

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA
NÍVEL MESTRADO

LAYS RODRIGUES DA SILVA

**O TREINO MUSCULAR INSPIRATÓRIO AUMENTA A DEPOSIÇÃO DE
RADIOAEROSSOL PULMONAR EM PACIENTES COM DPOC COM FRAQUEZA
MUSCULAR RESPIRATÓRIA?: UM PROTOCOLO DE ESTUDO PARA ENSAIO
CLÍNICO RANDOMIZADO**

RECIFE

2022

LAYS RODRIGUES DA SILVA

**O TREINO MUSCULAR INSPIRATÓRIO AUMENTA A DEPOSIÇÃO DE
RADIOAEROSSOL PULMONAR EM PACIENTES COM DPOC COM FRAQUEZA
MUSCULAR RESPIRATÓRIA? UM PROTOCOLO DE ESTUDO PARA ENSAIO
CLÍNICO RANDOMIZADO**

Projeto de dissertação de mestrado
da aluna Lays Rodrigues da Silva
como requisito parcial à obtenção
do título de Mestra em Fisioterapia
do Programa de Pós-Graduação em
Fisioterapia da Universidade
Federal de Pernambuco.

Área de concentração:

Fisioterapia na atenção à saúde

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Armèle Dornelas de Andrade

Co-orientador: Taciano Dias de Souza Rocha

RECIFE

2022

Catalogação na Fonte
Bibliotecário: Rodrigo Leopoldino Cavalcanti I, CRB4-1855

S586t

Silva, Lays Rodrigues da.

O treino muscular inspiratório aumenta a deposição de radioaerossol pulmonar em pacientes com DPOC com fraqueza muscular respiratória? : um protocolo de estudo para ensaio clínico randomizado / Lays Rodrigues da Silva. – 2022.
76 f. : il. ; 30 cm.

Orientadora : Armêle Dornelas de Andrade.

Coorientador : Taciano Dias de Souza Rocha.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia. Recife, 2022.

Inclui referências e apêndices.

1. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. 2. Exercícios Respiratórios. 3. Administração por Inalação. 4. Cintilografia. I. Andrade, Armêle Dornelas de (Orientadora). II. Rocha, Taciano Dias de Souza (Coorientador). III. Título.

616.07

CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2022-125)

LAYS RODRIGUES DA SILVA

**O TREINO MUSCULAR INSPIRATÓRIO AUMENTA A DEPOSIÇÃO DE
RADIOAEROSSOL PULMONAR EM PACIENTES COM DPOC COM FRAQUEZA
MUSCULAR RESPIRATÓRIA? UM PROTOCOLO DE ESTUDO PARA ENSAIO
CLÍNICO RANDOMIZADO**

Projeto de dissertação de mestrado
da aluna Lays Rodrigues da Silva
como requisito parcial à obtenção
do título de Mestra em Fisioterapia
do Programa de Pós-Graduação em
Fisioterapia da Universidade
Federal de Pernambuco.

Área de concentração:

Fisioterapia na atenção à saúde.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Armêlé Dornelas de Andrade

Co-orientador: Taciano Dias de Souza Rocha

APROVADO EM: 25/02/2022

COMISSÃO EXAMINADORA:

PROF^ª. DR^ª. DANIELLA CUNHA BRANDÃO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

PROF^ª. DR^ª. MAIRA FLORENTINO PESSOA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

PROF^ª. DR^ª. RENATA JANAINA PEREIRA DE SOUZA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

PROF^ª. DR^ª. ARMÈLE DORNELAS DE ANDRADE

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

AGRADECIMENTOS

Desde a graduação, ao ter contato com a prática clínica baseada em evidências tive ainda mais noção da importância de produzir, ler e saber interpretar o que todos aqueles artigos podiam me dizer e como eles poderiam contribuir na tomada de decisão clínica. Trata-se de um dos elementos fundamentais e comuns à toda e qualquer área da saúde e é o que torna nossa linguagem universal. Dessa forma, me sinto honrada de poder ter a oportunidade de contribuir para a comunidade científica, minha gratidão se soma à certeza de que o constante aprendizado é a única chave que possibilita a evolução do indivíduo em qualquer âmbito, e de fato, muito aprendi durante esse tempo.

Primeiramente gostaria de agradecer à Prof^a Armêle Dornelas, minha orientadora. Desde a graduação tive a honra de ser sua aluna e a admiração pelo seu trabalho e contribuição acadêmica me fizeram querer estender esse aprendizado para a pós-graduação com ela, e para minha sorte assim foi. Minha admiração e gratidão não se resumem apenas a profissional, mas também a pessoa que ela é. Durante todos os percalços (que não foram poucos) durante esses anos soube ter uma das maiores virtudes que um ser humano pode ter: a empatia. Saber entender minhas limitações e dificuldades me deram segurança e confiança de que apesar de qualquer coisa eu chegaria até aqui.

Gostaria de agradecer também ao meu co-orientador Taciano Rocha. Nunca terei palavras suficientes para expressar a gratidão que nutro por ele. Que mesmo estando a milhares de quilômetros de distância conseguiu se fazer presente, me ensinando, corrigindo, tirando minhas dúvidas, tirando um tempo no meio da sua correria para me dar assistência. Sobretudo pela sua paciência e calma que por diversas vezes conseguiram acalmar meu coração agitado e preocupado, com uma didática que me fazia compreender até as coisas mais difíceis e complicadas.

Ao meu namorado Daniel, por estar do meu lado, me apoiando, acreditando em mim e me dando suporte emocional. Ele que mesmo não sendo do meio científico nem por um momento deixou de acreditar que eu seria capaz de concluir o que me propus a fazer, sempre vibrando e torcendo, me fazendo crer também que seria possível e me dando forças para continuar. A ele toda minha gratidão.

Aos meus amigos, todos eles. Tenho certeza de que nunca farão ideia do tanto que me ajudaram com suas palavras de apoio e confiança, mesmo que por muitas vezes eu estivesse

desacreditada, eles nunca o fizeram. A força e suporte emocional que me forneceram foi primordial para que eu conseguisse continuar dia após dia.

À Niége que sempre me ajudou nos processos e burocracias intrínsecos à pós-graduação, sempre com sua calma e solicitude, explicando todos os procedimentos necessários, me dando apoio e confiança de que eu conseguiria.

Aos meus pais e toda minha família que sempre me forneceram suporte e apoio para que continuasse com a minha jornada e nem por um minuto deixaram de acreditar que seria possível.

À todas essas pessoas e as demais que estiveram presente e contribuíram de alguma forma para que eu chegasse até aqui, tenho plena certeza de que sem vocês nada disso seria possível, muito obrigada.

RESUMO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) caracteriza-se pela limitação crônica do fluxo aéreo, em muitos casos podendo ocorrer também disfunção muscular respiratória associada e déficit na capacidade de gerar força contrátil, resultando em fraqueza dessa musculatura. O objetivo desse estudo foi elaborar um protocolo de estudo para avaliação da eficácia do Treinamento Muscular Inspiratório (TMI) sobre a deposição de radioaerossol pulmonar em pacientes idosos com DPOC e fraqueza muscular respiratória, seus volumes e capacidades pulmonares, mobilidade e espessura diafragmática, nível de dispneia, capacidade funcional e qualidade de vida. Trata-se de um protocolo de estudo para um ensaio clínico randomizado que submeterá pacientes com DPOC de diferentes estadiamentos segundo os critérios da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD 2019) e com fraqueza muscular respiratória ($PI_{max} < 60\text{cmH}_2\text{O}$) ao Treinamento Muscular Inspiratório (TMI) – Grupo TMI, e ao treino com carga sub-terapêutica (Grupo Controle). Os pacientes do Grupo TMI iniciarão o treinamento com 60% da PI_{max} e a intensidade do treino será aumentada semanalmente em 50% sob os novos valores de PI_{max} mensurados. O grupo controle realizará o protocolo com 10% da PI_{max} inicial e esse valor se manterá constante ao longo do treinamento. A deposição pulmonar de radioaerossol será mensurada através da cintilografia pelo índice de deposição pulmonar (IDP), obtido através da razão entre a quantidade de contagens de cada região de interesse (ROI) pela quantidade total de contagens do respectivo pulmão. Há uma escassez na literatura sobre o comportamento da distribuição pulmonar de radioaerossóis nessa população, e até o momento, não foram encontrados estudos que estabeleçam relação entre o TMI em pacientes idosos com DPOC e fraqueza muscular respiratória e a melhora da deposição de radioaerossol pulmonar. Tal constatação reafirma a importância do desenvolvimento do presente estudo que poderá contribuir para uma melhor perspectiva dos pacientes com DPOC.

Palavras-chave: DPOC; exercício respiratório; terapia com aerossóis; cintilografia;

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) can be characterized by chronic limitation of airflow capacity, in many cases, there may also be associated respiratory muscle dysfunction and a deficit in the ability to generate contractile force, resulting in weakness of this musculature. The aim of this study was to develop a study protocol to evaluate the effectiveness of Inspiratory Muscle Training (IMT) on pulmonary radioaerosol deposition in elderly patients with COPD and respiratory muscle weakness, their lung volumes and capacities, diaphragmatic mobility and thickness, level of dyspnea, functional capacity and quality of life. This is a study protocol for a randomized clinical trial that will submit patients with COPD of different stages according to the criteria of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD 2019) and with respiratory muscle weakness ($MIP < 60\text{cmH}_2\text{O}$) to Inspiratory Muscle Training (IMT) – IMT Group, and sub-therapeutic load training (Control Group). Patients in IMT Group will start training at 60% of MIP and training intensity will be increased weekly by 50% under the new MIP values measured. The control group will perform the protocol with 10% of the initial MIP and this value will remain constant throughout the training. The pulmonary deposition of radioaerosol will be measured through scintigraphy by the pulmonary deposition index (PDI), obtained through the ratio between the number of counts in each region of interest (ROI) by the total number of counts in the respective lung. There is a scarcity in the literature on the behavior of the pulmonary distribution of radioaerosols in this population, so far, no studies have been found that establish a relationship between the IMR in elderly patients with COPD and respiratory muscle weakness and the improvement of pulmonary radioaerosol deposition. This finding reaffirms the importance of developing the present study, which may contribute to a better perspective of patients with COPD.

Keywords: COPD; breathing exercise; aerosol therapy; scintigraphy;

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ATS	<i>American Thoracic Society</i>
C	Central
CI	Capacidade Inspiratória
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CPT	Capacidade Pulmonar Total
CVF	Capacidade Vital Forçada
CVL	Capacidade Vital Lenta
DeFISIO	Departamento de Fisioterapia
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DTPA-TC^{99m}	Ácido Dietilnotriaminopentacético marcado com tecnécio
FC	Frequência Cardíaca
FEF_{25-75%}	Fluxo Expiratório Forçado entre 25 e 75% da CVF
FR	Frequência Respiratória
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
HC	Hospital das Clínicas
IDP	Índice de Deposição Pulmonar
IMC	Índice de Massa Corpórea
IPR	Índice de Penetração de Radioaerossol
LACAP	Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar
mCi	Milicurie
mMRC	<i>Modified Medical Research Council</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PI_{max}	Pressão Inspiratória Máxima
PE_{max}	Pressão Expiratória Máxima
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PFE	Pico de Fluxo Expiratório
POE	Pletismografia Opto-Eletrônica
QV	Qualidade de Vida
ROI	Regiões de Interesse

SpO₂	Saturação Periférica de Oxigênio
SGRQ	<i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TI	Terço Inferior
TM	Terço Médio
TMI	Treinamento Muscular Inspiratório
TS	Terço Superior
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
VEF₁	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo
VEF₁/CVF	Relação de <i>Tiffeneau</i>
VR	Volume Residual
VC	Volume Corrente
μm	Micrômetro

LISTA DE FIGURAS

DISSERTAÇÃO

Figura 1- Fluxograma de captação e acompanhamento dos pacientes	27
Figura 2- Disposição dos 89 marcadores reflexivos para análise da cinemática da parede torácica.....	32

ARTIGO

Figura 1- Fluxograma PRISMA	72
Tabela 1- Características dos estudos incluídos	73
Tabela 2- Principais resultados dos estudos incluídos	74

