nitrogênio). Isso representa um risco de hipotermia quando sua temperatura for menor que 36<sup>0</sup>C, especialmente quando heliox é administrado por muito tempo.

Um dos maiores riscos com a administração de hélio é a possibilidade de apresentar hipóxia, principalmente quando se usa uma mistura de 20% de oxigênio com 80% de heliox, em pacientes com baixa pressão parcial de oxigênio (PaO<sub>2</sub>). A hipoxia tem sido relatada, com heliox, em prematuros que têm uma história de displasia broncopulmonar e estenose subglótica. Postula-se que esta hipóxia em recém-nascidos prematuros está relacionada à redução do volume pulmonar e o aumento de shunt intrapulmonar (BUTT *et al.*, 1985)

Diante do exposto este estudo foi realizado para avaliar a influência da nebulização com broncodilatadores carregados pelo heliox associada à ventilação não-invasiva (VNI) na deposição pulmonar de radioaerossol em pacientes com DPOC estáveis.

### **3 HIPÓTESES**

#### **3.1 DESFECHO PRIMÁRIO**

Deposição pulmonar radioaerossol através da cintilografia, depois de usar um nebulização com heliox em respiração espontânea (RE) e após a nebulização associada à VNI bi-nível ;

#### **3.2 DESFECHO SECUNDÁRIO**

Comparação entre a nebulização com oxigênio em RE e com VNI.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GERAL**

Analisar a deposição pulmonar radioaerossol através da cintilografia, depois de usar uma nebulização com heliox em respiração espontânea (RE) e após a nebulização associada à VNI bi-nível;

### **4.2 OBJETIVO ESPECÍFICO**

Comparar com a nebulização com oxigênio em RE e com VNI.

## 5 MATERIAIS E MÉTODOS

### 5.1 DESENHO DO ESTUDO

Ensaio clínico randomizado e controlado.

### 5.2 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Hospital das Clínicas do Recife no Setor de Medicina Nuclear

### 5.3 PERÍODO DE COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada entre os meses de junho de 2010 a janeiro de 2011.

### 5.4 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Indivíduos com diagnóstico de DPOC moderada a grave no período intercrise e selecionadas de acordo com os critérios de elegibilidade.

### 5.5 AMOSTRA

De um total de 80 indivíduos entrevistados, foram triados 56 indivíduos com diagnóstico de DPOC moderada a grave no período intercrise, com idade entre 18 e 65 anos de ambos os sexos. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos e o termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado por todos os pacientes do estudo.

Para estimar o tamanho amostral necessário foram fixados os seguintes elementos: nível de significância de 0,05 e poder estatístico  $1-\beta = 0,80$ . Partindo-se desses pressupostos e considerando os resultados de trabalhos correlatos na literatura, o tamanho amostral foi estimado em um total de 36 indivíduos a serem incluídos.

## 5.6 CRITÉRIOS E PROCEDIMENTOS PARA SELEÇÃO DOS SUJEITOS

### 5.6.1 Critérios de Inclusão

Indivíduos com diagnóstico clínico de DPOC moderada a grave, com volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ )  $< 60\%$  ou  $VEF_1 < 60\% - 80\%$  do predito, não apresentando reversibilidade de obstrução brônquica após administração de drogas broncodilatadoras em pelo menos 10% no  $VEF_1$

### 5.6.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes que foram incapazes de compreender ou de realizar a manobra espirométrica ou não conseguiram manter-se no adequado posicionamento para obtenção das imagens cintilográficas; sem passado de tabagismo; outras comorbidades pulmonares como asma, bronquiectasia e seqüela de tuberculose; instabilidade hemodinâmica definida como frequência cardíaca (FC) maior que 150 bpm, ou pressão sistólica menor que 90 mmHg ou maior que 150mmHg; gravidez e qualquer contra-indicação para utilização da VNI <sup>17</sup>, tais como, aumento do trabalho respiratório (asma aguda), hemoptise ativa, sinusite aguda, pneumotórax não tratado, cirurgia ou traumatismo facial, oral ou craniano, epistaxe, cirurgia esofágica e náuseas.

## 5.7 PROCEDIMENTOS PARA CAPTAÇÃO E ACOMPANHAMENTO DOS PARTICIPANTES

### 5.7.1 Procedimentos para randomização

Os pacientes foram alocados randomicamente em quatro grupos conforme o tipo de gás propelente e a utilização da VNI: Heliox + VNI (GRUPO 1); Oxigênio + VNI (GRUPO 2); Heliox sem VNI (GRUPO 3) e Oxigênio sem VNI (GRUPO 4). A randomização foi realizada por meio de sorteio contendo os quatro grupos, assim, cada paciente teve a mesma chance de participar de qualquer grupo. Neste estudo os pacientes foram mantidos às cegas em relação à alocação dos grupos já que não eram esclarecidos sobre que tipo de gás que seria utilizado e os colaboradores, durante o processamento dos resultados, foram mantidos às cegas em relação à alocação dos grupos e intervenção.

## 5.8 PROCEDIMENTOS, TESTES, TÉCNICAS E EXAMES

### 5.8.1 Avaliação clínica

Inicialmente todos os pacientes foram submetidos à avaliação clínica que constou de uma anamnese e mensuração de parâmetros cardiopulmonares como frequência respiratória (FR); FC, saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) medidas por meio de oxímetro de pulso (MD 300 D Beijing, China), pressão arterial sistólica- PAS; pressão arterial diastólica – PAD por meio do equipamento Welch Allyn™DS 44-11CB, USA; volume corrente (VC), capacidade inspiratória (CI) e parâmetros espirométricos (espirômetro portátil Microloop, Cardinal Health, de transdutor de volume digital, Inglaterra). Todos estes parâmetros foram reavaliados após intervenção.

### 5.8.2 Espirometria

Para obtenção dos valores espirométricos, VC e CI foram solicitadas aos pacientes à realização de três manobras. Na espirometria forçada, foram obtidos valores de VEF<sub>1</sub>, PFE e capacidade vital forçada (CVF), considerando-se o como o melhor valor registrado de acordo com a *American Thoracic Society*<sup>18</sup> do percentual do predito. Na espirometria lenta, foram obtidos VC e CI. No presente estudo, todos os pacientes inclusos foram orientados a suspender suas medicações doze horas antes do experimento como corticóides e broncodilatadores de curta ou longa duração para realização da espirometria.

### 5.8.3 Cintilografia de Inalação Pulmonar

Para a cintilografia de inalação pulmonar, foi administrada uma dose média de ácido dietilnotriaminopentaacético marcado com Tecnécio (<sup>99m</sup>Tc - DTPA) de 25 mCi associada a 10 gotas de Brometo de Fenoterol e 20 gotas de Brometo de Ipatrópio diluídos para um total de até 3 ml de soro fisiológico a 0,9%.

Para nebulização do radioaerossol com heliox ou oxigênio, foi utilizado um sistema de distribuição não invasivo que consiste em uma máscara orofacial atóxica com duas válvulas unidirecionais – ramo inspiratório e expiratório – conectada ao nebulizador para radioisótopos Venticis® II Medical device, class II, CE 0459 (Ventibox/CIS Bio International, France). Esta máscara foi fixada à face do paciente a fim de evitar vazamentos e para manter adequada pressurização e melhor adaptação do paciente à VNI (Figura ). A VNI ofertada foi com IPAP e EPAP de, respectivamente, 10 e 8 cm H<sub>2</sub>O por meio do aparelho bipap synchrony II (Philips Respironics, USA) acoplada ao ramo

inspiratório. O nebulizador foi alimentado por um fluxo de 8 l/min de oxigênio para o grupo oxigênio e 11 l / mim de heliox para o grupo heliox de acordo com o protocolo de Hess e cols. Quando alimentado pela mistura heliox, o fluxo foi ajustado em fluxômetro próprio para esta mistura (White Martins).

A inalação foi realizada na posição sentada durante nove minutos e os pacientes foram previamente orientados a usarem a respiração oral de maneira lenta e profunda, realizando uma pausa inspiratória durante 3 segundos. Após a inalação, os pacientes foram orientados a lavar a boca e beber água para limpar a orofaringe e o esôfago do radioaerossol depositado nestas regiões bem como permanecer calado por dois minutos já que o heliox modifica o timbre da voz temporariamente.

Ao final da inalação, as imagens foram adquiridas em câmara de cintilação de uma cabeça (STARCAM 3200 AC/T GE Medical Systems - UK), armazenadas em matriz 256x256 pixels. Os pacientes foram posicionados sentados na cadeira e orientados a não se movimentarem durante a aquisição. As imagens foram realizadas imediatamente após a intervenção e adquiridas por cinco minutos.

A fim de analisar a deposição do aerossol nas diversas áreas pulmonares foram delimitadas regiões de interesse (ROIs), no sentido transversal – região superior, média e inferior – e longitudinal região central, intermediária e periférica de acordo com protocolo descrito por Chamberlain e cols.<sup>19</sup> e Graham e cols.<sup>20</sup> (Figura ). Para análise da deposição do aerossol, neste estudo foi utilizado somente o pulmão direito, já que estudos observaram que a radioatividade presente no estômago por partículas deglutidas dificulta a delimitação da base do pulmão esquerdo<sup>19-20</sup>.

Foi calculado o índice de deposição pulmonar (IDP), expresso em termos percentuais e obtido através da razão entre a quantidade de contagens de cada ROI pela quantidade total de contagens do respectivo pulmão<sup>25, 26</sup>.

## 5.9 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

- Foram utilizados os Softwares SPSS 13.0 para Windows e o Excel 2003;
- Todos os testes foram aplicados com 95% de confiança;

- As variáveis numéricas estão representadas pelas medidas de tendência central e medidas de dispersão;
- Teste de Normalidade de Kolmogorov-Smirnov para variáveis quantitativas;
- Teste de Pareado: Wilcoxon (Não Normal);
- Comparação com mais de 2 grupos: ANOVA (Distribuição Normal);
- Coeficiente de Correlação de Pearson (Distribuição Normal).

#### 5.10 ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco que seguem os termos preconizados pelo Conselho Nacional de Saúde (Resolução 466 de 2012) para pesquisa em seres humanos, sob o número de protocolo final 980.965

Todos os pacientes foram devidamente informados sobre os objetivos e métodos do estudo e só foram incluídas aqueles que concordaram em participar, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para as parturientes maiores de 18 anos (Apêndice B). Ficou claramente resguardado o direito de qualquer paciente se recusar a participar do estudo.