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	13
2	INTRODUÇÃO	14
3	REFERENCIAL TEÓRICO	16
3.1	FRAQUEZA MUSCULAR RESPIRATÓRIA	16
3.2	AEROSSOLTERPIA EM PACIENTES COM DPOC	17
3.3	TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO EM PACIENTES COM DPOC	18
4	JUSTIFICATIVA	21
5	HIPÓTESES	22
6	OBJETIVOS	23
6.1	GERAL	23
6.2	ESPECÍFICOS	23
7	DESECHOS	24
7.1	PRIMÁRIOS	24
7.2	SECUNDÁRIOS	24
8	MÉTODOS	25
8.1	DESENHO DE ESTUDO	25
8.2	LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO	25
8.3	POPULAÇÃO DO ESTUDO	25
8.4	AMOSTRA	25
8.5	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	255
8.6	FLUXOGRAMA DE CAPTAÇÃO E ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES	26
8.7	DEFINIÇÃO E OPERACIONALIZAÇÃO DE VARIÁVEIS	276
8.8	CRITÉRIOS PARA DESCONTINUAÇÃO DO ESTUDO	29
8.9	COLETA DE DADOS	29
8.10	RANDOMIZAÇÃO E SIGILO DE ALOCAÇÃO	29
8.11	PROTOCOLO DE TREINAMENTO	30
9	AValiação CLÍNICA	31
9.1	VOLUMES E CAPACIDADES PULMONARES	31
9.2	PLETISMOGRAFIA OPTOELETRÔNICA	32
9.3	MOBILIDADE E ESPESSURA DIAFRAGMÁTICA	32
9.4	QUALIDADE DE VIDA	33
9.5	CAPACIDADE FUNCIONAL	33

9.6	NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA.....	33
9.7	FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA (FMR)	34
9.8	CINTILOGRAFIA PULMONAR.....	34
9.9	NÍVEL DE DISPNEIA.....	35
10	ANÁLISE DE DADOS	36
11	RISCOS E BENEFÍCIOS	37
12	ASPECTOS ÉTICOS	38
12.1	CONFLITOS DE INTERESSE	38
13	RESULTADOS	39
14	CONSIDERAÇÕES FINAIS	40
	REFERÊNCIAS	41
	APÊNDICE A - ARTIGO 1	51
	APÊNDICE B - ARTIGO 2	52
	APÊNDICE C - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	66
	APÊNDICE D - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO..	70

not defined.

1 APRESENTAÇÃO

Essa dissertação pertence à área de concentração “Fisioterapia na atenção à saúde”, do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, sob a orientação da docente Armêle Dornelas de Andrade, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Fisioterapia. Nesta dissertação é apresentada um estudo no formato de artigo original, trata-se de um protocolo de ensaio clínico randomizado controlado, este que inicialmente seria desenvolvido no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP), do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e Hospital das Clínicas (HC) mas que teve seu desenvolvimento prejudicado pelo contexto pandêmico.

O fato de se tratar de um estudo de intervenção que incluiria a utilização de alguns instrumentos (espirometria, nebulização, power breathe®) geradores de aerossóis e a necessidade de fazer com que o paciente se deslocasse até o local de coleta acarretariam em uma exposição e possível contaminação pela COVID-19 de uma população idosa que por si só já se configurava como de risco, aliado ao diagnóstico primário (DPOC) e possíveis comorbidades existentes. Esses e tantos outros motivos inerentes ao contexto atípico e cenário caótico produzidos pela pandemia em vigência inviabilizaram de forma decisiva a execução do projeto primariamente proposto.

Como solução à essa problemática decidiu-se seguir em frente com a proposta e publicação do protocolo do ensaio clínico randomizado intitulado como “O treino muscular inspiratório aumenta a deposição de radioaerossol pulmonar em pacientes com DPOC com fraqueza muscular respiratória? Um protocolo de estudo para ensaio clínico randomizado” que foi submetido e aceito na revista à Research, Society and Development que possui um Qualis A3. Paralelamente a isso foi desenvolvido outro artigo, este de revisão narrativa, voltado ao contexto atual de COVID-19, idealizado devido à impossibilidade da realização de estudos de intervenção pelo requerido distanciamento social mas que também viesse a contribuir para o conhecimento vigente sobre esse assunto tão importante e necessário. O artigo foi intitulado como “Posição prona em pacientes com COVID-19 sob respiração espontânea” submetido à Physioterapy Research International de qualis A4.

2 INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) trata-se de uma patologia caracterizada principalmente por limitação do fluxo aéreo, geralmente progressivo e parcialmente reversível (PETROVIC; REITER; ZIPKO; POGL; WANKE, 2012) *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease*, 2019). É atualmente a terceira causa de morte no mundo, com projeção de piora nos próximos anos devido ao envelhecimento da população e aumento dos fatores de risco (GUPTA; MALHOTRA; ISH, 2021). A população idosa é uma das mais afetadas por essa doença e seu curso muitas vezes pode ser complicado pelas comorbidades existentes que precisam ser tratadas de forma concomitante (HANANIA; SHARMA; SHARAFKHANEH, 2010).

A fraqueza muscular respiratória constitui-se um achado de elevada prevalência nos pacientes com DPOC e é definida como um déficit recorrente no cumprimento da função muscular e na sua capacidade de gerar pressões (MARTINÉZ-LLORENS *et al.*, 2011; VILARÓ *et al.*, 2010). O diafragma, principal músculo inspiratório, é um dos mais afetados, sendo esta condição mais pronunciada na presença de hiperinsuflação (POLKEY *et al.*, 1996), o que leva esses pacientes a uma desvantagem mecânica que pode estar associada à fraqueza da musculatura respiratória. Esse déficit pode gerar um subsequente aumento da sensação de esforço respiratório, também conhecida como dispneia (KILLIAN; JONES, 1988), um dos sintomas mais limitantes dessa doença (HAMILTON; KILIAN; SUMMERS; JONES, 1995) com impacto direto sobre a qualidade de vida (QV) e capacidade de desenvolvimento das atividades de vida diária (AVD) desses indivíduos (HU; MEEK, 2005; GRUENBERGER; VIETRI; KEININGER; MAHLER, 2017).

A reabilitação pulmonar é uma terapêutica eficaz e capaz de produzir melhorias significativas nessa população (MCCARTY *et al.*, 2015). Nesse contexto encontra-se o treinamento muscular inspiratório (TMI) (GOSSELINK *et al.*, 2011), capaz de produzir uma melhora na mecânica respiratória (LEITH; BRADLEY, 1976) sendo capaz de aumentar a PI_{max} , o desempenho muscular (PETROVIC; REITER; ZIPKO; POHL; WANKE, 2012), a qualidade de vida e reduzir a sensação de dispneia em pacientes com DPOC (Geddes *et al.*, 2008) em todos os graus de severidade da doença (GOLD, 2019). Os primeiros estudos que evidenciam o benefício do uso do TMI em pacientes com DPOC datam da década de 80 (CHEN; DUKES; MARTIN, 1985; GOLDESTINE *et al.*, 1989). Esses efeitos também são observados a longo prazo, em que se evidencia diminuição do uso dos serviços de saúde e dos dias de internação hospitalar na mesma população (BECKERMAN; MAGADLE; WEINER; WEINER, 2005).

Uma vez que a força muscular respiratória tem influência direta na capacidade de gerar volumes pulmonares (LANZA *et al.*, 2013), o fortalecimento dessa musculatura poderia também, além dos benefícios já conhecidos, otimizar a deposição de aerossóis e por consequência a terapêutica inalatória desses pacientes que devido ao prejuízo da função pulmonar, são muitas vezes incapazes de gerar uma inspiração profunda (WIESHAMMER; DREYHAUPT, 2008).

A avaliação da distribuição de radioaerossol pulmonar já se mostrou possível em alguns estudos (KWOK; WALLIN; DOLOVICH; CHAN, 2019; ALCOFORADO *et al.*, 2017), mas até o momento não foram encontrados trabalhos voltados para a população de pacientes idosos com DPOC. Dessa forma, o objetivo desse trabalho foi elaborar um protocolo de estudo que permitisse avaliar a eficácia do Treinamento Muscular Inspiratório (TMI) sobre a deposição de radioaerossol pulmonar em pacientes idosos com DPOC e fraqueza muscular respiratória, seus volumes e capacidades pulmonares, mobilidade e espessura diafragmática, nível de dispneia, capacidade funcional e qualidade de vida.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 FRAQUEZA MUSCULAR RESPIRATÓRIA

A principal função dos músculos consiste na capacidade de gerar força contrátil. No sistema respiratório esta força é mensurada em unidades de pressão (GIBSON *et al.*, 2002), abrangendo os componentes de PI_{max} e PE_{max} , que são utilizadas para o diagnóstico da fraqueza muscular respiratória (McCONNELL; COPESTAKE, 1999). Além da incapacidade em gerar pressão, essa fraqueza é caracterizada também pelo prejuízo no cumprimento das funções mecânicas desses músculos, e ao contrário da fadiga não é reversível com o repouso (MARTÍNEZ-LLORENS *et al.*, 2011).

A existência de uma doença respiratória em curso pode ocasionar sobrecarga nos músculos respiratórios (TOUT; TAYARA; HALIMI, 2013), no caso da DPOC essa alteração se dá principalmente nos músculos inspiratórios (McCONNELL; ROMER, 2004). O diafragma, principal musculo inspiratório, é um dos mais afetados nos pacientes com DPOC, sendo esta condição ainda mais pronunciada na presença de hiperinsuflação (POLKEY *et al.*, 1996), esse quadro conduz esses pacientes a uma desvantagem mecânica que pode estar associada à fraqueza da musculatura respiratória, gerando um aumento da sensação de esforço respiratório, também conhecida como dispneia (KILLIAN; JONES, 1988).

O diafragma de pacientes com DPOC também passam por mudanças adaptativas que conferem uma maior resistência à fadiga, apresentando maior quantidade de fibras do tipo I (contração lenta), quando comparada às fibras do tipo II (contração rápida) (LEVINE; KAISER; LEFEROVICH; TIKUNOV, 1997). Além da musculatura inspiratória, os músculos expiratórios também podem ser acometidos, apresentando redução tanto da força como da sua resistência, podendo resultar em uma tosse ineficaz e consequente prejuízo do mecanismo de depuração das vias aéreas (RAMÍREZ-SARMIENTO *et al.*, 2002; WEINER; McCONNELL, 2005).

Esse quadro de disfunção muscular é uma das comorbidades mais importantes nos pacientes com DPOC, podendo ser correlacionado tanto a fatores não mecânicos como a depleção nutrição e uso de corticoesteróides inalatórios (MARCHAND; DECRAMER, 2000), quanto a fatores mecânicos que influenciem o comprimento do diafragma e a sua capacidade gerar força muscular inspiratória (HEIJDRÁ; DEKHUIJZEN; VAN HERWAARDEN; FOLGERING, 1994). Essa fraqueza da musculatura respiratória pode estar presente em todos os graus de severidade da doença e exerce influência direta na sua capacidade de exercício e qualidade de vida, entretanto é mais observada em indivíduos classificados como grave (BARREIRO *et al.*, 2015).

3.2 AEROSSOLTERAPIA EM PACIENTES COM DPOC

A utilização da terapêutica inalatória é parte crucial no tratamento de diversas doenças pulmonares (MELANI, 2007), sua prática é documentada desde o início do século XIX na medicina ayurvédica e mais tarde no século XX com a utilização de epinefrina inalada para o alívio dos sintomas da asma (GANDEVIA, 1975; RAU, 2005). Uma das razões para essa escolha se dá pelo fato de que as vias aéreas podem ser facilmente acessadas por via oral ou nasal (RUBIN 2011).

Contudo uma deposição pulmonar eficaz depende de algumas particularidades, como o tamanho e a velocidade da partícula de aerossol. Partículas grandes ($>5\mu\text{m}$) tendem a ficar retidas nas vias aéreas condutoras, enquanto partículas pequenas ($\leq 1\mu\text{m}$) tendem a ser exaladas (MYERS, 2013). Outros fatores não diretamente relacionados às propriedades das partículas também podem interferir na deposição pulmonar do fármaco, como a existência de uma doença pulmonar em curso, pois em muitos casos isso pode significar a existência de mudanças na arquitetura das vias aéreas (LABIRIS; DOLOVICH, 2003).

A principal vantagem na escolha dessa alternativa terapêutica incide na possibilidade de deposição do fármaco diretamente no sítio de ação promovendo uma maior resposta clínica, com redução dos efeitos colaterais sistêmicos (WILDHABER, 1988). Além de ser mais conveniente para o paciente, a utilização da terapia com aerossóis possui outros pontos positivos, como o fato de não serem invasivos, possuírem um grande sítio de absorção do fármaco, além de diminuir a metabolização dessas drogas no paciente (ANDRADE *et al.*, 2013).

Todas essas vantagens fazem da via inalatória a escolha de preferência na prática clínica para administração do tratamento medicamentoso em pacientes com DPOC (DHAND *et al.*, 2012). Seu uso ocorre tanto no sentido profilático como de tratamento, prevenindo exacerbações, com benefícios sobre a dispneia, recuperação da função pulmonar e diminuição no tempo de hospitalização (MEHIC, 2007). Contudo, algumas particularidades podem interferir nessa deposição pulmonar dos fármacos (DOLOVICH; DHAND, 2011).

Como por exemplo a postura que o paciente se encontra, isso foi demonstrado por SÁ e colaboradores (2015) no seu estudo em que a deposição de partículas no parênquima pulmonar se mostrou maior quando na posição sentada quando comparada com a posição supina. A necessidade de realização de técnicas de inalação específicas para cada dispositivo é outro fator dependente, uma vez que se não corretamente realizadas podem resultar em diminuição da

quantidade de medicamento que adentra aos pulmões, comprometendo sua eficácia (NEWMAN; PAVIA; CLARKE, 1981).

Devido ao prejuízo na função pulmonar, esses pacientes muitas vezes são incapazes de gerar uma inspiração profunda (LAVORINI *et al.*, 2008) e até mesmo o nível de obstrução das vias aéreas, característica importante na DPOC, pode ser fator de interferência na terapêutica inalatória (WIESHAMMER; DREYHAUPT, 2008; DOLOVICH *et al.*, 1976). Como demonstrado no estudo realizado por PAVIA e colaboradores (1977), onde o Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo (VFE₁), importante marcador de obstrução, influenciou diretamente a deposição de aerossol pulmonar, sendo menor naqueles que possuíam menores índices dessa variável na espirometria. Dados similares também foram encontrados posteriormente, além de um padrão de maior deposição do aerossol inalado em região central nesses indivíduos com presença de obstrução de fluxo aéreo, mesmo em graus leves (GARRARD; GERRITY; YEATES, 1981).

Alguns anos depois, JAKOBSSON e colaboradores (2018) também observaram em seu estudo que a deposição pulmonar do fármaco utilizado foi menor em pacientes enfisematosos quando comparado com indivíduos saudáveis. Como pode-se observar, temos um certo gap na literatura de estudos que abordam esse tema, o que reforça ainda mais a importância do desenvolvimento deste protocolo.

3.3 TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO EM PACIENTES COM DPOC

Segundo as recomendações atuais da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD, 2019), a reabilitação pulmonar é eficaz para a maioria dos pacientes com DPOC, no sentido de melhorar sua capacidade de exercício e qualidade de vida (QV) em todos os graus de severidade da doença. Dentre as opções disponíveis na reabilitação pulmonar, temos o treinamento muscular inspiratório (TMI), uma ferramenta de fácil aplicabilidade, capaz de aumentar a força muscular respiratória. Os primeiros estudos que evidenciam o benefício do uso do TMI em pacientes com DPOC datam da década de 80 (CHEN; DUKES; MARTIN, 1985; GOLDESTINE *et al.*, 1989).

A justificativa para utilização do TMI nessa população fica clara quando entende-se que a fraqueza da musculatura respiratória, bastante presente no quadro clínico desses indivíduos (VILARÓ *et al.*, 2010), gera prejuízo nas propriedades contráteis desses músculos (McCONNELL; ROMER, 2004) e o fato de submetê-los ao treinamento, poderia produzir melhora na mecânica respiratória (LEITH; BRADLEY, 1996). Para tal, geralmente são utilizados dispositivos que impõem uma carga resistiva ou limiar (EASTWOOD; HILLMAN,

1995; BELMAN; THOMAS; LEWIS, 1986), há evidência que uma carga igual ou superior a 30% da PI_{max} já é capaz de conferir ganho de força e endurance na musculatura inspiratória (MARTÍNEZ-LLORENS *et al.*, 2011; GEDDES *et al.*, 2008). Existe uma variabilidade no que diz respeito à escolha da carga utilizada nos protocolos de TMI, na literatura podem ser encontrados valores que vão desde 30% (LARSON; KIM; SHARP; LARSON, 1988; LISBOA *et al.*, 1997; PREUSSER; WINNINGHAM; CLANTON, 1994) até 50 a 80% da PI_{max} (DEKHUIJZEN *et al.*, 1991; WANKE *et al.*, 1994).

Ainda não existe consenso sobre qual a carga ideal deve ser utilizada, tampouco acerca da frequência com a qual o treinamento deve ser realizado (BEAUMONT *et al.*, 2018) contudo, MENEZES e colaboradores (2017) em seu estudo destaca que a magnitude do efeito pode ser proporcional à intensidade do treinamento, favorecendo assim protocolos de alta intensidade que utilizem maiores níveis de PI_{max} , apesar dessa constatação fazer referência a resultados encontrados em pacientes que sofreram um Acidente Vascular Encefálico (AVE), já existem estudos que corroboram esses achados em pacientes com DPOC (COVEY *et al.*, 2001; STURDY *et al.*, 2003).

Os primeiros dispositivos utilizados para o fim de treinamento da musculatura respiratória foram os conhecidos como Threshold® (NICKERSON; KEENS, 1982; ROUSSOS; FIXLEY; MACKLEM, 1979), este que a depender do modelo pode ser utilizado tanto para o treino da musculatura inspiratória através da imposição de uma carga resistiva imposta à inspiração do paciente, como da musculatura expiratória, com aplicação de uma pressão positiva ao final da expiração do indivíduo (TOUT; TAYARA; HALIMI, 2013).

Dentre os dispositivos disponíveis no mercado, um dos mais utilizados atualmente é o Powerbreathe®, seu mecanismo de funcionamento se dá pela imposição de uma resistência ao fluxo gerado pelo paciente que pode variar de acordo com o ajuste feito pelo operador através de uma válvula, que ao contrário do Threshold® é bidirecional e permite o treinamento da musculatura inspiratória e expiratória ao mesmo tempo (CHARUSUSIN *et al.*, 2013). Outra grande vantagem desse dispositivo é que ele pode ser realizado em casa pelo próprio paciente, desde que seja treinado por profissional experiente, facilitando assim a adesão ao tratamento (NIKOLETOU *et al.*, 2016).

Foi observado que pacientes com DPOC submetidos ao TMI, obtiveram respostas positivas no que diz respeito ao aumento da quantidade de fibras do tipo I e no tamanho das fibras do tipo II nos músculos intercostais externos (TOUT; TAYARA; HALIMI, 2013), que se encontram em menor quantidade nesses pacientes (RAMÍREZ-SARMIENTO *et al.*, 2002). A utilização do TMI também apresentou resultados positivos na reabilitação de pacientes que em

algum momento necessitaram ser submetidos à ventilação mecânica invasiva, aumentando sua força muscular e capacidade funcional, que tendem a ficar comprometida após esse tipo de intervenção (DELLWEG *et al.*, 2017).

Quando comparado à outras técnicas, o TMI também se mostrou superior em promover ganho de força quando comparado a espirometria de incentivo (HEYDARI *et al.*, 2015), exercícios respiratórios (MINOGUCHI *et al.*, 2002) e exercícios respiratórios associados à calistenia em pacientes com DPOC (BASSO-VANELLI *et al.*, 2016). Além disso, foi observado aumento da capacidade de realização de exercícios, bem como da qualidade de vida e redução da dispneia (BEAUMONT *et al.*, 2018). Esses efeitos são ainda mais evidentes a longo prazo, em que se evidencia diminuição do uso dos serviços de saúde e dos dias de internação hospitalar na mesma população (BECKERMAN *et al.*, 2005).

4 JUSTIFICATIVA

Nos últimos anos podemos observar um aumento significativo na incidência da DPOC, que possui elevada morbimortalidade e impacto socioeconômico, projeções apontam um impacto ainda maior em virtude do envelhecimento da população e aumento dos fatores de risco. Um dos achados mais frequentes dessa doença é a fraqueza muscular respiratória, a incapacidade de gerar uma contração muscular efetiva e consequente dispneia, um dos principais e mais incapacitantes sintomas dessa doença, que afeta diretamente a capacidade desses indivíduos de exercer normalmente suas atividades de vida diária. A terapêutica inalatória, peça chave no controle da sintomatologia e tratamento dessa população, também tende a ficar comprometida como consequência do prejuízo da função pulmonar e mecânica respiratória desses pacientes.

Já se sabe que o fortalecimento da musculatura respiratória, através do TMI, ocasiona benefícios como a melhora da dispneia e da qualidade de vida, além de ser uma ferramenta de fácil aplicabilidade, podendo ser até mesmo realizada em casa pelo próprio paciente, desde que devidamente orientado. Apesar disso, até o momento, não foram encontrados na literatura estudos que estabeleçam relação entre o treinamento muscular inspiratório em pacientes idosos com DPOC e fraqueza muscular respiratória na alteração da deposição de radioaerossol pulmonar. Tal constatação reafirma a importância do desenvolvimento do presente protocolo de estudo que pode vir a contribuir para uma melhor perspectiva no prognóstico dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica.

5 HIPÓTESES

H0 - O treino muscular inspiratório não altera a deposição de radioaerossol pulmonar em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica com fraqueza muscular respiratória.

H1- O treino muscular inspiratório altera a deposição de radioaerossol pulmonar em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica com fraqueza muscular respiratória.

6 OBJETIVOS

6.1 GERAL

- Avaliar a eficácia do treino muscular inspiratório sobre a deposição radioaerossol pulmonar em pacientes idosos com doença pulmonar obstrutiva crônica e fraqueza muscular respiratória.

6.2 ESPECÍFICOS

- Caracterizar pacientes com DPOC quanto aos dados clínicos, sociodemográficos e antropométricos.
- Avaliar a eficácia do TMI sobre os volumes e capacidades pulmonares de pacientes com DPOC.
- Avaliar a eficácia do TMI sobre a força muscular respiratória de pacientes com DPOC.
- Avaliar a eficácia do TMI sobre a qualidade de vida de pacientes com DPOC.
- Avaliar a eficácia do TMI sobre o nível de dispneia.
- Avaliar a eficácia do TMI sobre a deposição pulmonar de radioaerossol,
- Avaliar o efeito do TMI sobre variação de volume na caixa torácica.
- Avaliar o efeito do TMI sobre a mobilidade e espessura diafragmática.
- Avaliar o efeito do TMI sobre a capacidade funcional

7 DESFECHOS

7.1 PRIMÁRIOS

- Alteração da deposição pulmonar de radioaerossol

7.2 SECUNDÁRIOS

- Melhora da qualidade de vida
- Melhora da capacidade funcional
- Melhora dos volumes e capacidades pulmonares
- Melhora da dispneia
- Ganho de força muscular respiratória
- Melhora da mobilidade diafragmática
- Aumento da espessura diafragmática

8 MÉTODOS

8.1 DESENHO DE ESTUDO

Trata-se de um protocolo de estudo para um ensaio clínico randomizado.

8.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

O estudo será desenvolvido no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (LACAP), no Departamento de Fisioterapia (DeFisio) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e no serviço de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas (HC). O projeto de pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa em seres humanos da Universidade Federal de Pernambuco sob o número de protocolo CAAE: 03040918.8.0000.8807

8.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população do estudo será composta por pacientes com diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica segundo os critérios do GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2020*) com fraqueza muscular associada ($PI_{max} < 60 \text{ cmH}_2\text{O}$) e que preencham os critérios de inclusão do estudo.