## 6 RESULTADOS

Os resultados da pesquisa resultaram no seguinte artigo científico original que foi submetido ao Periódico *Respiratory Care* (qualis A2 para a área 21 do CAPES): “Eficácia do uso do heliox na nebulização associado à ventilação não-invasiva em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica” (APÊNDICE A). A descrição deste artigo seguiu a normatização internacional preconizada pelo *CONSORT Statement: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomised Trials* (SCHULZ ; ALTMAN & MOHER, 2010).

## **7 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Diante dos achados do presente estudo, pode-se concluir que este é o primeiro estudo que associa VNI com heliox e o compara ao oxigênio, em pacientes DPOC estáveis, para avaliar a deposição pulmonar. Durante a nebulização com VNI, independente do gás utilizado, heliox ou oxigênio, há um aumento do VC e diminuição da FR, associado ao alto fluxo inspiratório da VNI, resultando numa deposição pulmonar mais periférica do radioaerossol.

## REFERÊNCIAS

- AARC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE. Intermittent positive pressure breathing. American Association for Respiratory Care. **Respir Care** 1993; 38 (11):1189-95.
- ALLAN P. F.; THOMAS K. V.; WARD M. R.; HARRIS A. D.; NAWOROL G. A.; WARD J. A. Feasibility study of noninvasive ventilation with helium-oxygen gas flow for chronic obstructive pulmonary disease during exercise. **Respir Care** 2009; 54(9):1175-1182.
- ANDERSON M.; SVARTENGREN M.; BYLIN G.; PHILIPSON K.; CAMNER P. Deposition in asthmatics of particles inhaled in air or in helium-oxygen. **Am Rev Respir Dis** 1993; 147(3):524-8.
- ANDREWS R.; LYNCH M. Heliox in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. **Emerg Med J** 2004; 21(6):670-675.
- ATS - AMERICAN THORACIC SOCIETY. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. ATS statement. **Am J Respir Crit Care Med** 1995; Suppl: 77 - 120.
- AUSTAN F.; POLISE M. Management of respiratory failure with noninvasive positive pressure ventilation and heliox adjunct. **Heart Lung** 2002;31(3):214–218.
- BANDI V.; VELAMURI S.; SIRGI C.; WENDT J.; WENDT R.; GUNTUPALLI K. Deposition Pattern of Heliox-Driven Bronchodilator Aerosol in the Airways of Stable Asthmatics. **Journal of Asthma**, 42:583–586, 2005.
- BARACH A. L. The therapeutic use of helium. **JAMA** 1936; 107:1273-80.
- BARACH A. L. The use of helium as a new therapeutic gas. **Anesth Analg** 1935; 14:210–215.
- BARACH A. L. The use of helium in the treatment of asthma and obstructive lesions of the larynx and trachea. **Ann Intern Med** 1935; 9:739–765
- BARACH A. L. Use of heliox as a new therapeutic gas. **Proc Soc Exp Biol Med** 1934; 32:462–464.
- BUTT W. W.; KOREN G.; ENGLAND S.; SHEAR N. H.; WHYTE H.; BRYAN C.A.; SWYER P. R. Hypoxia associated with helium-oxygen therapy in neonates. **J Pediatr** 1985; 106(3): 474–476.
- CARRERA M.; MARÍN J. M.; ANTON A.; *et al.* A controlled trial of noninvasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. **J Crit Care** 2009; 24: 473.e7–e14.
- CARVETH HJ K. R. E. Optimizing deposition of aerosolized drug in the lung: a review. **Respir Care** 1999; 3 (1):1 -9.

CELLI B.R.; *et al.* Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. **Eur Respir J**, Copenhagen, v. 23, en. 6, p. 932-946, June 2004.

CHRISTENSEN E.F.; NORREGAARD O.; JENSEN LW.; DAHL R. Inhaled beta 2-agonist and positive expiratory pressure in bronchial asthma. Influence on airway resistance and functional residual capacity. **Chest** 1993; 104(4):1108-13.

CURTIS J. L.; MAHLMEISTER M.; FINK J. B.; LAMPE G.; MATTHAY M. A.; STULBARG M. S. Helium-oxygen gas therapy. **Chest** 1986; 90:455-57.

DARQUENNE C.; PRISK G. K. Aerosol deposition in the human respiratory tract breathing air and 80:20 heliox. **J Aerosol Med** 2004; 17 (3):278-85.

DEKKER E. Transition between laminar and turbulent flow in the human trachea. **J Appl Physiol** 1961; 16:1060-64.

DIAZ O.; IGLESIA R.; FERRER M.; ZAVALA E.; SANTOS C.; WAGNER P. D.; *et al.* Effects of noninvasive ventilation on pulmonary gas exchange and hemodynamics during acute hypercapnic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med** 1997; 156:1840-5

DOLOVICH M. B.; AHRENS R. C.; HESS D. R.; ANDERSON P.; DHAND R.; RAU J. L.; *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** 2005; 127 (1): 335-71.

DOLOVICH M. B.; KILLIAN D.; WOLFF R. K.; OBMINSKI G.; Newhouse M.T. Pulmonary aerosol deposition in chronic bronchitis: intermittent positive pressure breathing versus quiet breathing. **Am Rev Respir Dis** 1977;115(3):397-402.

DORNELAS DE ANDRADE A. F. L. J.; CABRAL V.; MARINHO P. E.; GALINDO V.; CASTRO C.; MACHADO M. G. Associação da pressão positiva expiratória ao final da expiração ao nebulizador ultrassônico: efeito na deposição de aerossol no pulmão. **Fisioterapia e Pesquisa** 2007; 14(1): 29-35.

FAUROUX B.; ITTI E.; PIGEOT J.; ISABEY D.; MEIGNAN M.; FERRY G.; *et al.* Optimization of aerosol deposition by pressure support in children with cystic fibrosis: an experimental and clinical study. **Am J Respir Crit Care Med** 2000; 162(6):2265-71.

FINK J. B. Opportunities and risks of using heliox in your clinical practice. **Respir Care** 2006; 51 (6):651-60.

FRANCA E. E.; DORNELAS DE ANDRADE A. F.; CABRAL G.; ALMEIDA FILHO P.; SILVA K. C.; GALINDO FILHO V.; *et al.* Nebulization associated with bi-level noninvasive ventilation: analysis of pulmonary radioaerosol deposition. **Respir Med** 2006; 100(4):721-8.

FRISCHKNECHT-CHRISTENSEN E.; NORREGAARD O.; DAHL R. Treatment of bronchial asthma with terbutaline inhaled by conespacer combined with positive expiratory pressure mask. **Chest** 1991; 100 (2):317-21.

GERBEAUX P.; GAINNIER M.; BOUSSUGES A.; RAKOTONIRINA J.; NELH P.; TORRO D.; *et al.* Use of heliox in patients with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. **Crit Care Med** 2001;29(12):2322–2324.

HESS D. R.; FINK J. B.; VENKATARAMAN S. T.; KIM I. K.; MYERS T. R.; TANO B. D. The history and physics of heliox. **Respir Care** 2006; 51(6): 608-12.

HO A. M.; DION P. W.; KARMAKAR M. K.; CHUNG D. C.; TAY B. A. Use of heliox in critical upper airway obstruction. Physical and physiologic considerations in choosing the optimal helium: oxygen mix. **Resuscitation** 2002; 52(3):297-300.

JABER S.; FODIL R.; CARLUCCI A.; BOUSSARSAR M.; PIGEOT J.; LEMAIRE F.; *et al.* Noninvasive ventilation with helium-oxygen in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med** 2000;161(4 Pt 1):1191–1200.

JAFFRIN M. Y.; KESIC P. Airway resistance: a fluid mechanical approach. **J Appl Physiol** 1974; 36:354-61.

JOLLIET P.; TASSAUX D.; ROESELER J.; BURDET L.; BROCCARD A.; D'HOORE W.; *ET AL.* Helium-oxygen versus air-oxygen noninvasive pressure support in decompensated chronic obstructive disease: a prospective multicenter study. **Crit Care Med** 2003; 31(3):878–884.

JOLLIET P.; TASSAUX D.; THOURET J. M.; CHEVROLET J. C. Beneficial effects of helium:oxygen versus air:oxygen noninvasive pressure support in patients with decompensated chronic obstructive pulmonary disease. **Crit Care Med** 1999;27(11):2422–2429.

KIM I. K.; SAVILLE A. L.; SIKES K. L.; CORCORAN T. E. Heliox-driven albutero nebulization for asthma exacerbations: an overview. **Respir Care** 2006;51:613-8.

KRESS J. P.; NOTH I.; GEHLBACH B. K.; BARMAN N.; POHLMAN A. S.; MILLER A.; *et al.* The utility of albuterol nebulized with heliox during acute asthma exacerbations. **Am J Respir Crit Care Med** 2002; 165 (9):1317-21.

MANTHOUS C. A.; HALL J. B.; CAPUTO M. A.; WALTER J.; KLOCKSIEBEN J. M.; SCHMIDT G. A.; *et al.* Heliox improves pulsus paradoxus and peak expiratory flow in nonintubated patients with severe asthma. **Am J Respir Crit Care Med** 1995; 151(2 Pt 1):310-4.

MARTINÓN-TORRES F.; RODRÍGUEZ-NÚÑEZ A.; MARTINÓN-SÁNCHEZ J. M.; Nasal continuous positive airway pressure with heliox in infants with acute bronchiolitis. **Respir Med.** 2006; 100:1458-62

MCGARVEY J. M.; POLLACK C.V. Heliox in airway management. **Emerg Med Clin North Am.** 2008; 26:905-20, viii.

MENEZES A. M. B.; *et al.* Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the Platino study in São Paulo, Brazil. **Cad Saúde Pública, Rio de Janeiro**, v. 21, n. 5, p. 1565-1573, set.-out. 2005.

MYERS T. R. Use of heliox in children. **Respir Care.**2006;51:619-31.

NEME J. Y.; GUTIERREZ A. M.; SANTOS M. C.; BERON M.; EKROTH C.; ARCOS P. J.; *et al.* Efectos fisiológicos de la ventilación no invasiva em pacientes com EPOC. **Arch Bronconcumol.**2007; 43(3):150-5.

PALANGE P.; VALLI G.; ONORATI P.; ANTONUCCI R.; PAOLETTI P.; ROSATO A.; *et al.* Effect of heliox on lung dynamic hyperinflation, dyspnea, and exercise endurance capacity in COPD patients. **J Appl Physiol** 2004; 97(5):1637-42.

PARKES S. N.; BERSTEN A. D. Aerosol kinetics and bronchodilator efficacy during continuous positive airway pressure delivered by face mask. **Thorax** 1997; 52:171-175.

PAUWELS R. A.; *et al.* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: national heart, lung, and blood institute and world health organization global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD): executive summary. **Respir Care**, Philadelphia, v. 46, n. 8, p. 798-782, aug. 2001.

PECCHIARI M.; PELUCCHI A.; D'ANGELO E.; FORESI A.; MILIC-EMILI J. Effect of heliox breathing on dynamic hyperinflation in COPD patients. **Chest** 2004 jun;125(6):2075-82.

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** 2008; 21(2):159-68.

PIVA J. P.; CANANI S. F.; PITREZ P. M.; STEIN R. T. Asma aguda grave na criança. **J Pediatr** (Rio J). 1998;74 Suppl 1:S59-68.

PIVA J. P.; MENNA BARRETO S. S.; ZELMANOVITZ F.; AMANTEA S.; COX P. Heliox versus oxygen for nebulized aerosol therapy in children with lower airway obstruction. **Pediatr Crit Care Med** 2002; 3 (1):6-10.

RABE K. F.; HURD S.; ANZUETO A.; BARNES P. J.; BUIST S. A.; CALVERLEY P.; *et al.* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. **Am J Respir Crit Care Med.** 2007;176(6):532-55.

RODRIGO G.; POLLACK C.; RODRIGO C.; ROWE B. Heliox for treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. **Cochrane Database Syst Rev** 202;(2): D003571.

SCHULZ H.; SCHULZ A.; EDER G.; HEYDER J. Influence of gas composition on convective and diffusive intrapulmonary gas transport. *Exp Lung Res* 1995;21:853-76.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. II Consenso brasileiro sobre doença pulmonar obstrutiva crônica – DPOC – 2004. *J Bras Pneumol*, Brasília, v. 30, supl. 5, p. S1-S42, nov. 2004.

SVARTENGREN K.; LINDESTAD P. A.; SVARTENGREN M.; BYLIN G.; PHILIPSON K.; CAMNER P. Deposition of inhaled particles in the mouth and throat of asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1994; 7(8):1467-73.

SWIDWA D. M.; MONTENEGRO H. D.; GOLDMAN B.; LUTCHEN K. R.; SAIDEL G. M. Helium oxygen breathing in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1985;87:790-95.

TOBIAS J. D. Heliox in children with airway obstruction. *Pediatr Emerg Care* 1997;13:29-32.

WEST J. B.; HUGH-JONES P. Patterns of gas flow in the upper bronchial tree. *J Appl Physiol* 1959;14:753-59.

## APÊNDICE A - ARTIGO ORIGINAL

### EFICÁCIA DO USO DO HELIOX NA NEBULIZAÇÃO ASSOCIADO À VENTILAÇÃO NÃO-INVASIVA EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

#### Introdução

A deposição pulmonar de medicamento constitui um fator determinante para a eficácia de aerossóis inalados (O'RIORDAN & SMALDONE, 1994). Os modos de inalação, propriedades do aerossol e diferentes graus de obstrução relacionados ao paciente (SVARTENGREN, 1994) são alguns dos fatores que influenciam a deposição das partículas de aerossol nos pulmões.

A fim de um melhor aproveitamento dos fármacos aerossolizados em pacientes com DPOC, diversos estudos (PIVA, 2000; PALANGE, 2004; PECCHIARI, 2004; EVES, 2006) enfocam meios de otimizar esta administração, por meio da utilização de diferentes misturas gasosas como fonte geradora de névoa que influencia no tamanho, no transporte e na frequência de deposição destas partículas (CARVETH, 1999; DARQUENNE, 2004).

O hélio é um gás inerte, sem toxicidade conhecida, com uma densidade gasosa relativa muito menor que as do ar e oxigênio. A vantagem dessa baixa densidade é favorecer um fluxo mais laminar através de vias aéreas obstruídas, reduzindo a probabilidade de ocorrer fluxo turbulento, neutralizando, dessa forma, o efeito do aumento da resistência (KIM, 2004; HESS, 2006). Em decorrência dessa propriedade é que a mistura de hélio e oxigênio (Heliox) foi inicialmente utilizada no tratamento de pacientes com quadros obstrutivos das vias aéreas superiores (HESS, 2002; KIM, 2002)

Outro fator que contribui para otimizar a deposição do aerossol nas áreas mais periféricas é a associação da nebulização com a pressão positiva. Uma das formas de aplicação desta pressão positiva é a ventilação não-invasiva (VNI) que promove a dilatação das vias aéreas, diminui a resistência pulmonar, melhora a ventilação e conseqüentemente, a inalação de fármacos (DOLOVICH, 2005; DORNELAS DE ANDRADE, 2007)

A nebulização e a VNI são usadas em serviços de emergência e UTI, não só como forma de reverter a obstrução brônquica, mas também de reduzir o trabalho respiratório (FRANÇA, 2006).

São poucos os trabalhos que têm estudado a aplicação da pressão positiva associada à nebulização. Foi primeiramente estudada por Dolovich et al em 1977 que, através da análise cintilográfica de nove pacientes bronquíticos crônicos estáveis, observaram não haver incremento da deposição periférica do aerossol quando comparado a respiração espontânea.

A nebulização é a mais eficiente forma de administrar medicamentos em crianças e adultos em unidades de emergência com asma e DPOC. Logo, pode ser interessante analisar a deposição pulmonar regional de radioaerossol quando administrado com heliox associada à VNI.

Não foram encontrados estudos que avaliaram se a associação destes dois recursos otimizam a administração dos fármacos aerossolizados podendo, assim, ser mais uma opção terapêutica. Os objetivos do estudo foram: (1) para analisar a deposição pulmonar radioaerossol através da cintilografia, depois de usar um nebulização com heliox em respiração espontânea (RE) e após a nebulização associada à VNI bi-nível ; (2) comparar com a nebulização com oxigênio em RE e com VNI.

## **MÉTODOS**

### **Amostra estudada**

De um total de 80 indivíduos entrevistados, foram triados 56 indivíduos com diagnóstico de DPOC moderada a grave no período intercrise, com idade entre 18 e 65 anos de ambos os sexos. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos e o termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado por todos os pacientes do estudo.

Para estimar o tamanho amostral necessário foram fixados os seguintes elementos: nível de significância de 0,05 e poder estatístico  $1-\beta = 0,80$ . Partindo-se desses pressupostos e considerando os resultados de trabalhos correlatos na literatura, o tamanho amostral foi estimado em um total de 36 indivíduos a serem incluídos.

### **Crêterios de Inclusão**

Foram includidos no estudo os indivíduos com diagnóstico clínico de DPOC moderada a grave, com volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ) < 60% ou  $VEF_1$  < 60% - 80% do predito, não apresentando reversibilidade de obstru o brônquica após administra o de drogas broncodilatadoras em pelo menos 10% no  $VEF_1$  (RABE, 2007).

### **Crêterios de Exclusão**

Foram excluídos do estudo os pacientes que foram incapazes de compreender ou de realizar a manobra espirométrica ou não conseguiram manter-se no adequado posicionamento para obten o das imagens cintilográficas; sem passado de tabagismo; outras comorbidades pulmonares como asma, bronquiectasia e sequela de tuberculose; instabilidade hemodinâmica definida como frequência cardíaca (FC) maior que 150 bpm, ou pressão sistólica menor que 90 mmHg ou maior que 150mmHg; gravidez e qualquer contra-indica o para utiliza o da VNI (AARC, 1993), tais como, aumento do trabalho respiratório (asma aguda), hemoptise ativa, sinusite aguda, pneumotórax não tratado, cirurgia ou traumatismo facial, oral ou craniano, epistaxe, cirurgia esofágica e náuseas.

### **Protocolo**

Os pacientes foram alocados randomicamente em quatro grupos conforme o tipo de gás propelente e a utiliza o da VNI: Heliox + VNI (GRUPO 1); Oxigênio + VNI (GRUPO 2); Heliox sem VNI (GRUPO 3) e Oxigênio sem VNI (GRUPO 4). A randomiza o foi realizada por meio de sorteio contendo os quatro grupos, assim, cada paciente teve a mesma chance de participar de qualquer grupo. Neste estudo os pacientes foram mantidos às cegas em rela o   aloca o dos grupos já que não eram esclarecidos sobre que tipo de gás que seria utilizado e os colaboradores, durante o processamento dos resultados, foram mantidos às cegas em rela o   aloca o dos grupos e interven o.

### *Avalia o clínica*

Inicialmente todos os pacientes foram submetidos   avalia o clínica que constou de uma anamnese e mensura o de parâmetros cardiopulmonares como frequência respiratória (FR); FC, satura o periférica de oxigênio ( $SpO_2$ ) medidas por meio de oxímetro de pulso (MD 300 D Beijing, China), pressão arterial sistólica- PAS; pressão

arterial diastólica – PAD por meio do equipamento Welch Allyn™DS 44-11CB, USA; volume corrente (VC), capacidade inspiratória (CI) e parâmetros espirométricos (espirômetro portátil Microloop, Cardinal Health, de transdutor de volume digital, Inglaterra). Todos estes parâmetros foram reavaliados após intervenção.

### *Espirometria*

Para obtenção dos valores espirométricos, VC e CI foram solicitadas aos pacientes à realização de três manobras. Na espirometria forçada, foram obtidos valores de VEF<sub>1</sub>, PFE e capacidade vital forçada (CVF), considerando-se o como o melhor valor registrado de acordo com a *American Thoracic Society* do percentual do predito. Na espirometria lenta, foram obtidos VC e CI. No presente estudo, todos os pacientes inclusos foram orientados a suspender suas medicações doze horas antes do experimento como corticóides e broncodilatadores de curta ou longa duração para realização da espirometria.