8.4 AMOSTRA

O recrutamento será realizado no Ambulatório de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), será realizada também divulgação da pesquisa por meio eletrônico e os pacientes que demonstrarem interesse em participar do estudo serão selecionados de acordo com critério de elegibilidade e convidados a participar.

Após o período de divulgação e triagem dos pacientes, será realizado um estudo piloto com 10 pacientes para posterior cálculo do tamanho amostral que será realizado no programa *G*power* (<http://www.gpower.hhu.de/>), utilizando um poder ($1-\beta$) de 95% e um α de 5%, utilizando a variável com menor efeito entre as variáveis pesquisadas.

8.5 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

➤ Critérios de inclusão

- Indivíduos de ambos os sexos.
- Idosos acima de 60 anos

- Indivíduos com diagnóstico de DPOC em todos os estadiamentos da doença (I - leve, II – moderada e III - grave).
- Pacientes que apresentem fraqueza muscular associada ($PI_{max} < 60 \text{ cmH}_2\text{O}$).

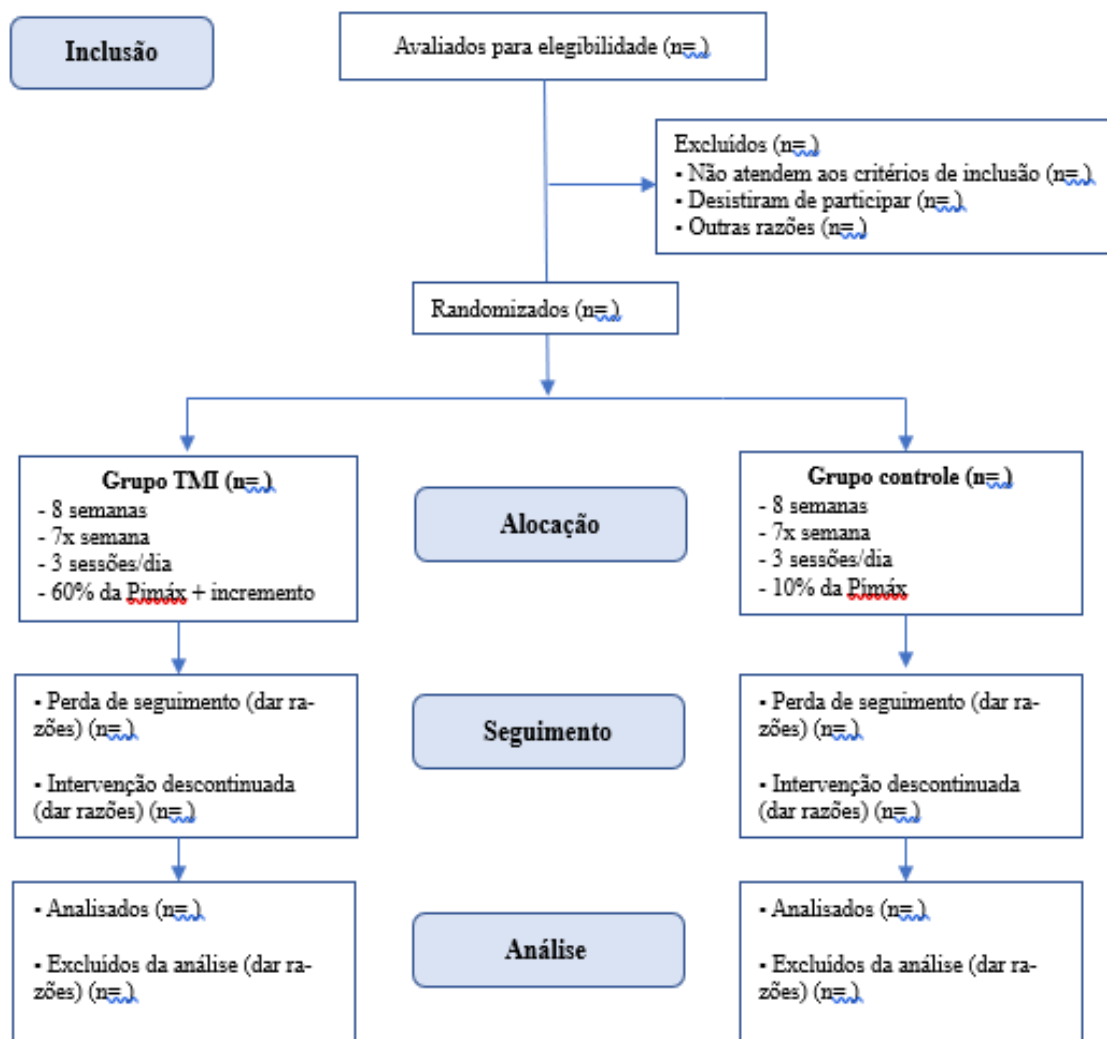
➤ Critérios de exclusão

- Indivíduos obesos ($IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$).
- Indivíduos com doenças reumatológicas ou ortopédicas, deformidades/anormalidades na coluna vertebral ou qualquer outra disfunção anatômica que curse com comprometimento da mecânica do sistema respiratório.
- Fumantes
- Indivíduos com instabilidade hemodinâmica (frequência cardíaca $> 150 \text{ bpm}$), hipertensão arterial sistêmica (pressão arterial $> 149/89 \text{ mmHg}$) ou hipotensão (pressão arterial $< 90/60 \text{ mmHg}$) no momento da coleta.
- Presença de comorbidades respiratórias (asma, bronquiectasia, sequelas de tuberculose), cardiovasculares.
- Presença de comorbidades neurológicas ou algum tipo de comprometimento cognitivo que prejudique a compreensão ou execução dos procedimentos atrelados à pesquisa.
- Pacientes que estejam inseridos em outros programas de tratamento

8.6 FLUXOGRAMA DE CAPTAÇÃO E ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES

Na figura 1 encontra-se descrito o fluxograma de acordo com o CONSORT 2010 para acompanhamento dos pacientes durante a realização do protocolo de treinamento proposto.

Figura 1- Fluxograma de captação e acompanhamento



Fonte: CONSORT 2010

8.7 DEFINIÇÃO E OPERACIONALIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS

- **VARIÁVEL INDEPENDENTE:** Treino Muscular Inspiratório
- **VARIÁVEIS DEPENDENTES E DE CONTROLE:** As variáveis dependentes e de controle encontram-se descritas na tabela 1.

Tabela 1- Variáveis dependentes e de controle

Variáveis dependentes	Variáveis de controle
Qualidade de vida	Sexo, idade, estatura, massa corporal e IMC
Nível de dispneia	Pressão inspiratória máxima
Deposição pulmonar de aerossol	Pressão expiratória máxima
Volume e capacidades pulmonares	Frequência cardíaca
Mobilidade e espessura diafragmática	Saturação periférica de oxigênio
	Pressão arterial sistólica e diastólica
	Capacidade vital lenta (CVL)
	Capacidade inspiratória (CI)
	Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF ₁):
	Capacidade vital forçada (CVF):
	Relação do VEF ₁ /CVF:
	FEF _{25-75%} :

Pico de fluxo expiratório (PFE)
Índice de deposição pulmonar (IDP)

Fonte: Lays Rodrigues, 2022

8.8 CRITÉRIOS PARA DESCONTINUAÇÃO DO ESTUDO

Serão descontinuados do estudo, em qualquer momento da coleta, os indivíduos que por alguma razão não queiram mais participar, que relatem qualquer desconforto no decorrer da pesquisa ou que falem durante duas semanas consecutivas.

8.9 COLETA DE DADOS

O estudo será desenvolvido com a participação de dois pesquisadores, o pesquisador A será responsável pela avaliação dos pacientes antes e após a intervenção, enquanto o pesquisador B será responsável pelo acompanhamento dos pacientes na fase de intervenção. A mensuração das variáveis de força muscular respiratória, volumes e capacidades pulmonares, padrão ventilatório, nível de dispneia, deposição pulmonar de radioaerossol e qualidade de vida será realizada antes e após o término do programa de treinamento.

8.10 RANDOMIZAÇÃO E SIGILO DE ALOCAÇÃO

A randomização dos indivíduos será realizada por pesquisador não participante da pesquisa, através do programa www.randomization.com, garantindo o sigilo da alocação e, para maior confiabilidade, serão utilizados envelopes opacos, lacrados e enumerados sequencialmente para ocultação da alocação. Depois desse processo, os envelopes serão encaminhados ao pesquisador B, responsável pelo acompanhamento dos pacientes durante a fase de intervenção, ficando o pesquisador A cego quanto ao tipo de intervenção que o paciente será submetido, realizando apenas a avaliação das variáveis antes e após a intervenção.

8.11 PROTOCOLO DE TREINAMENTO

O protocolo de TMI utilizará o dispositivo *Power Breathe*® durante 8 semanas. O treino será realizado durante 7 dias consecutivos, em cada dia serão realizadas 3 sessões com 2 ciclos cada, totalizando os 6 ciclos diários. Será possibilitado um período de descanso de um (01) minuto entre cada ciclo. Os pacientes do Grupo TMI iniciarão o treinamento com 60% da PI_{max} e a intensidade do treino será aumentada semanalmente em 50% sob os novos valores de PI_{max} mensurados. O grupo controle realizará o mesmo protocolo de treinamento, porém com 10% da PI_{max} mensurada inicialmente e esse valor se manterá constante ao longo de todo tempo de treinamento. O protocolo descrito foi baseado de CHARUSUSIN e colaboradores (2013). O acompanhamento desses pacientes se dará tanto pessoalmente, uma vez por semana, para ajustes das cargas do dispositivo como também à distância, por se tratar de um protocolo domiciliar. O paciente receberá um diário onde relatará sobre a frequência com que executa o treinamento e também será acompanhado através de ligações.

9 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Após a triagem inicial e a seleção dos pacientes de acordo com os critérios de inclusão estudo, será realizada a avaliação dos dados clínicos, sociodemográficos e antropométricos. A variáveis de massa corporal e estatura serão avaliadas através da balança de bioimpedância elétrica (Biospace® r20, Seoul, Korea). Em seguida será realizado o cálculo do índice de massa corporal (IMC) através da razão entre o peso corporal e estatura elevada ao quadrado (kg/m^2).

Serão avaliados dados basais referentes à saturação periférica de oxigênio (SpO_2), frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e frequência respiratória (FR) através de um monitor multiparamétrico (DIXTAL® 2023 Manaus, Brasil). Essa avaliação se dará em dois momentos, pela complexidade e tempo de coleta de alguns dos instrumentos envolvidos. No primeiro dia serão realizadas a espirometria, a pletismografia optoeletrônica e avaliação da espessura e mobilidade diafragmática, além da aplicação dos questionários relacionados à capacidade funcional (IPAQ) e Qualidade de vida. No segundo dia, a manovacuometria, cintilografia pulmonar, teste de caminhada de 6 minutos e avaliação do nível de dispneia com o mMRC e BORG.

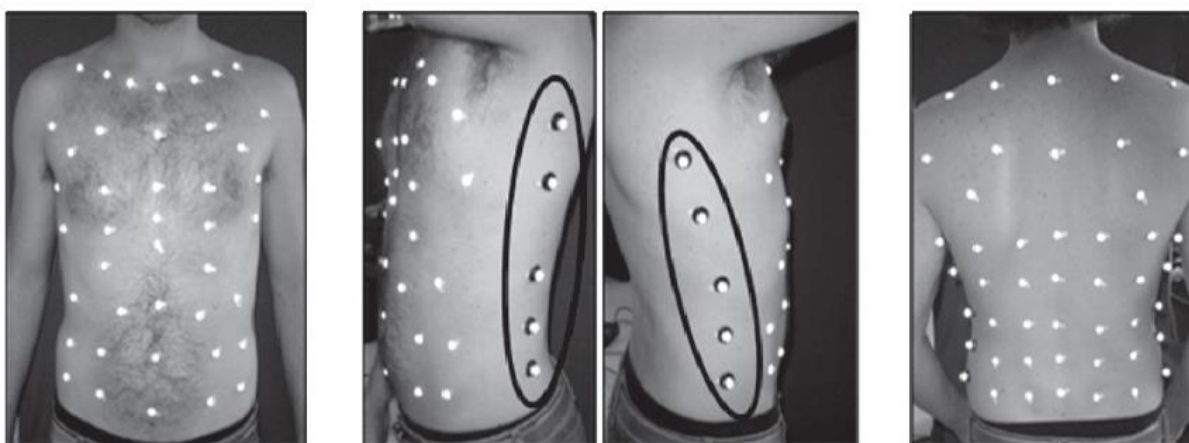
9.1 VOLUMES E CAPACIDADES PULMONARES

A mensuração dos volumes pulmonares será realizada através da espirometria digital (Micro Medical Microloop MK8®, Rochester, Inglaterra), que é padrão-ouro no que diz respeito à avaliação da função pulmonar, como especificado nas diretrizes da GOLD (2019). O teste será realizado com o indivíduo na posição sentada, com os pés apoiados no chão, coluna ereta e utilização de uma boquilha e clipe nasal. Serão realizadas pelo menos três manobras de capacidade vital forçada (CVF) e de capacidade vital lenta (CVL), respeitando os dois minutos de intervalo entre as manobras, como preconizado pela *American Thoracic Society* (ATS) (MILER *et al.*, 2005) e diretrizes de função pulmonar. Será realizada a média das três medidas realizadas e os valores serão expressos em forma de porcentagem do valor predito normal para a população brasileira (DUARTE; PEREIRA; RODRIGUES, 2007). Serão mensuradas também: a capacidade inspiratória (CI), o VEF_1 , a relação entre o VEF_1 e a capacidade vital forçada (VEF_1/CVF), o pico de fluxo expiratório (PFE) e o fluxo expiratório forçado médio entre 25% e 75% da CVF ($\text{FEF}_{25-75\%}$).

9.2 PLETISMOGRAFIA OPTOELETRÔNICA

A pletismografia optoeletrônica (POE) (BTS Bioengineering, Milão, Itália) trata-se de um método indireto e não invasivo de avaliação da variação de volume na caixa torácica, que permite avaliar de forma tridimensional e em tempo real os volumes e suas variações nos três compartimentos que compõem a parede torácica (caixa torácica pulmonar, caixa torácica abdominal e abdome) (ALIVERTI; PEDOTTI, 2003). O paciente será posicionado na posição sentada, com os braços relaxados ao lado do corpo e então serão fixados 89 marcadores reflexivos nas faces ântero-lateral e posterior do tronco em sistema de grade (Figura 2).

Figura 2- Disposição dos 89 marcadores reflexivos para análise da cinemática da parede torácica



Fonte: Modificado de Optoelectronic Plethysmography Compendium Marker Setup, 2011, p. 12 – 13e 18

9.3 MOBILIDADE E ESPESSURA DIAFRAGMÁTICA

A ultrassonografia como meio de avaliação trata-se de um recurso não invasivo e livre de radiação, o que constitui algumas das principais vantagens da técnica. A possibilidade de poder correlacionar a análise da mobilidade e espessura diafragmática com a função pulmonar do indivíduo oferece um dado a mais no acompanhamento clínico (SOUZA et al., 2014), inclusive em pacientes com DPOC (BARIA et al., 2014). Para realização da avaliação ultrassonográfica será utilizado um transdutor multifrequência (Sonoace R3, Samsung Medison, Coreia do Sul). O estudo da mobilidade diafragmática será realizado de acordo com o protocolo utilizado no estudo de TESTA e colaboradores (2011) com o paciente posicionado decúbito dorsal, em um ângulo de 45° e avaliará o deslocamento do diafragma desde a CRF até a CPT, com um transdutor convexo (3,5MHz) e o ultrassom no modo M. Já a avaliação da

espessura diafragmática se baseará no utilizado por SOUZA e colaboradores (2014), realizada com o paciente em decúbito lateral esquerdo com um transdutor linear de baixa penetração (7,5 MHz), no modo B, com o cabeçote posicionado entre o oitavo e nono espaço intercostal à direita, essa variável será mensurada em três momentos: na CRF, CPT e manobra de $Pi_{máx}$.

9.4 QUALIDADE DE VIDA

A qualidade de vida dos pacientes será avaliada com auxílio do questionário *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ), específico para pacientes com DPOC (FERRER et al., 2002). Ele é composto por 76 itens divididos em 3 domínios (sintomas, atividades e impacto da doença), em cada domínio os itens são codificados e transformados em escala de zero (pior QV) a 100 pontos (melhor QV). Outra ferramenta que muito se relaciona com a anterior também será utilizada, se trata do *COPD Assessment Test (CAT)*, que avalia o estado de saúde e o impacto sintomático da DPOC na vida dos pacientes (LOZANO et al., 2010).

9.5 CAPACIDADE FUNCIONAL

Será mensurado através do Teste de Caminhada de 6 Minutos (TC6M), um teste simples e prático de ser aplicado, que permite avaliar a resposta dos sistemas pulmonar e cardiovascular, como por exemplo, quando submetido ao exercício (*ATS statement: guidelines for the six-minute walk test*. 2002). Nesse teste o paciente é orientado a caminhar no seu próprio ritmo e velocidade, durante o tempo de 6 minutos e então é mensurada a distância percorrida durante esse intervalo.

9.6 NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA

Será avaliada através do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), ferramenta disponível na língua portuguesa, nas versões curta e longa e que tem a finalidade de estimar o nível de atividade física através de diferentes populações. Essa mensuração se dá através de informações a respeito da frequência e duração de atividades como caminhadas ou atividades cotidianas realizadas durante a semana, ou aquelas de intensidade moderada ou vigorosa (GUEDES; CORREA; ELISABETE; PINTO, 2005).

9.7 FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA (FMR)

A força muscular respiratória será mensurada por meio de manovacuometria (Manovacômetro digital V2.0, NEPEB - UFMG, Minas Gerais, Brasil) (PESSOA *et al.*, 2014; FERREIRA *et al.*, 2010) em seus componentes de PI_{max} e PE_{max} . A avaliação será realizada com os voluntários sentados, com os pés apoiados no chão, coluna ereta e com uso de boquilha e clipe nasal. Será solicitado que o indivíduo expire até o volume residual (VR) e inspire até a capacidade pulmonar total (CPT), o que resultará na medida da PI_{max} . Já a PE_{max} será avaliada após a inspiração da CPT até o VR. Todas as manobras serão realizadas contra válvula ocluída. Será levado em consideração o maior valor obtido dentre as cinco manobras realizadas, contudo estes não podem diferir mais que 10% do segundo maior valor em ordem decrescente e posteriormente serão comparados com os descritos na literatura (NEDER; ANDREONI; LERARIO; NERY, 1999).

9.8 CINTILOGRAFIA PULMONAR

Inicialmente os pacientes serão nebulizados com uma mistura de 10 gotas de Brometo de Fenoterol e 20 gotas de Brometo de Ipatrópio diluídos em até 3ml de soro fisiológico a 0.9% e associada a uma dose de ácido dietilnotriaminopentacético marcado com tecnécio (DTPA- Tc^{99m}) com atividade de 1mCi40, que será utilizado como marcador para posterior análise da deposição pulmonar através da cintilografia. O procedimento será realizado com o paciente na posição sentada e serão dadas orientações prévias para que os mesmos utilizem a respiração oral de maneira lenta e profunda, realizando uma pausa inspiratória durante 3 segundos e que evite falar para evitar a perda do fármaco. Ao término dessa etapa, os voluntários serão orientados a beber água com o objetivo de remover os resquícios de radioaerossol depositados em regiões de esôfago e orofaringe (FRANÇA *et al.*, 2006; NEWMAN; PITCAIRN; HIRST; RANKIN, 2003).

Concluída essa etapa, o paciente o paciente será posicionado na posição sentada e previamente orientado a não se movimentar durante a aquisição das imagens. Serão efetuadas a leitura das contagens radioativas na câmara de cintilação de uma cabeça (STARCAM 3200 AC/T GE Medical Systems – U.K.), tais imagens serão armazenadas em matriz 256x256 pixels e serão realizadas nos tempos 0, 15, 30 e 60 min, durante 5 minutos em cada tempo. Os arquivos serão armazenados para posterior análise.

Na análise da deposição de radioaerossol pulmonar, serão delimitadas regiões de interesse (ROI) no sentido transversal: região do terço superior (TS), terço médio (TM) e terço inferior (TI) e no sentido longitudinal: região central (C), intermediária (I) e periférica (P), de acordo com protocolo descrito por CHAMBERLAIN e colaboradores (1983) e GRAHAM e colaboradores (1990). Tais ROI'S serão utilizadas para obtenção do cálculo de índice de deposição pulmonar (IDP), obtido através da razão entre a quantidade de contagens de cada ROI pela quantidade total de contagens do respectivo pulmão e expresso em porcentagem. O índice de penetração do radioaerossol (IPR) para cada pulmão será obtido pela razão entre a quantidade de radioatividade presente na região central (C) e a quantidade de radioatividade presente na região periférica (P) (FAROUX et al., 2000), sendo esta última, a soma na deposição dos ROI intermediário e periférico ($IPR = C/P \times 100$).

9.9 NÍVEL DE DISPNEIA

Será avaliada através do *Medical Research Council Escala Modified* (mMRC), uma escala considerada como padrão ouro, proposto pelo GOLD. Nessa escala, os pacientes são estratificados em 4 graus, que vão desde 1 (“normal”) até 5 (“muito dispneico para deixar a casa”) e se torna possível estabelecer correlação com a qualidade de vida do indivíduo e prognóstico clínico, como será feito nesse estudo, em que a referida escala será aplicada antes e depois da intervenção.

Uma outra ferramenta será utilizada para mensurar o estado subjetivo de dispneia dos pacientes quando submetidos ao exercício, trata-se da Escala de Borg Modificada, graduada de 0 (nenhuma dispneia) a 10 (máxima sensação de dispneia) (KENDRICK; BAXI; SMITH, 2000).

10 ANÁLISE DE DADOS

Os dados coletados serão acondicionados em ficha de avaliação (APÊNDICE A) e posteriormente digitalizados em um banco de dados específico no Microsoft Excel® (Versão 2016). A análise dos dados será realizada através do *software Statistical Package for Social Science* versão 20.0 (Chicago, EUA). Os dados serão expressos em frequência para as variáveis categóricas e em medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis numéricas, expressos em média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil. A normalidade das variáveis analisadas será testada através do teste de Kolmogorov-Smirnov e a homogeneidade da amostra será avaliada através do teste de Levene. O teste t Student independente ou teste U de Mann-Whitney será utilizado para comparação entre os grupos no que diz respeito aos dados clínicos, sociodemográficos, antropométricos, percepção de dispneia volumes e capacidade pulmonares, força muscular respiratória, deposição pulmonar do radioaerossol, espessura e mobilidade diafragmática e qualidade de vida. Todos os testes serão aplicados admitindo-se um nível de confiança de 95%, considerando um valor de p como significativo quando $< 0,05$.

11 RISCOS E BENEFÍCIOS

Os riscos que os pacientes poderão vir a ser expostos são mínimos, como por exemplo, sentir algum desconforto durante a o teste de caminhada, onde o paciente é submetido a uma atividade física. Nesse caso, como é preconizado, o mesmo será acompanhado durante toda a atividade por um profissional, que terá a sua disposição aparatos necessários para o caso de algum episódio de mal-estar. Na nebulização para realização do exame cintilográfico será utilizado um radioisótopo como marcador, utilizado em baixa dosagem, favorecendo assim uma rápida eliminação pelo organismo sem repercussão negativa para o paciente.

O desenvolvimento desse estudo contribuirá para os avanços no tratamento dos pacientes com DPOC, esclarecendo um ponto importante e que ainda não está muito claro na literatura, contribuindo assim para um melhor prognóstico dos mesmos.