### *Cintilografia de Inalação Pulmonar*

Para a cintilografia de inalação pulmonar, foi administrada uma dose média de ácido dietilnotriaminopentaacético marcado com Tecnécio (<sup>99m</sup>TC - DTPA) de 25 mCi associada a 10 gotas de Brometo de Fenoterol e 20 gotas de Brometo de Ipatrópio diluídos para um total de até 3 ml de soro fisiológico a 0,9%.

Para nebulização do radioaerossol com heliox ou oxigênio, foi utilizado um sistema de distribuição não invasivo que consiste em uma máscara orofacial atóxica com duas válvulas unidirecionais – ramo inspiratório e expiratório – conectada ao nebulizador para radioisótopos Venticis® II Medical device, class II, CE 0459 (Ventibox/CIS Bio International, France). Esta máscara foi fixada à face do paciente a fim de evitar vazamentos e para manter adequada pressurização e melhor adaptação do paciente à VNI (Figura ). A VNI ofertada foi com IPAP e EPAP de, respectivamente, 10 e 8 cm H<sub>2</sub>O por meio do aparelho bipap synchrony II (Philips Respironics, USA) acoplada ao ramo inspiratório. O nebulizador foi alimentado por um fluxo de 8 l/min de oxigênio para o grupo oxigênio e 11 l / mim de heliox para o grupo heliox de acordo com o protocolo de Hess e cols. Quando alimentado pela mistura heliox, o fluxo foi ajustado em fluxômetro próprio para esta mistura (White Martins).

A inalação foi realizada na posição sentada durante nove minutos e os pacientes foram previamente orientados a usarem a respiração oral de maneira lenta e profunda,

realizando uma pausa inspiratória durante 3 segundos. Após a inalação, os pacientes foram orientados a lavar a boca e beber água para limpar a orofaringe e o esôfago do radioaerossol depositado nestas regiões bem como permanecer calado por dois minutos já que o heliox modifica o timbre da voz temporariamente.

Ao final da inalação, as imagens foram adquiridas em câmara de cintilação de uma cabeça (STARCAM 3200 AC/T GE Medical Systems - UK), armazenadas em matriz 256x256 pixels. Os pacientes foram posicionados sentados na cadeira e orientados a não se movimentarem durante a aquisição. As imagens foram realizadas imediatamente após a intervenção e adquiridas por cinco minutos.

A fim de analisar a deposição do aerossol nas diversas áreas pulmonares foram delimitadas regiões de interesse (ROIs), no sentido transversal – região superior, média e inferior – e longitudinal região central, intermediária e periférica de acordo com protocolo descrito por Chamberlain *et al.* e Graham *et al.* (Figura 3). Para análise da deposição do aerossol, neste estudo foi utilizado somente o pulmão direito, já que estudos observaram que a radioatividade presente no estômago por partículas deglutidas dificulta a delimitação da base do pulmão esquerdo (GRAHAM, 1990; CHAMBERLAIN, 1993)

Foi calculado o índice de deposição pulmonar (IDP), expresso em termos percentuais e obtido através da razão entre a quantidade de contagens de cada ROI pela quantidade total de contagens do respectivo pulmão (HESS, 1999; FINK, 2006)

### **Análise estatística**

- Foram utilizados os Softwares SPSS 13.0 para Windows e o Excel 2003;
- Todos os testes foram aplicados com 95% de confiança;
- As variáveis numéricas estão representadas pelas medidas de tendência central e medidas de dispersão;
- Teste de Normalidade de Kolmogorov-Smirnov para variáveis quantitativas;
- Teste de Pareado: Wilcoxon (Não Normal);
- Comparação com mais de 2 grupos: ANOVA (Distribuição Normal);
- Coeficiente de Correlação de Pearson (Distribuição Normal).

## **Resultados**

Durante o período do estudo foram triados 80 pacientes, dos quais 56 foram avaliados, mas apenas 37 pacientes preencheram todos os critérios de inclusão do estudo. Dos 37 pacientes, 10 foram alocados no grupo heliox + VNI, 13 no grupo oxigênio + VNI, 7 no grupo heliox e 7 no grupo oxigênio.

As características antropométricas, parâmetros cardiopulmonares e os valores basais dos dados espirométricos, VC e CI foram similares para todos os grupos, como mostrado nas Tabelas 1.

### ***Prova de função pulmonar, capacidade inspiratória e volume corrente***

Em relação aos valores espirométricos, VEF1, PFE, CVF, e a CI não houve diferença entre os quatro grupos antes e após a nebulização com VNI e em RE tanto nos pacientes que usaram heliox como os de oxigênio (Tabela 2).

Ao analisarmos o VC, evidenciamos aumento no grupo heliox + VNI ( $p = 0,012$ ) quando comparado aos grupos oxigênio e heliox sem VNI ( $p = 0,025$  e  $p = 0,018$  respectivamente). Estes aumentos estão demonstrados na Tabela 2.

### ***Frequência cardíaca e frequência respiratória***

Não foram observadas diferença significativa entre os quatro grupos quanto a variável FC após intervenção ( $p > 0,05$ ), porém em relação a FR ( $p=0,002$ ) houve uma redução significativa nos grupos heliox e oxigênio quando associados à VNI em relação ao grupo heliox ( $p=0,05$  e  $p=0,011$  respectivamente). Estes resultados estão demonstrados na Tabela 2.

### ***Análise comparativa da deposição do radioaerossol entre os terços pulmonares superior, médio e inferior***

A análise intergrupos da IDP de acordo com os gradientes vertical e horizontal para cada região pulmonar. Analisando o IDP no gradiente vertical (Figura 1), foi observada maior deposição nos grupos heliox com VNI e O<sub>2</sub> com VNI no terço inferior quando comparado ao grupo O<sub>2</sub> ( $p = 0,037$  e  $p=0,020$ , respectivamente). Com relação ao IDP no gradiente horizontal, observou-se maior deposição na região intermediária quando

comparada à região central e periférica ( $p=0,008$ ) no grupo heliox e VNI quando comparado com oxigênio (Figura 2).

### ***Análise intra-grupos antes e depois das variáveis FR, VC e CI***

A análise intra-grupo mostra que no grupo Heliox + VNI, a CI e o VC, após a intervenção, apresentaram um aumento significativo ( $p=0,0018$ ,  $p=0,017$ , respectivamente). No grupo  $O_2$  +VNI houve um aumento da CI após condução ( $p=0,007$ ). No grupo Heliox, não houve aumento significativo destas variáveis e no grupo  $O_2$  houve um aumento do VC ( $p=0,042$ ).

### ***Correlação entre VEF1 e a deposição pulmonar do radioaerossol***

A correlação entre o VEF1 e a deposição pulmonar do radioaerossol nas áreas AGPD e ATI não mostrou correlação nos grupos heliox +VNI e heliox.

### ***Correlação entre $\Delta VC$ e a deposição pulmonar do radioaerossol***

A correlação entre  $\Delta VC$  e a deposição pulmonar do radioaerossol mostrou que, concomitante ao aumento do VC, há um aumento da deposição pulmonar na AGPD e ATI no grupo heliox associado a VNI ( $p=0,005$ ;  $r=0,873$  e  $p=0,012$ ;  $r=0,823$ , respectivamente). Já no grupo heliox, houve uma correlação inversa entre o  $\Delta VC$  e a deposição pulmonar na AGPD e ATI ( $p=0,037$ ;  $r=-0,785$  e  $p=0,02$ ;  $r=-0,832$ , respectivamente). Estes dados estão representados na tabela 4.

### ***Correlação entre $\Delta CI$ e a deposição pulmonar do radioaerossol***

Em relação ao ganho da CI, o comportamento foi similar ao obtido com o  $\Delta VC$ , ou seja, correlação entre  $\Delta CI$  e a deposição pulmonar do radioaerossol mostrou que, concomitante ao aumento do CI, há um aumento da deposição pulmonar na AGPD no grupo heliox associado a VNI ( $p=0,046$  e  $r=0,716$ , respectivamente). Já na nebulização com heliox, houve uma correlação inversa entre o  $\Delta CI$  e a deposição pulmonar na ATI ( $p=0,047$  e  $r=-0,760$ , respectivamente). Estes dados estão representados na tabela 4.

## **Discussão**

Os resultados apresentados no estudo sugerem que o heliox ao ser utilizado como veículo de nebulização em pacientes DPOC estáveis, não apresenta superioridade em

relação ao oxigênio, na distribuição de partículas nas vias aéreas inferiores. Quando estes gases são associados à VNI bi-nível, se mostrou uma maior deposição pulmonar no terço inferior e intermediário quando comparado ao oxigênio isoladamente.

Este aumento na deposição pode estar atribuído a presença da pressão positiva que promove a broncodilatação mecânica nas vias aéreas obstruídas e proporciona uma melhor deposição na periferia pulmonar.

Fauroux *et al.* em seu estudo verificou a otimização da deposição de aerossol, através da cintilografia pulmonar, utilizando à pressão de suporte ventilatório (PSV) e a pressão expiratória final positiva (PEEP), em 18 crianças com fibrose cística. Eles encontraram um aumento de 30% da deposição pulmonar, com o uso de PSV, sem presença de partículas nas vias aéreas proximais.

Em outro estudo em lactentes com bronquiolite, Martinon-Torres *et al.* em 2008, observaram que quando a pressão positiva nasal contínua nas vias aéreas é usada combinada com gás de menor densidade, heliox, em vez de ar ou oxigênio, reduz a necessidade de intubação traqueal, melhora o escore clínico e aumenta a eliminação de CO<sub>2</sub>.

Piva *et al.*, em estudo randomizado e controlado, com crianças portadoras de obstrução grave de via aérea distal, avaliaram a distribuição do radioaerossol utilizando heliox ou oxigênio como veículos de nebulização na cintilografia pulmonar. Observaram melhor deposição e distribuição do radioaerossol no grupo heliox, quando comparado ao oxigênio e esses benefícios tornaram-se mais evidentes na presença de obstrução grave das vias aéreas periféricas.

Já França *et al.*, através da análise cintilográfica da ventilação pulmonar em indivíduos saudáveis, observaram uma menor deposição do radioaerossol com oxigênio associado à VNI com dois níveis pressóricos quando comparado a nebulização em RE. Foi atribuído um aumento da impactação das partículas do aerossol em vias aéreas superiores ao alto fluxo da VNI.