12 ASPECTOS ÉTICOS

A presente pesquisa atende aos preceitos éticos explicitados na Declaração de Helsinque e seguirá os termos preconizados pelo Conselho Nacional de Saúde (Resolução 196 de 2012) para pesquisa em seres humanos. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa em seres humanos da Universidade Federal de Pernambuco sob o número de protocolo CAAE: 03040918.8.0000.8807

Todos os voluntários serão previamente informados sobre todos os procedimentos da pesquisa bem como seus riscos e benefícios. Ressalta-se que serão incluídos no estudo aqueles indivíduos que concordarem em participar da pesquisa e assinem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Fica resguardado o direito de qualquer voluntário recusar-se a participar do estudo, em qualquer momento da coleta dos dados. Os procedimentos que serão utilizados nessa pesquisa não oferecem maiores riscos para os voluntários, e serão prontamente interrompidos na vigência de qualquer relato de desconforto. Aos pacientes que, após a randomização, forem alocados no grupo controle, lhes será dado o direito, ao fim da pesquisa, de participar do programa de Reabilitação Pulmonar da UFPE.

12.1 Conflitos de interesse

O presente estudo não apresenta qualquer conflito de interesse.

13 RESULTADOS

Os resultados dessa dissertação encontram-se em formato de artigo, os quais estão dispostos nos Apêndices A, B, C e D.

14 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse trabalho foi idealizado como meio de unificar os meios de entendimento do comportamento da deposição pulmonar de radioaerossol, para isso foram incluídas ferramentas que parecem estar intrinsecamente ligadas à essa entrega, de forma a reunir o máximo de informações possíveis que viabilizem um melhor prognóstico dos pacientes com DPOC e fraqueza muscular respiratória associada. Um projeto até então inédito, que teve como limitação o contexto pandêmico.

Vários motivos impediram a execução desse projeto. Primeiramente o estopim da aparição dos casos de COVID-19 que levou a população ao distanciamento social e lockdown, o que por si só já interferiu diretamente nas atividades dos dois locais de coleta estabelecidos no estudo, LACAP e Hospital das clínicas, onde seriam realizadas as atividades propostas. Ainda se não houvesse a interferência no funcionamento de ambos, não seria de bom senso convocar pacientes de alto fator de risco duplo (idosos e com diagnóstico de DPOC), além de outras possíveis comorbidades e ainda sem vacinação. Isso acarretaria numa exposição do paciente e dos avaliadores, já que as ferramentas inseridas no contexto da pesquisa (espirometria, power breathe), também eram potenciais geradores de aerossóis.

Ante esse cenário e confiante no potencial do estudo que tínhamos em mãos, optamos por publicar seu protocolo e, consideramos que sua execução foi apenas atrasada por motivos alheios à nossa vontade, mas em perspectiva futuras será desenvolvido dentro das atividades do LACAP, trazendo grande contribuição à comunidade científica.

REFERÊNCIAS

- ALIVERTI, A.; PEDOTTI, A. Opto-electronic plethysmography. **Monaldi archives for chest disease = Archivio Monaldi per le malattie del torace**, 59(1), 12–16, 2003.
- ALCOFORADO, L. et al. Anatomically Based Analysis of Radioaerosol Distribution in Pulmonary Scintigraphy: A Feasibility Study in Asthmatics. **Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery**. 31(5), 298–310, 2018.
- ANDRADE, F. et al. Nanotechnology and pulmonary delivery to overcome resistance in infectious diseases. **Adv Drug Deliv Rev**. 65(13–14):1816–27, 2013.
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. **American journal of respiratory and critical care medicine**.166(1),111–117, 2002.
- BARREIRO, E., et al. Normativa SEPAR sobre disfunción muscular de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. **Arch Bronconeumol**. 51(8):384–95, 2015.
- BEAUMONT, M.; FORGET, P.; COUTURAUD, F.; REYCHLER, G. Effects of inspiratory muscle training in COPD patients: A systematic review and meta-analysis. **The clinical respiratory journal**, 12(7), 2178–2188, 2018.
- BELMAN, M. J.; THOMAS, S. G.; LEWIS, M. I. Resistive breathing training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Chest**. 90(5):662–9, 1986.
- BARIA, M. R., et al. B-mode ultrasound assessment of diaphragm structure and function in patients with COPD. **Chest**. 146(3):680–5, 2014.
- BASSO-VANELLI, R. P.,et al. Effects of Inspiratory Muscle Training and Calisthenics-and-Breathing Exercises in COPD With and Without Respiratory Muscle Weakness. **Respir Care**. 61(1):50–60, 2016.

BECKERMAN, M.; MAGADLE, R.; WEINER, M.; WEINER, P. The effects of 1 year of specific inspiratory muscle training in patients with COPD. **Chest**, 128(5), 3177–3182. 2005.

CHAMBERLAIN, M. J.; MORGAN, W.; VINITSKI, S. Factors influencing the regional deposition of inhaled particles in man. **Clinical science**, 64(1), 69–78, 1983.

CHARUSUSIN, N., et al. Inspiratory muscle training protocol for patients with chronic obstructive pulmonary disease (IMTCO study): a multicentre randomised controlled trial. **BMJ open**, 3(8), e003101, 2013.

CHEN, H.; DUKES, R.; Martin, B. Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **The American review of respiratory disease**, 131(2), 251–255, 1985.

COVEY, M. K., et al. High-intensity inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severely reduced function. **Journal of cardiopulmonary rehabilitation**, 21(4), 231–240, 2001.

DHAND, R. et al. The role of nebulized therapy in the management of COPD: Evidence and recommendations. **COPD J Chronic Obstr Pulm Dis**. 9(1):58–72, 2012.

DEKHUIJZEN, P. N.; FOLGERING, H.T.; VAN HERWAARDEN, C. L. Target-flow inspiratory muscle training during pulmonary rehabilitation in patients with COPD. **Chest**. 99(1):128–33, 1991.

DELLWEG, D., et al. Inspiratory muscle training during rehabilitation in successfully weaned hypercapnic patients with COPD. **Respir Med**. 123:116–23, 2017.

DOLOVICH, M. B.; DHAND, R. Aerosol drug delivery: Developments in device design and clinical use. **Lancet** . 377(9770):1032–45, 2011.

DOLOVICH, M. B.; SANCHIS, J., ROSSMAN, C.; NEWHOUSE, M. T. Aerosol penetrance: a sensitive index of peripheral airways obstruction. **J Appl Physiol** .40(3):468–71, 1976.

DUARTE, A.; PEREIRA, C.; RODRIGUES, S. Validação de novos valores previstos brasileiros para a espirometria forçada na raça branca e comparação com os valores previstos obtidos por outras equações de referência. **J Bras Pneumol**.33(5):527–3, 2005

EASTWOOD, P. R.; HILLMAN, D. R. A threshold loading device for testing of inspiratory muscle performance. **Eur Respir J**. 8(3):463–6, 1995.

FAUROUX, B., et al. Optimization of aerosol deposition by pressure support in children with cystic fibrosis: an experimental and clinical study. **American journal of respiratory and critical care medicine**.162(6), 2265–2271, 2000.

FERREIRA, J. L.,et al. Maximum respiratory pressure measuring system: calibration and evaluation of uncertainty. **Sba Control Automação Soc Bras Autom**. 21(6):588–97, 2010.

FERRER, M., et al. Interpretation of quality of life scores from the St George's Respiratory Questionnaire. **The European respiratory journal**, 19(3), 405–413, 2002.

FRANÇA, E. E. T, et al.Nebulization associated with Bi-level noninvasive ventilation: Analysis of pulmonary radioaerosol deposition. **Respir Med**. 100(4):721–8, 2006.

GANDEVIA, B. Historical review of the use of parasympatholytic agents in the treatment of respiratory disorders. **Postgrad Med J** . 51(7 SUPPL):13–20, 1975.

GARRARD, C. S.; GERRITY, T. R.; SCHREINER, J. F.; YEATES, D. B. Analysis of aerosol deposition in the healthy human lung. **Archives of environmental health**, 36(4), 184–193, 1981.

GEDDES, E. L.; O'BRIEN, K.; REID, W. D.; BROOKS, D.; CROWE, J. Inspiratory muscle training in adults with chronic obstructive pulmonary disease: An update of a systematic review. **Respir Med** . 102(12):1715–29, 2008.

GIBSON, G. J., et al. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. **Am J Respir Crit Care Med**. 166(4):518–624, 2002.

GLOBAL INITIATIVA FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE FOR CHRONIC LUNG DISEASE (2019). Disponível em: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>

GOLDSTEIN, R.; DE ROSIE, J.; LONG, S.; DOLMAGE, T.; AVENDANO, M. A. Applicability of a threshold loading device for inspiratory muscle testing and training in patients with COPD. **Chest**, 96(3), 564–571, 1989.

GOSSELINK, R., et al. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence?. **The European respiratory journal**, 37(2), 416–425, 2011.

GRAHAM, D. R., et al. Inhaled particle deposition and body habitus. **British journal of industrial medicine**, 47(1), 38–43, 1990.

GRUENBERGER, J. B.; VIETRI, J.; KEININGER, D. L.; MAHLER, D. A. Greater dyspnea is associated with lower health-related quality of life among European patients with COPD. **International journal of chronic obstructive pulmonary disease**, 12, 937–944, 2017.

GUEDES, D. P.; CORREA, C.; ELISABET, J.; PINTO, R. Reprodutibilidade e validade do Questionário Internacional de Atividade Física em adolescentes. **Rev Bras Med Esporte**, 11:151–8, 2005.

GUPTA, N.; MALHOTRA, N.; ISH, P. GOLD 2021 guidelines for COPD - what's new and why. **Advances in respiratory medicine**, 89(3), 344–346, 2021.

HAMILTON, A. L.; KILLIAN, K. J.; SUMMERS, E.; JONES, N. L. Muscle strength, symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. **American journal of respiratory and critical care medicine**, 152(6 Pt 1), 2021–2031, 1995.

HANANIA, N. A.; SHARMA, G.; SHARAFKHANEH, A. COPD in the elderly patient. **Seminars in respiratory and critical care medicine**, 31(5), 596–606, 2010.

HEIJIDRA, Y. F.; DEKHUIJZEN, P. N. R.; VAN HERWAARDEN, C. L. A. FOLGERING, H. T. M. Effects of body position, hyperinflation, and blood gas tensions on maximal respiratory pressures in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Thorax**. 49(5):453–8, 1994.

HEYDARI, A.; FARZAD, M. ; AHMADI, H. Comparing Inspiratory Resistive Muscle Training with Incentive Spirometry on Rehabilitation of COPD Patients. **Rehabil Nurs**. 40(4):243–8, 2015.

HU, J.; MEEK, P. J., Health-related quality of life in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. **Heart & lung: the journal of critical care**, 34(6), 415–422, 2005.

JAKOBSSON, J., et al. Altered deposition of inhaled nanoparticles in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. **BMC pulmonary medicine**, 18(1), 129, 2018.

KENDRICK, K. R.; BAXI, S. C.; SMITH, R. M. Usefulness of the modified 0-10 Borg scale in assessing the degree of dyspnea in patients with COPD and asthma. **Journal of emergency nursing**, 26(3), 216–222, 2000.

KILLIAN, K. J.; JONES, N. L. Respiratory muscles and dyspnea. **Clinics in chest medicine**, 9(2), 237–248, 1988,

JAKOBSSON, J. et al. Altered deposition of inhaled nanoparticles in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. **BMC pulmonary medicine**, 18(1), 129, 2018.

LABIRIS, N. R.; DOLOVICH, M. B. Pulmonary drug delivery. Part I: Physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications. **Br J Clin Pharmacol**. 56(6):588–99, 2003.

LANZA, F., et al. Chest wall mobility is related to respiratory muscle strength and lung volumes in healthy subjects. **Respiratory care**, 58(12), 2107–2112, 2013.

LARSON, J. L.; KIM, M. J.; SHARP, J. T.; LARSON, D. A. Inspiratory Muscle Training with a Pressure Threshold Breathing Device in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Am Rev Respir Dis**. 138(3):689–96, 1988.

LEITH, D. E.; BRADLEY, M. (1976). Ventilatory muscle strength and endurance training. **Journal of applied physiology**, 41(4), 508–516, 1976.

LAVORINI, F., et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. **Respir Med**. 102(4):593–604, 2008.

LEVINE, S.; KAISER, L.; LEFEROVICH, J.; TIKUNOV, B. Cellular adaptations in the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. **The New England journal of medicine**, 337(25), 1799–1806, 1997.

LISBOA, C., et al. Inspiratory muscle training in chronic airflow limitation: effect on exercise performance. **Eur Respir J**. 10(3):537–42, 1997.

LOZANO, R., et al (2012). Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **Lancet**, 380(9859), 2095–2128, 2012.

MARCHAND, E.; DECRAMER, M. Respiratory muscle function and drive in chronic obstructive pulmonary disease. **Clin Chest Med**. 21(4):679–92, 2000.

MARTÍNEZ-LLORENS, J., et al. Presión inspiratoria nasal: ¿una alternativa para la evaluación de la fuerza muscular inspiratoria? **Arch Bronconeumol**. 47(4):169–75, 2011.

McCARTHY, B., et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. **The Cochrane database of systematic reviews**, (2), CD003793, 2015.

McCONNELL, A. K.; COPESTAKE, A. J. Maximum static respiratory pressures in healthy elderly men and women: Issues of reproducibility and interpretation. **Respiration**. 66(3):251–8, 1999.

McCONNELL, A. K.; ROMER, L. M. Dyspnoea in health and obstructive pulmonary disease : the role of respiratory muscle function and training. **Sports Med**. 34(2):117–3, 2004.

MELANI, A. S. Inhalatory therapy training: a priority challenge for the physician. **Acta Biomed.**78(3):233–45, 2007.

MENEZES, K.; NASCIMENTO, L. R.; POLESE, J. C.; ADA, L.; TEIXEIRA-SALMELA, L. F. Effect of high-intensity home-based respiratory muscle training on strength of respiratory muscles following a stroke: a protocol for a randomized controlled trial. **Brazilian journal of physical therapy**, 21(5), 372–377, 2017.

MEHIC, B. The role of inhalatory corticosteroids and long acting beta (2) agonists in the treatment of patients admitted to hospital due to acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Bosnian journal of basic medical sciences**, 7(4), 352–357, 2007.

MILLER, M. R., *et al.* General considerations for lung function testing. **The European respiratory journal**, 26(1), 153–161, 2005.

MINOGUCHI, H., *et al.* Cross-over comparison between respiratory muscle stretch gymnastics and inspiratory muscle training. **Intern Med.**41(10):805–12, 2002.

MYERS, T. R. The Science Guiding Selection of an Aerosol Delivery Device. **Respir Care** 58(11):1963–73, 2013.

NEDER, J. A.; ANDREONI, S.; LERARIO, M.; Nery, L. E. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. **Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas**, 32(6), 719–727, 1999.

NEWMAN, S. P.; PAVIA, D.; CLARKE, S. How should a pressurized beta-adrenergic bronchodilator be inhaled?. **European journal of respiratory diseases**, 62(1), 3–21, 1981.

NEWMAN, S. P.; PITCAIRN, G.; HIRST, P.; RANKIN, L. Radionuclide imaging technologies and their use in evaluating asthma drug deposition in the lungs. **Adv Drug Deliv Rev.** 55(7):851–67, 2003.

NICKERSON, B. G.; KEENS, T. G. Measuring ventilatory muscle endurance in humans as sustainable inspiratory pressure. **Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology**, 52(3), 768–772, 1982.

NIKOLETOU, D., et al. Evaluation of the effectiveness of a home-based inspiratory muscle training programme in patients with chronic obstructive pulmonary disease using multiple inspiratory muscle tests. **Disabil Rehabil.** 38(3):250–9, 2016.

PAVIA, D.; THOMSON, M.; SHANNON, H. S. Aerosol inhalation and depth of deposition in the human lung. The effect of airway obstruction and tidal volume inhaled. **Arch Environ Health** .32(3):131–7, 1977.

PESSOA, I. et al. Test-retest reliability and concurrent validity of a digital manovacuometer. **Fisioter e Pesquisa.** 6627–31270, 2014.

PETROVIC, M.; REITER M.; ZIPKO, H.; POHL, W.; WANKE, T. Effects of inspiratory muscle training on dynamic hyperinflation in patients with COPD. **International journal of chronic obstructive pulmonary disease**, 7, 797–805, 2012.

POLKEY, M. I., et al. Diaphragm strength in chronic obstructive pulmonary disease. **American journal of respiratory and critical care medicine**, 154(5), 1310–1317, 1996.

PREUSSER, B. A.; WINNINGHAM M. L.; CLANTON, T. L. High- vs low-intensity inspiratory muscle interval training in patients with COPD. **Chest.** 106(1):110–7, 1994.

RAMÍREZ-SARMIENTO, A., et al. Inspiratory Muscle Training in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Am J Respir Crit Care Med.** 166(11):1491–7, 2002.

RAU, J. L. The inhalation of drugs: advantages and problems. **Respir Care.** 50(3):367–82, 2005.

ROUSSOS, C.; FIXLEY, M.; GROSS, D.; MACKLEM, P. T. Fatigue of inspiratory muscles and their synergic behavior. **Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology**, 46(5), 897–904, 1979.

RUBIN, B. K. Pediatric Aerosol Therapy: New Devices and New Drugs. *Respir Care*. 56(9):1411–23, 2011.

SÁ, R. C.; ZEMAN, K. L.; BENNETT, W. D.; PRISK, G. K.; DARQUENNE, C. Effect of Posture on Regional Deposition of Coarse Particles in the Healthy Human Lung. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*, 28(6), 423–431, 2015.

SOUZA, H., et al. Effects of inspiratory muscle training in elderly women on respiratory muscle strength, diaphragm thickness and mobility. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 69(12), 1545–1553, 2014.

STURDY, G., et al. Feasibility of high-intensity, interval-based respiratory muscle training in COPD. *Chest*. 123(1):142–50, 2003.

TESTA, A., et al. Ultrasound M-Mode assessment of diaphragmatic kinetics by anterior transverse scanning in healthy subjects. *Ultrasound Med Biol*. 37(1):44–52, 2011.

TOUT, R.; TAYARA, R.; HALIMI, M. The effects of respiratory muscle training on improvement of the internal and external thoraco-pulmonary respiratory mechanism in COPD patients. *Ann Phys Rehabil Med*. 56(3):193–211, 2013.

VILARÓ, J., et al. Global muscle dysfunction as a risk factor of readmission to hospital due to COPD exacerbations. *Respiratory medicine*, 104(12), 1896–1902, 2010.

VOGELMEIER, C. F., et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 195(5), 557–582, 2017.

WANKE, T., et al. Effects of combined inspiratory muscle and cycle ergometer training on exercise performance in patients with COPD. *Eur Respir J*. 7(12):2205–11, 1994.

WEINER, P.; McCONNELL, A. Respiratory muscle training in chronic obstructive pulmonary disease: inspiratory, expiratory, or both? *Curr Opin Pulm Med*. 11(2):140–4, 2005.

WIESHAMMER, S.; DREYHAUPT, J. Dry powder inhalers: which factors determine the frequency of handling errors?. **Respiration; international review of thoracic diseases**, 75(1), 18–25, 2008.

WILDHABER, J. H. Aerosol therapy. **Schweiz Med Wochenschr.** 128(33):1223–8, 1988.

APÊNDICE A- ARTIGO 1

O TREINO MUSCULAR INSPIRATÓRIO AUMENTA A DEPOSIÇÃO DE RADIOAEROSSOL PULMONAR EM PACIENTES COM DPOC COM FRAQUEZA MUSCULAR RESPIRATÓRIA? UM PROTOCOLO DE ESTUDO PARA ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Autores: Lays Rodrigues da Silva¹ Dulciane Nunes Paiva², Taciano Dias Rocha³, Daniella Cunha Brandão⁴, Armêle de Fátima Dornelas de Andrade⁵

1. MSc; Universidade Federal de Pernambuco; Recife, Brasil; e-mail: laysdasilva@hotmail.com
2. Ph.D; Universidade Federal de Pernambuco; Recife, Brasil; e-mail: dulciane@unisc.br
3. Ph.D; Universidade Federal de Pernambuco; Recife, Brasil; e-mail: taciano_rocha@hotmail.com
4. Ph.D; Universidade Federal de Pernambuco; Recife, Brasil; e-mail: daniellacunha@hotmail.com
5. Ph.D; Universidade Federal de Pernambuco; Recife, Brasil; e-mail: armeledornelas@hotmail.com

Instituição onde a pesquisa foi realizada: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Brazil.

APÊNDICE B - ARTIGO 2

PRONE POSITIONING IN PATIENTS WITH COVID-19 DURING SPONTANEOUS BREATHING: A NARRATIVE REVIEW

Autores: Lays Rodrigues da Silva¹, Taciano Dias de Souza Rocha², Armèle de Fátima Dornelas de Andrade³

1. MSc; Universidade Federal de Pernambuco; Recife, Brasil; e-mail: laysdasilva@hotmail.com
2. Ph.D; Universidade Federal de Pernambuco; Recife, Brasil; e-mail: taciano_rocha@hotmail.com
3. Ph.D; Universidade Federal de Pernambuco; Recife, Brasil; e-mail: armeledornelas@hotmail.com

ABSTRACT

Background: Prone positioning is used to reverse hypoxemia in patients with COVID-19 under invasive mechanical ventilation and has been adopted by spontaneously breathing patients to improve oxygenation levels, relieve dyspnea, and reduce orotracheal intubation and mortality rates. We aimed to identify the effects of prone positioning on oxygenation, dyspnea, mortality, and prevention of orotracheal intubation in patients with COVID-19 during spontaneous breathing. **Methods:** Our narrative review included observational studies, cohorts, case reports, case series, and randomized clinical trials involving adults of both genders diagnosed with COVID-19 and submitted to prone positioning during spontaneous breathing. We searched PUBMED, LILACS, Science Direct, and SciELO databases for studies published between January 2020 and 28th December 2021. **Results:** Twenty-two studies reporting data from 302 patients met eligibility criteria and were included in the final analysis. All studies reported improved oxygenation, only nine studies included dyspnea as outcome, between them one did not show significant results before and after prone positioning. Artificial airways were avoided in 70% of patients. Survival rate among patients in prone positioning was 93.9%, and only 21 patients died. **Conclusion:** The results suggest that prone positioning during spontaneous breathing is a simple and easily reproducible intervention that might improve oxygenation and reduce dyspnea and mortality in patients with COVID-19. However, its effectiveness still needs to be elucidated through controlled and randomized clinical trials.

Keywords: COVID-19; Hypoxia; Prone Position; SARS COV 2

INTRODUCTION

Hypoxemia is one of the symptoms presented by patients with COVID-19 (infection caused by SARS-CoV-2 virus) used as criteria for disease severity and an indicator for implementing artificial airway and invasive mechanical ventilation (Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia, 2020). In this context, prone positioning has been used to increase oxygen levels in patients with SARS-CoV-2 (Cherian *et al.*, 2018; Kaya *et al.*, 2020). Pulmonary ventilation is influenced by chest wall compliance, weight of heart and lungs, and intra-abdominal pressure (Gordon *et al.*, 2019); therefore, prone positioning may lead to mechanical advantage to the diaphragm through reduction of gravitational forces and more homogeneous lung inflation, favoring oxygenation by enhancing alveolar recruitment and intrapulmonary shunt (Gattinoni, Taccone, Carlesso & Marini, 2013). This intervention might also positively influence clinical prognosis and reduce mortality (Munshi *et al.*, 2017; Morarteaga, Bernal-ramírez & Rodríguez, 2015).

Prone positioning was initially used in patients under invasive mechanical ventilation, but it may also be effective in patients without artificial airway (Jayakumar *et al.*, 2021). Studies conducted with spontaneously breathing patients with hypoxemic respiratory failure showed improved oxygenation levels and dyspnea relief after prone positioning (Scaravilli *et al.*, 2015; Valter, Christensen, Tollund & Schønemann, 2003). This positioning has also been valuable for patients with COVID-19 and showed positive results in oxygenation and rate of orotracheal intubation (Singh, Jain & Deewan, 2020; Thompson, Ranard, Wei & Jelic, 2020; Caputo, Strayer & Levitan, 2020; Cohen *et al.*, 2020).