Dolovich *et al.*, em estudo com nove pacientes bronquíticos crônicos estáveis, através da análise cintilográfica, observaram também não haver aumento da deposição periférica do aerossol com a respiração por pressão positiva intermitente (RPPI) quando

comparado à respiração espontânea, sendo atribuído ao alto fluxo inspiratório a diminuição da deposição pulmonar.

Nossos achados assemelham-se aos de Faroux *et al.* e Torres *et al.* que em seus estudos com uso de pressão positiva mostrou que a PEEP, na fase expiratória, promove um aumento da deposição pulmonar do aerossol como resultado do recrutamento da ventilação pulmonar colateral. Outros estudos do laboratório têm demonstrado que a pressão expiratória positiva contribui para melhorar a deposição pulmonar do radioaerossol em indivíduos normais e em asmáticos, outros trabalhos demonstram estes mesmos resultados (DORNELAS DE ANDRADE, 2007).

No nosso estudo, os grupos que utilizaram a VNI, independentemente do gás utilizado, heliox e oxigênio, apresentaram maior deposição pulmonar no terço inferior. Pacientes com DPOC têm uma diminuição do diâmetro e do fluxo de ar nas vias aéreas, e isto cria uma deposição heterogênea do aerossol e privilegia áreas menos comprometidas da doença. Em geral, pacientes com intensa broncoconstrição, durante a nebulização em respiração espontânea, a deposição predomina na via aérea superior, e quando associada a VNI, como a via aérea permanece aberta, ocorre uma deposição mais periférica do aerossol (CARVETH, 1999)

A comparação dos resultados deste estudo com os encontrados por França *et al.* e Dolovich *et al.* em relação a eficiência da associação da nebulização com a VNI é prejudicada, pois no primeiro foi utilizado um grupo de indivíduos distinto do deste. Sabe-se que, num pulmão normal, a distribuição do aerossol nas vias aéreas inferiores depende, basicamente, da gravidade e em um pulmão com DPOC, a diferença de fluxo inspiratório entre as VA com graus diferentes de obstrução determina uma deposição heterogênea, privilegiando as áreas menos comprometidas pela doença. Já no segundo, a metodologia empregada era diferente e seu número de pacientes reduzidos, dificultando a comparação dos resultados.

No presente estudo, as correlações feitas entre o  $\Delta VC$  e  $\Delta CI$  com a deposição pulmonar do radioaerossol mostra que, quando se aumenta o volume corrente e a capacidade inspiratória, se pode observar aumento na deposição pulmonar global no pulmão direito e no terço inferior. Este comportamento ocorreu durante a nebulização com heliox e VNI, no entanto esta correlação ocorreu de forma inversa com nebulização com

heliox em RE, ou seja, com o aumento do VC e da CI ocorreu uma diminuição da deposição pulmonar global e periférica.

Provavelmente está correlação inversa seja decorrente da limitação ao fluxo aéreo expiratório, presente na DPOC, que promove um colapso dinâmico nas vias aéreas (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1995). O heliox isoladamente não possui propriedades broncodilatadoras, apesar de suas propriedades físicas, como a baixa densidade e alta viscosidade e promove, assim, formação de fluxos laminares e deposição do fármaco com melhora da ventilação<sup>9,26</sup>. Já com o uso da VNI, há um retardo na expiração que desloca os pontos de igual pressão mais centralmente permitindo, assim, retenção da medicação em vias aéreas mais distais, otimizando a broncodilatação em pacientes com limitação ao fluxo expiratório (O'RIORDAN & SMALDONE, 1994, BRANDAO, 2009).

Em relação ao gás heliox são poucos os estudos encontrados na literatura. Seus resultados são conflitantes, provavelmente decorrentes das diferenças das metodologias empregadas, técnicas para liberação do aerossol, gravidade da doença e duração da terapia (HESS, 1999; FINK, 2006).

Não encontramos relatos na literatura pesquisada, sobre a análise cintilográfica da deposição pulmonar em DPOC quando heliox é utilizado como veículo na nebulização associada à VNI bi-nível. Nosso trabalho não mostrou que o heliox é superior quando comparado com o oxigênio, porém outros estudos com o gás heliox, como os de Piva em 2002, sugerem que a baixa densidade do gás promove um fluxo aéreo mais laminar e uma deposição pulmonar mais periférica. Os trabalhos de Darquenne e Prinsk e Anderson *et al.* mostram resultados positivos com o uso de heliox.

Darquenne e Prinsk em estudo com indivíduos saudáveis utilizando radionuclídeos e heliox sugerem que a localização da deposição de aerossóis foi mais periféricas ao respirar heliox que o ar. Anderson *et al.* estão entre os primeiros a observar os benefícios do heliox em pacientes asmáticos na deposição pulmonar por meio da cintilografia. Concluíram que em relação ao oxigênio, a deposição de partículas foi mais efetiva para o grupo heliox.

Com relação ao IDP no gradiente horizontal, observou-se maior deposição na região intermediária quando comparada à região central e periférica. Além disso, verificou-

se nas imagens cintilográficas um padrão de deposição irregular em alguns pacientes, já que a obstrução broncopulmonar pode acometer segmentos pulmonares variáveis.

Em relação à frequência respiratória, neste estudo observamos uma redução desta variável nos grupos Heliox e oxigênio associados a VNI quando comparado ao grupo Heliox isoladamente. A ventilação bi-nível diminui o trabalho dos músculos respiratórios e promove um maior conforto muscular aos pacientes com DPOC, logo os grupos que a utilizaram apresentaram melhor resposta (SOROKSKY, 2003; BRANDAO, 2009).

Na literatura trabalhos relatam que a utilização de pressão positiva está correlacionada a uma redução da FR em pacientes com insuficiência respiratória pulmonar aguda (IRpA) (ALLAN, 2009; CARRERA, 2009).

Jaber *et al.* mostraram também em seu estudo em pacientes com DPOC descompensados uma diminuição da FR e dos níveis de PaCO<sub>2</sub> quando estes utilizavam VNI com heliox em comparação com oxigênio e ar.

Austan Polise *et al.* em seu estudo relatou o caso de um paciente com exacerbação de DPOC que apresentaram uma melhora acentuada na gasimetria arterial, na diminuição da FR e no uso da musculatura acessória.

Já Rose *et al.* que avaliaram a eficácia da nebulização com heliox quando comparado com o oxigênio e observaram não haver melhora em relação à FR e SpO<sub>2</sub>, entre os grupos.

O VC foi um dos valores espirométricos com significativo aumento no grupo de pacientes que utilizaram o heliox associado à VNI quando comparado aos grupos heliox e oxigênio sem VNI. Quando se analisa cada grupo isoladamente, o antes e depois, verifica-se um aumento de VC e CI no grupo heliox e VNI, no grupo O<sub>2</sub> + VNI há um aumento do VC.

Este aumento da ventilação pulmonar, através do aumento dos volumes corrente e diminuição da FR, pode ser atribuído ao aumento do fluxo inspiratório evidenciado durante a utilização da IPAP de 12cmH<sub>2</sub>O, ofertada na VNI bi-nível. O conforto respiratório oferecido pelo suporte pressórico é essencial para redução do trabalho dos músculos respiratórios e melhora do volume pulmonar.

Diaz *et al.* demonstraram que em pacientes com hipercapnia a VNI e o heliox levam à redução da PaCO<sub>2</sub>, por aumento da ventilação alveolar, com redução da frequência respiratória e aumento do volume corrente.

Existem alguns trabalhos em pacientes com DPOC, que relataram melhora no comportamento da CI ao utilizarem o heliox. Palange *et al.* e Eves *et al.* que observaram melhora da CI e da tolerância ao exercício quando se utilizaram misturas gasosas com hélio durante o exercício quando comparado ao grupo oxigênio.

O aumento do VC pode ser explicado devido às características físicas do heliox que permite a formação de fluxo aéreo mais laminar nas vias aéreas favorecendo assim fluxo e tempo maiores durante a expiração e, isto, acarreta diminuição da hiperinsuflação dinâmica. Associado a utilização da pressão positiva expiratória que previne o colapso das vias aéreas durante a expiração, diminui sua resistência, prolonga tempo expiratório e reduz a PEEP<sub>i</sub> (CHRISTENSEN, 1993), promovendo, assim, uma melhor ventilação alveolar.

Outros resultados foram encontrados por Pecchiari *et al.* quando compararam a nebulização com heliox com a mistura ar-oxigênio, observaram que independente da postura assumida pelo paciente DPOC (sentada ou deitada) não foi encontrado melhora em relação ao VC, CI e padrão respiratório.

Concluindo, este é o primeiro estudo que associa VNI com heliox e o compara ao oxigênio, em pacientes DPOC estáveis, para avaliar a deposição pulmonar. Durante a nebulização com VNI, independente do gás utilizado, heliox ou oxigênio, há um aumento do VC e diminuição da FR, associado ao alto fluxo inspiratório da VNI, resultando numa deposição pulmonar mais periférica do radioaerossol.

## REFERÊNCIAS

- AARC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE. Intermittent positive pressure breathing. American Association for Respiratory Care. **Respir Care** 1993; 38 (11):1189-95.
- ALLAN PF, THOMAS KV, WARD MR, HARRIS AD, NAWOROL GA, WARD JA. Feasibility study of noninvasive ventilation with helium-oxygen gas flow for chronic obstructive pulmonary disease during exercise. **Respir Care** 2009;54(9):1175-1182
- ANDERSON M, SVARTENGREN M, BYLIN G, PHILIPSON K, CAMNER P. Deposition in asthmatics of particles inhaled in air or in helium-oxygen. **Am Rev Respir Dis** 1993; 147(3):524-8.
- ATS- AMERICAN THORACIC SOCIETY. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. ATS statement. **Am J Respir Crit Care Med** 1995; Suppl: 77 - 120.
- AUSTAN F, POLISE M. Management of respiratory failure with noninvasive positive pressure ventilation and heliox adjunct. **Heart Lung** 2002;31(3):214–218.
- BRANDAO DC, LIMA VM, FILHO VG, et al. Reversal of bronchial obstruction with bi-level positive airway pressure and nebulization in patients with acute asthma. **J Asthma** 2009; 46: 356–361.
- CARRERA M, MARIN JM, ANTON A, et al. A controlled trial of noninvasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. **J Crit Care** 2009; 24: 473.e7–e14.
- CARVETH HJ K, RE. Optimizing deposition of aerosolized drug in the lung: a review. **Respir Care** 1999; 3 (1):1 -9.
- CHAMBERLAIN MJ, MORGAN WK, VINITSKI S. Factors influencing the regional deposition of inhaled particles in man. **Clin Sci** 1983; 64 (1):69-78.
- CHRISTENSEN EF, NORREGAARD O, JENSEN LW, DAHL R. Inhaled beta 2-agonist and positive expiratory pressure in bronchial asthma. Influence on airway resistance and functional residual capacity. **Chest** 1993; 104 (4):1108-13.
- DARQUENNE C, PRISK GK. Aerosol deposition in the human respiratory tract breathing air and 80:20 heliox. **J Aerosol Med** 2004; 17 (3):278-85.
- DIAZ O, IGLESIA R, FERRER M, ZAVALA E, SANTOS C, WAGNER PD, et al. Effects of noninvasive ventilation on pulmonary gas exchange and hemodynamics during acute hypercapnic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med** 1997;156:1840-5.
- DOLOVICH MB, AHRENS RC, HESS DR, ANDERSON P, DHAND R, RAU JL, 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** 2005; 127 (1): 335-71.
- DOLOVICH MB, KILLIAN D, WOLFF RK, OBMINSKI G, NEWHOUSE MT. Pulmonary aerosol deposition in chronic bronchitis: intermittent positive pressure breathing versus quiet breathing. **Am Rev Respir Dis** 1977;115(3):397–402.
- DORNELAS DE ANDRADE A.F LJ, CABRAL V, MARINHO P E, GALINDO V, CASTRO C, MACHADO M G. Associação da pressão positiva expiratória ao final da expiração ao nebulizador ultrassônico: efeito na deposição de aerossol no pulmão. **Fisioterapia e Pesquisa** 2007; 14 (1): 29-35.
- EVES ND, PETERSEN SR, HAYKOWSKY MJ, WONG EY, JONES RL. Helium-hyperoxia, exercise, and respiratory mechanics in chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med** 2006; 174(7):763-71.

- FAUROUX B, ITTI E, PIGEOT J, ISABEY D, MEIGNAN M, FERRY G, et al. Optimization of aerosol deposition by pressure support in children with cystic fibrosis: an experimental and clinical study. **Am J Respir Crit Care Med** 2000; 162 (6):2265-71.
- FINK JB. Opportunities and risks of using heliox in your clinical practice. *Respir Care* 2006; 51 (6):651-60.
- FRANÇA EE, DORNELAS DE ANDRADE AF, CABRAL G, ALMEIDA FILHO P, SILVA KC, GALINDO FILHO VC, et al. Nebulization associated with bi-level noninvasive ventilation: analysis of pulmonary radioaerosol deposition. *Respir Med* 2006; 100 (4):721-8.
- GRAHAM DR, CHAMBERLAIN MJ, HUTTON L, KING M, MORGAN WK. Inhaled particle deposition and body habitus. *Br J Ind Med* 1990; 47(1):38-43.
- HESS DR, ACOSTA FL, RITZ RH, KACMAREK RM, CAMARGO CA, Jr. The effect of heliox on nebulizer function using a beta-agonist bronchodilator. *Chest* 1999; 115 (1):184-9.
- HESS DR, FINK JB, VENKATARAMAN ST, KIM IK, MYERS TR, TANO BD. The history and physics of heliox. *Respir Care* 2006; 51(6): 608-12.
- HO AM, DION PW, KARMAKAR MK, CHUNG DC, TAY BA. Use of heliox in critical upper airway obstruction. Physical and physiologic considerations in choosing the optimal helium:oxygen mix. *Resuscitation* 2002; 52 (3):297-300.
- JABER S, FODIL R, CARLUCCI A, BOUSSARSAR M, PIGEOT J, LEMAIRE F, et al. Noninvasive ventilation with helium-oxygen in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(4 Pt 1):1191–1200.
- KIM IK, SAVILLE AL, SIKES KL, CORCORAN TE. Heliox-driven albuterol nebulization for asthma exacerbations: an overview. *Respir Care* 2006; 51(6):613-8.
- MARTINÓN-TORRES F, RODRÍGUEZ-NÚÑEZ A, MARTINÓN-SÁNCHEZ JM. Nasal continuous positive airway pressure with heliox in infants with acute bronchiolitis. *Respir Med*. 2006; 100:1458-62
- O'DOHERTY MJ MR. Pulmonary nuclear medicine. *Eur J Nuclear Medicine* 1992; 19: 586-9.
- O'RIORDAN TG, SMALDONE GC. Regional deposition and regional ventilation during inhalation of pentamidine. **Chest** 1994; 105(2):396-401.
- PALANGE P, VALLI G, ONORATI P, ANTONUCCI R, PAOLETTI P, ROSATO A, et al. Effect of heliox on lung dynamic hyperinflation, dyspnea, and exercise endurance capacity in COPD patients. **J Appl Physiol** 2004; 97(5):1637-42.
- PECCHIARI M, PELUCCHI A, D'ANGELO E, FORESI A, MILIC-EMILI J. Effect of heliox breathing on dynamic hyperinflation in COPD patients. **Chest** 2004 Jun; 125(6):2075-82.
- PIVA JP, AMANTEA S, BARRETO SS, ZELMANOVITZ F. [The use of helium-oxygen mixture in the ventilation study of children with chronic obstructive lung disease]. **J Pediatr** 2000; 76(1):17-26.
- PIVA JP, MENNA BARRETO SS, ZELMANOVITZ F, AMANTEA S, Cox P. Heliox versus oxygen for nebulized aerosol therapy in children with lower airway obstruction. **Pediatr Crit Care Med** 2002; 3 (1):6-10.
- PIVA JP, MENNA BARRETO SS, ZELMANOVITZ F, AMANTEA S, Cox P. Heliox versus oxygen for nebulized aerosol therapy in children with lower airway obstruction. **Pediatr Crit Care Med** 2002; 3 (1):6-10.

- RABE KF, HURD S, ANZUETO A, BARNES PJ, BUIST SA, CALVERLEY P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. **Am J Respir Crit Care Med.** 2007;176(6):532-55.
- ROSE JS, PANACEK EA, MILLER P. Prospective randomized trial of heliox-driven continuous nebulizers in the treatment of asthma in the emergency department. **J Emerg Med** 2002; 22 (2):133-7.
- SOROKSKY A, STAV D, SHPIRER I. A pilot prospective, randomized, placebo-controlled trial of bilevel positive airway pressure in acute asthmatic attack. **Chest** 2003; 123: 1018–1025
- SVARTENGREN K, LINDESTAD PA, SVARTENGREN M, BYLIN G, PHILIPSON K, CAMNER P. Deposition of inhaled particles in the mouth and throat of asthmatic subjects. **Eur Respir J** 1994; 7(8):1467-73.

## APÊNDICE B-FIGURAS E TABELAS

FIGURA 1 – Índice deposição pulmonar no terço inferior

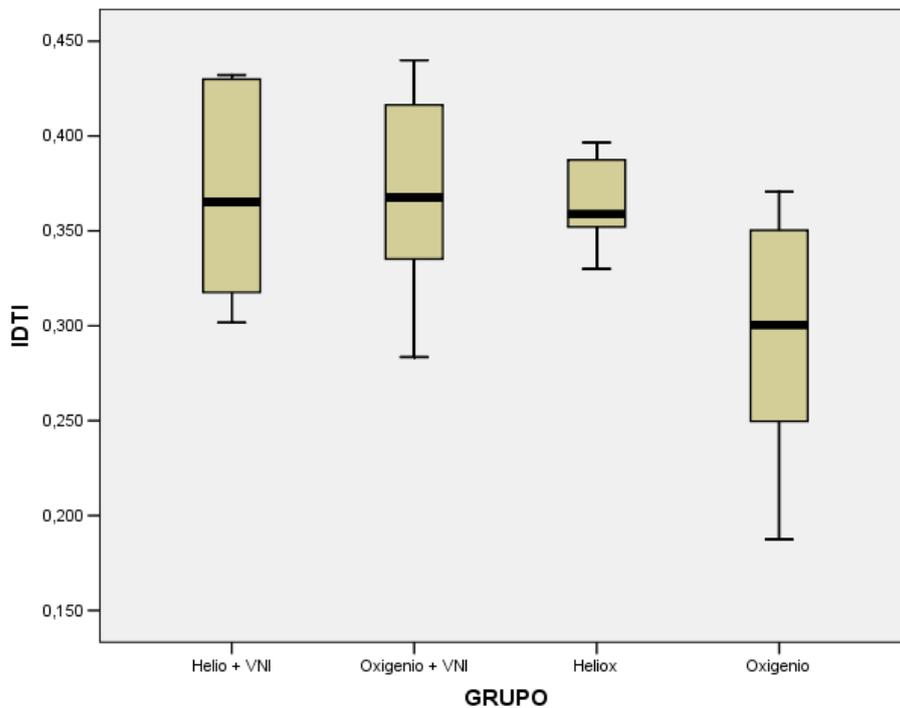
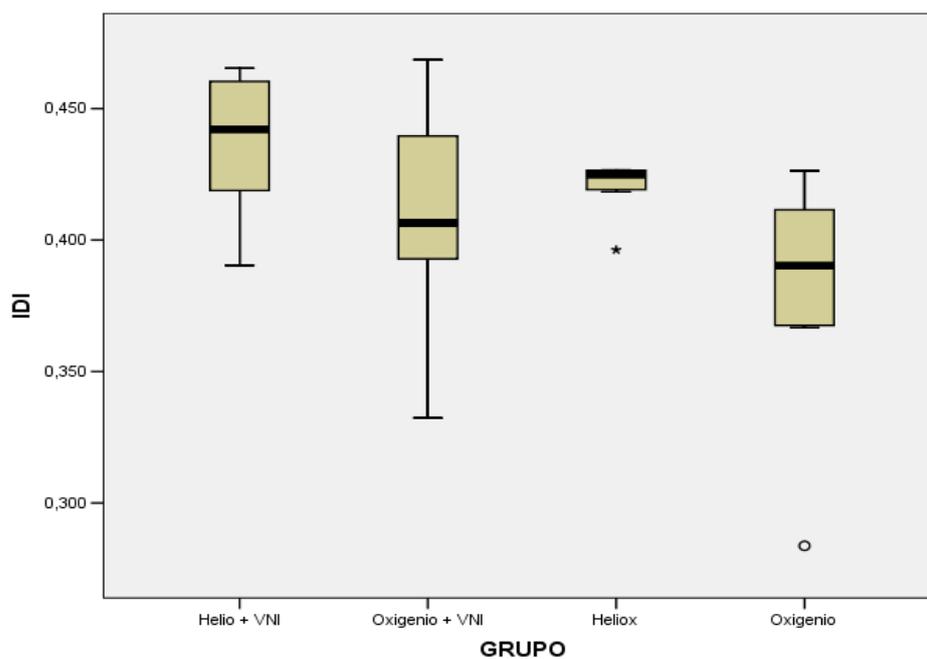
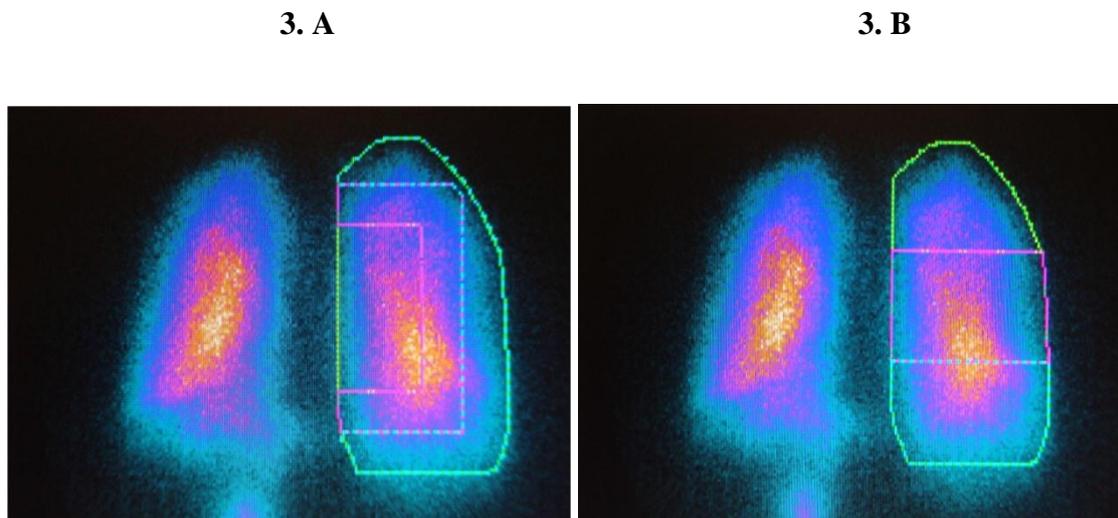


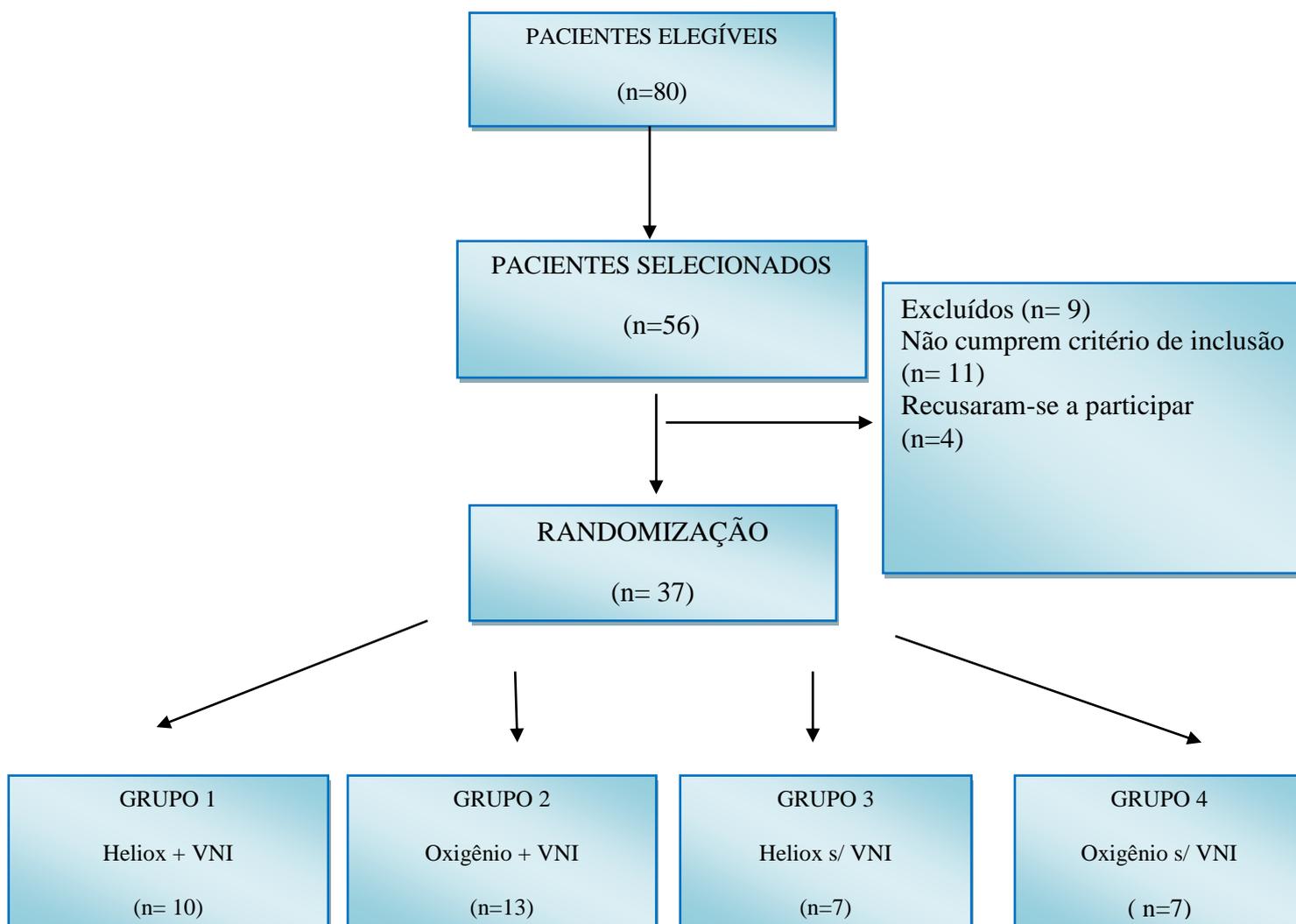
FIGURA 2 - Índice deposição pulmonar no terço intermediário



**Figura 3** - Divisão dos ROIs segundo gradiente horizontal (3A) e vertical (3B).



**FIGURA 4** - Diagrama da randomização



**Tabela 1: Características da amostra estudada**

Variáveis	Grupo				p-valor*
	Heliox+VNI	O <sub>2</sub> + VNI	Heliox	O <sub>2</sub>	
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	
Idade	60,00 ± 8,00	56,62 ± 8,69	49,43 ± 7,98	58,71 ± 8,92	0,087
Altura	1,53 ± 0,07	1,57 ± 0,08	1,54 ± 0,02	1,55 ± 0,07	0,450
Peso	64,66 ± 14,04	67,09 ± 8,89	63,57 ± 9,89	71,13 ± 17,38	0,663
IMC	27,82 ± 6,11	27,04 ± 2,11	26,82 ± 3,62	29,03 ± 5,52	0,760
Fr antes	13,60 ± 3,84	14,23 ± 3,65	16,43 ± 4,08	17,43 ± 2,51	0,117
Fc antes	77,60 ± 13,81	85,23 ± 12,53	87,57 ± 10,16	91,43 ± 15,25	0,180
CI antes	1,63 ± 0,58	1,69 ± 0,70	1,64 ± 0,45	1,68 ± 0,40	0,996
VC antes	0,74 ± 0,29	0,69 ± 0,39	0,50 ± 0,09	0,46 ± 0,10	0,131
VEF1 (% PRED) antes	61,20 ± 15,85	54,98 ± 13,54	51,57 ± 6,78	54,29 ± 15,77	0,514
CVF(% PRED) antes	63,50 ± 12,98	63,42 ± 13,61	75,29 ± 12,59	64,57 ± 12,88	0,237
PFE (% PRED) antes	42,60 ± 21,60	38,58 ± 10,37	24,43 ± 4,96	31,71 ± 8,40	0,051

Valores expressos em Med ± DP considerando nível de significância  $p < 0,05$

(\*) TESTE ANOVA

Definição das abreviações: IMC = índice de massa corpórea; FC = frequência cardíaca, FR = frequência respiratória; CI= capacidade inspiratória; VC= volume corrente; ; %pred VEF<sub>1</sub>= porcentagem do predito para o volume expiratório forçado no primeiro segundo; %pred CVF = porcentagem do predito para capacidade vital forçada; %pred PFE= porcentagem do predito para o pico de fluxo expiratório .

**Tabela 2: Valores espirométricos, capacidade inspiratória, volume corrente, frequência cardíaca, frequência respiratória depois dos grupos**

Variáveis	Grupo				p-valor*
	Heliox+VNI	O <sub>2</sub> + VNI	Heliox	O <sub>2</sub>	
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	
Fr depois	12,90 ± 3,93	14,15 ± 5,03	22,00 ± 7,66	19,00 ± 2,77	0,002*
Fc depois	78,10 ± 13,30	83,31 ± 12,43	84,57 ± 14,92	86,14 ± 11,91	0,599
CI depois	1,95 ± 0,58	1,88 ± 0,75	1,98 ± 0,38	1,77 ± 0,52	0,915
VC depois	0,97 ± 0,18	0,70 ± 0,41	0,54 ± 0,15	0,56 ± 0,08	0,012**
VEF1 (% PRED) depois	63,40 ± 16,37	56,62 ± 14,37	55,71 ± 7,09	58,29 ± 16,61	0,653
CVF(% PRED) depois	69,00 ± 15,97	66,54 ± 13,34	81,14 ± 14,99	70,00 ± 14,63	0,210
PFE (% PRED) depois	40,90 ± 24,67	38,92 ± 7,89	25,86 ± 6,18	36,71 ± 10,53	0,198

(\*) TESTE ANOVA

(\*),(\*\*) Só houve diferença significativa na tabela 2 nas variáveis Fr e VC, quando comparadas entre os grupos.

**Tabela 3: Valores de Frequência respiratória, Capacidade inspiratória e Volume corrente antes e depois de cada grupo**

Variáveis	Momento		p-valor *
	Antes	Depois	
	Média ± DP	Média ± DP	
<b>Grupo Heliox+VNI</b>			
Fr	13,60 ± 3,84	12,90 ± 3,93	0,202
CI	1,63 ± 0,58	1,95 ± 0,58	0,018
VC	0,74 ± 0,29	0,97 ± 0,18	0,017
<b>Grupo O<sub>2</sub> + VNI</b>			
Fr	14,23 ± 3,65	14,15 ± 5,03	0,721
CI	1,69 ± 0,70	1,88 ± 0,75	0,007
VC	0,69 ± 0,39	0,70 ± 0,41	0,610
<b>Grupo Heliox</b>			
Fr	16,43 ± 4,08	22,00 ± 7,66	0,062
CI	1,64 ± 0,45	1,98 ± 0,38	0,062
VC	0,50 ± 0,09	0,54 ± 0,15	0,865
<b>Grupo O<sub>2</sub></b>			
Fr	17,43 ± 2,51	19,00 ± 2,77	0,066
CI	1,68 ± 0,40	1,77 ± 0,52	0,175
VC	0,46 ± 0,10	0,56 ± 0,08	0,042

(\*) Teste de Wilcoxon

**Tabela 4: Coeficiente de Correlação do ganho de Volume corrente ( $\Delta VC$ ) e ganho de capacidade inspiratória ( $\Delta CI$ ) com a Área global do pulmão direito (AGPD) e Área do terço inferior do pulmão direito (ATIPD)**

	Correlação ¥			
	$\Delta VC$	$\Delta CI$	AGPDT	ATIPDT
<b>Heliox+VNI</b>				
$\Delta VC$	-	-	-	-
$\Delta CI$	0,872 *	-	-	-
AGPD	0,873 *	0,716 *	-	-
ATIPD	0,823 *	0,607	0,974 *	-
<b>Heliox</b>				
$\Delta VC$	-	-	-	-
$\Delta CI$	-	-	-	-
AGPD	-0,785 *	-0,676	-	-
ATIPD	-0,832 *	-0,760 *	0,987 *	-

(¥) Correlação de Pearson

(\*) p-valor  $\leq 0,05$

**APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO****CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE****DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Você está sendo convidado (a) para participar, como voluntário, em uma pesquisa. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizado (a) de forma alguma. Em caso de dúvida você pode procurar o Comitê em Pesquisa do Hospital Agamenon Magalhães pelo telefone 31841769.

**INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:**

**Título:** “ANÁLISE CINTILOGRÁFICA DA DEPOSIÇÃO PULMONAR DE RADIOAEROSSOL NA NEBULIZAÇÃO COM HELIOX ASSOCIADO À VENTILAÇÃO NÃO-INVASIVA EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA ESTÁVEIS”

**Pesquisador Responsável:** Vitória Maria de Lima.

**Telefone para contato** (inclusive ligações a cobrar): 92528588.

**Pesquisadores participantes:** Armèle Dornelas de Andrade.

**Telefone para contato:** 21268496.

Este trabalho tem como objetivo avaliar o efeito da nebulização da mistura hélio mais oxigênio, chamada HELIOX, associada à ventilação não-invasiva (VNI), em pacientes adultos com diagnóstico de DPOC, no período estável, na deposição pulmonar do radioaerossol quando comparado com a nebulização com oxigênio associado à VNI. Cada pessoa participante passará por um sorteio determinando se fará parte do grupo que irá usar o heliox ou oxigênio que é o tratamento usual.

A realização de nebulização em pacientes com DPOC é comum durante os períodos de exacerbação, mas também faz parte do tratamento domiciliar de manutenção destes pacientes, de acordo com a Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD), não oferecendo, assim, nenhum risco ou prejuízo para este paciente.

A associação da nebulização com a VNI, já é uma prática utilizada com estudos publicados tanto em pacientes respirando espontaneamente quanto os ventilados invasivamente visando uma melhor deposição deste aerossol gerado, mas também melhora na troca gasosa, na prevenção de fechamento alveolar e melhora nos volumes e capacidades pulmonares não oferecendo, assim, risco aos pacientes desde que sejam respeitados os critérios de inclusão e exclusão do trabalho.

A aplicação do radioaerossol é inerte e sem contra-indicações e riscos, sendo realizada em posição sentada, sem efeitos colaterais ao paciente. Durante o procedimento de aquisição das imagens, o paciente permanecerá confortavelmente sentado, sendo fundamental a cooperação do paciente em evitar movimento durante o tempo de aquisição das imagens. A obtenção das imagens dura aproximadamente 30 minutos.

O Heliox (80/20) é uma mistura inerte metabolicamente que, segundo informações presentes na literatura científica, não oferece risco ao usuário. Todo o estudo será acompanhado de forma criteriosa e fundamentada de forma a não deixar dúvidas quanto à segurança do procedimento.

No que concerne aos benefícios, espera-se que com maior conhecimento dos efeitos do HELIOX esta mistura gasosa passe a compor novas formas de abordagens para o tratamento de pacientes com DPOC. O único inconveniente é que, o HELIOX, por ser mais leve que o ar, a voz (por poucos instantes) pode aparecer mais fina sendo resolvido em pouco tempo espontaneamente.

Durante toda a pesquisa, um fisioterapeuta estará do lado do participante anotando os dados. Não haverá qualquer tipo de ônus ou despesas para o voluntário.

Todas as informações serão mantidas em sigilo e a qualquer momento o participante pode se retirar e interromper este trabalho assim seja a sua vontade sem nenhum prejuízo da continuidade do tratamento usual ou acompanhamento.

Nome e Assinatura do pesquisador

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

#### CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu, \_\_\_\_\_, RG/CPF/\_\_\_\_\_, abaixo assinado, concordo em participar do estudo “ANÁLISE CINTILOGRÁFICA DA DEPOSIÇÃO PULMONAR DE RADIOAEROSSOL NA NEBULIZAÇÃO COM HELIOX ASSOCIADO À VENTILAÇÃO NÃO-INVASIVA EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA ESTÁVEIS”, como sujeito. Fui devidamente informado e esclarecido pelo pesquisador \_\_\_\_\_ sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi – me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento.

Local e data: \_\_\_\_\_

Nome e Assinatura do sujeito ou responsável: \_\_\_\_\_

**Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar**

**TESTEMUNHAS (NÃO LIGADAS À EQUIPE DE PESQUISADORAS)**

Nome e assinatura da testemunha 1:

\_\_\_\_\_

Nome e assinatura da testemunha 2:

\_\_\_\_\_

## APÊNDICE D - FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO

DATA:

ID: \_\_\_\_\_

PROJETO DE PESQUISA

FICHA DE AVALIAÇÃO

GRUPO: 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( )

Nome: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefone para contato: \_\_\_\_\_ Profissão: \_\_\_\_\_

Atopia: \_\_\_\_\_ Doença Pulmonar: \_\_\_\_\_

Frequência das crises: última semana S ( ) N ( ) último mês S ( ) N ( ). Quantas? \_\_\_\_\_

Dados Antropométricos: Sexo: \_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_

AUSCULTA PULMONAR: SIBILOS S ( ) N ( ) OBS : \_\_\_\_\_

Ex – fumante S ( ) N ( ) PAROU A QUANTO TEMPO? \_\_\_\_\_

ACOMPANHAMENTO MÉDICO? S ( ) N ( ) QUAL FREQUÊNCIA? \_\_\_\_\_

UTILIZA ALGUM MEDICAMENTO PARA TRATAMENTO DA DPOC EM CASA? S ( ) N ( )  
QUAL? \_\_\_\_\_ Há quanto tempo? \_\_\_\_\_ DOSAGEM \_\_\_\_\_

FAZ USO DE OUTRO TIPO DE MEDICAMENTO? \_\_\_\_\_ QUAL? \_\_\_\_\_

ÚLTIMA CRISE \_\_\_\_\_ PRECISOU IR A EMERGÊNCIA? S ( ) N ( )

Atividade física S (.....) N ( ) QUAL? \_\_\_\_\_ QUANTAS VEZES? \_\_\_\_\_

### DADOS DA FUNÇÃO PULMONAR

#### AVALIAÇÃO INICIAL

VARIÁVEIS	1ª Medida	2ª Medida	3ª Medida
FR ( ipm)			
FC ( bpm)			
SpO <sub>2</sub> (%)			
PAS (mmHg)			
PAD(mmHg)			
CVE			
CI			
VC ( L)			

VM( L)												
VRE												
VRI												
TI												
TE												
	valor	%pred	min	Prev	valor	%pred	min	Prev	valor	%pred	min	Prev
VEF <sub>1</sub>												
CVF												
PFE												
VEF1/CVF												
FEF <sub>25-75%</sub>												
MVV												
IDADE PULMONAR												

### DADOS DA FUNÇÃO PULMONAR

#### AVALIAÇÃO FINAL

VARIÁVEIS	1ª Medida	2ª Medida	3ª Medida
FR ( ipm)			
FC ( bpm)			
SpO <sub>2</sub> (%)			
PAS (mmHg)			



**ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

  
**Pernambuco**  
SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE  
HOSPITAL AGAMENON MAGALHÃES

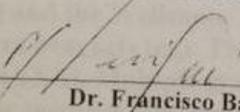
**COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA - CONEP**  
**Comitê de Ética em Pesquisa – CEP**

Recife, 21 de outubro de 2010.

Prezada Investigadora

Informamos que foi aprovado na reunião do dia 29/09/2010, pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Agamenon Magalhães, o projeto de pesquisa, **“ANÁLISE CINTILOGRÁFICA DA DEPOSIÇÃO PULMONAR DE RADIOAEROSSOL NA NEBULIZAÇÃO COM HELIOX ASSOCIADO A VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA ESTÁVEIS”**, nº do registro **285, CAAE-0151.0.236.00.10**, conforme normas para pesquisa envolvendo seres humanos resolução 196/96.

Atenciosamente,

  
\_\_\_\_\_  
**Dr. Francisco Bandeira, PhD., F.A.C.E.**  
**Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa**  
**Hospital Agamenon Magalhães**

Estrada do Arraial – 2723 – Casa Amarela – Recife - PE – CEP 52051380