Despite favorable results and potential benefits of adopting prone positioning, some studies demonstrate conflicting or uncertain results regarding its effects (Koeckerling *et al.*, 2020; Paul *et al.*, 2020). Also, to our knowledge, few review studies addressed prone positioning, evidencing the importance of this study. In this sense, our systematic review aimed to identify the effects of prone positioning in patients with COVID-19 during spontaneous breathing.

METHODS

1 Identification of studies

- I. Study design: Narrative Review
- II. Search strategy: Two reviewers (LR and JF) searched in PUBMED, LILACS, Science Direct, and SciELO databases according to the search strategy (Supplementary material).
- III. Types of included studies: We included observational studies, cohorts, case reports, case series, and randomized clinical trials published between January 2020 and 28th December 2021 that would meet inclusion criteria. Searches were not limited by language.
- IV. Eligibility criteria: We included studies performed with adults of both genders diagnosed with COVID-19 and submitted to prone positioning during spontaneous breathing. Studies using non-invasive ventilation were excluded.
- V. Data extraction: After search and duplicates removal performed by one author (LR), studies were screened, and data extraction was performed by two authors (LR and JF). In case of disagreement, a third reviewer (HC) was consulted. Information extracted comprised study design, characteristics of patients (gender, age, and comorbidities), time spent in prone positioning and outcomes (e.g., mortality rate and intubation rate).

RESULTS

Characterization of patients

Twenty-nine studies reporting data from 675 patients were assessed for eligibility, seven were excluded in this context (Figure 1). From the twenty-two studies included in final analysis, 196 patients (64,6%) were men and 107 (35,3%) were women, aged ≥ 50 years in more than half (68,1%). In a case report (Paul *et al.*, 2020) including two patients, one used non-invasive ventilation; therefore, we only used data from the patient who did not use non-invasive ventilation. Final analysis included 302 patients from 22 included studies. Systemic arterial hypertension, diabetes, and dyslipidemia were the most prevalent comorbidities (Cohen *et al.*, 2020; Xu *et al.*, 2020; Taboada, Rodríguez, Riveiro, Baluja & Atanassoff, 2020) but not all studies reported comorbidities.

Outcomes

I. Oxygenation

All studies reported improved oxygenation (Caputo *et al.*, 2020; Cohen *et al.*, 2020; Paul *et al.*, 2020; Xu *et al.*, 2020; Taboada *et al.*, 2020; Dubosh *et al.*, 2020; Elkattawy & Noori, 2020; Moghadam, Shafiee, Ghorbani & Heidarifar, 2020; Liu *et al.*, 2020; Solverson, Weatherald & Parhar, 2021; Sztajn bok *et al.*, 2020; Whittle *et al.*, 2020; Whittemore, Macfarlane, Herbert & Farrant, 2020; Damarla *et al.*, 2020; Taboada, Bermúdez, Pérez & Campaña, 2020; Despres, Brunin, Berthier, Pili-Floury & Besch, 2020; Taboada *et al.*, 2021; Wendt, Mobus, Weiner, Eskin & Allegra, 2021; Testani, Twiehaus, Waters & Pombar, 2021; Wormser, Romanet & Philippart, 2021; Zylberman *et al.*, 2021; Yildiz *et al.*, 2021; Quadros *et al.*, 2021; Ponnappa *et al.*, 2021). Oxygenation was measured using peripheral oxygen saturation (SpO_2), SpO_2/FiO_2 ratio, partial pressure of oxygen (PO_2), or PO_2/FiO_2 ratio. Some studies (Taboada *et al.*, 2020; Dubosh *et al.*, 2020; Solverson *et al.*, 2021; Sztajn bok *et al.*, 2020; Taboada *et al.*, 2021; Quadros *et al.*, 2021) reported more than one way of measuring oxygenation.

II. Dyspnea

Dyspnea was described in 40,9% of the included studies (Cohen *et al.*, 2020; Dubosh *et al.*, 2020; Moghadam *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2020; Solverson *et al.*, 2021; Sztajn bok *et al.*, 2020; Damarla *et al.*, 2020; Wendt *et al.*, 2020; Yildiz *et al.*, 2021). Only one study did not show significant results regarding dyspnea (Dubosh *et al.*, 2020).

III. Orotracheal intubation

Artificial airways were avoided in 70% of patients. Three studies did not report this outcome (Taboada *et al.*, 2020; Wormser *et al.*, 2021; Zylberman *et al.*, 2021)

IV. Mortality

Percentage of survival among patients who adopted prone positioning was 91,4%, and only 21 (8,5%) patients died. Two studies (Caputo *et al.*, 2020; Despres *et al.*, 2020) did not describe mortality rate.

DISCUSSION

Our review aimed to identify the effects of prone positioning on oxygenation, dyspnea, prevention of orotracheal intubation, and mortality in patients with COVID-19 during spontaneous breathing. All studies included in this review reported improved oxygenation after prone positioning. Of those evaluating dyspnea (Cohen *et al.*, 2020; Solverson *et al.*, 2021; Sztajn bok *et al.*, 2020; Damarla *et al.*, 2020; Wendt *et al.*, 2021; Testani *et al.*, 2021), only one (Dubosh *et al.*, 2020) did not observe significant differences after prone positioning. Artificial airways were avoided in more than half of the sample, and survival rate was 91,4% (only 21 patients died)

Similar to our findings, in a systematic review and metanalysis developed by Ponappa *et al.* (2021) including non-intubated patients with COVID-19 it showed an improvement in oxygenation variables from those submitted to prone position. The same positive effect was described in another metanalysis in patients with acute hypoxemic respiratory failure patients due to COVID-19 (Tan *et al.*, 2021). In a comparison between the prone and supine position, there was a significant increase in the oxygenation parameters of patients under the prone position with the same diagnosis (Chua *et al.*, 2021). This improvement was also feasible in severe COVID patients who were successfully treated with high flow nasal oxygen along with awake prone positioning (Kumar, Kumar, Kohli, Singh & Karthik, 2021) regardless of pulmonary impairment (Silva *et al.*, 2021).

Although dyspnea is among the main complaints of patients with COVID-19 (Israfil *et al.*, 2021) and one of the leading reasons for using prone positioning, it was assessed in only 40,9% of studies, only one did not observe differences in respiratory rate after prone positioning (Dubosh *et al.*, 2020). Similar happened with 40% of the patients from another study (Moghadam *et al.*, 2020), nevertheless, none of these patients required an artificial airway. The study performed by Liu *et al.* (2020) divided patients positioned prone into early prone (adopted within 24 hours of hospital admission) and late prone (adopted three days after admission) and observed that only the former presented reduced respiratory rate, which corroborates the findings of Bahoul *et al.* (2021). The benefits of the early prone position were also described by others authors (Kumar *et al.* 2021; Kaur *et al.* 2021).

In this review, artificial airways were avoided in more than half of included studies (70%). The percentage of orotracheal intubation (30%) was also similar to other reviews and meta-analyses that ranged between 28% and 29% (Cardona *et al.*, 2021; Weatherald *et al.*, 2021; Pb *et al.*, 2021). An inferior intubation rate (24%) was found in another meta-analysis (Ponnappa *et al.*, 2021) but not all of the included studies reported about this outcome, which it

could underestimate this number. Higher number of invasive mechanical ventilation (44%) was observed in another study (Downing *et al.*, 2021). When compared with standard care, the adoption of awake prone positioning was also able to reduce the need for orotracheal intubation (Ehrmann, *et al.*, 2021).

Studies included in our review demonstrate that patients who adopted prone positioning had high survival and low mortality rates (Caputo *et al.*, 2020; Whittemore *et al.*, 2020). Similar outcomes were found in previous studies (Cardona *et al.*, 2021; Weatherald *et al.*, 2021; Pb *et al.*, 2021; Anand, Baishya, Singh & Khanna, 2020). Additionally, after a 90-day follow-up period, mortality rate was lower in patients who adopted prone positioning than those who did not (Zang, Wang, Zhou, Liu & Xue, 2020). The early initiation of prone position was associated with an improvement in survival rates and reduced mortality (Dubosh *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2020; Kaur *et al.*, 2021). These findings support the use of prone positioning, a simple and easy-to-apply method, whether in an emergency or intensive care unit, which requires little equipment or technical staff, has minimal side effects and several benefits.

In conclusion, prone positioning in spontaneously breathing patients diagnosed with COVID-19 is a simple and easily reproducible intervention. Studies included in our review showed that prone positioning might improve oxygenation and relieve dyspnea. Since poor oxygenation and dyspnea are common reasons for invasive mechanical ventilation in patients with COVID-19, prone positioning may also reduce mortality and the need for orotracheal intubation.

Our study has some limitations, such as the lack of studies with more quality of evidence. Quality of included studies was also not assessed, mainly due to the study design. The lack or poor information of some parameters not included in this review (e.g., time spent in prone positioning and mortality) was also considered an important study limitation.

REFERENCES

- [1] Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). Chin Med J (Engl). 2020 May 5;133(9):1087-1095. doi: 10.1097/CM9.0000000000000819. PMID: 32358325; PMCID: PMC7213636.
- [2] Cherian SV, Kumar A, Akasapu K, Ashton RW, Aparnath M, Malhotra A. Salvage therapies for refractory hypoxemia in ARDS. Respiratory Medicine.2018;141:150-158. doi: 10.1016/j.rmed.2018.06.030
- [3] Gürün Kaya A, Öz M, Erol S, Çiftçi F, Çiledağ A, Kaya A. Prone positioning in non-intubated patients with COVID-19. Tuberk Toraks. 2020;68(3):331-336. doi: 10.5578/tt.70164
- [4] Gordon A, Rabold E, Thirumala R, Husain A.A., Patel S, Cheema T. Prone Positioning in ARDS. Critical Care Nursing Quarterly. 2019;42(4):371-375. doi: 10.1097/CNQ.0000000000000277
- [5] Gattinoni L, Taccone P, Carlesso E, Marini J.J.. Prone position in acute respiratory distress syndrome. Rationale, indications, and limits. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2013;188(11):1286-93.doi:10.1164/rccm.201308-1532CI
- [6] Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ, Hodgson CL, Wunsch H, Meade MO, Uleryk E. Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome. Annals of the American Thoracic Society. 2017;14: S280-S288. doi: 10.1513/AnnalsATS.201704-343OT
- [7] Mora-arteaga JA, Bernal-ramírez OJ, Rodríguez SJ. Efecto de la ventilación mecánica en posición prona en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda.Una revisión sistemática y metanálisis. Medicina intensiva. 2015;39(6): 359-72. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2014.11.003>
- [8] Jayakumar D, Ramachandran Dnb P, Rabindrarajan Dnb E, Vijayaraghavan Md B.K.T., Ramakrishnan Ab N, Venkataraman Ab R. Standard Care Versus Awake Prone Position in Adult Nonintubated Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure Secondary to COVID-19 Infection-A Multicenter Feasibility Randomized Controlled Trial. Journal of Intensive Care Medicine.2021;5:8850666211014480. doi: 10.1177/08850666211014480
- [9] Scaravilli V, Grasselli G, Castagna L, Zanella A, Isgro S, Lucchini A, Patroniti N. Prone positioning improves oxygenation in spontaneously breathing nonintubated patients with hypoxemic acute respiratory failure: A retrospective study. J Crit Care. 2015 Dec;30(6):1390-4. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.07.008

- [10] C Valter , A M Christensen, C Tollund, N K Schønemann. Response to the prone position in spontaneously breathing patients with hypoxemic respiratory failure. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2003;47 (4): 416-8. doi: 10.1034/j.1399-6576.2003.00088.x
- [11] Singh P, Jain P, Deewan H. Awake Prone Positioning in COVID-19 Patients. *Indian Journal of Critical Care*.2020; 24(10):914-918. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23546
- [12] Thompson AE, Ranard BL, Wei Y, Jelic S. Prone Positioning in Awake, Nonintubated Patients With COVID-19 Hypoxemic Respiratory Failure. *JAMA Intern Med*. 2020;180(11):1537–9. doi:10.1001/jamainternmed.2020.3030
- [13] Caputo ND, Strayer RJ, Levitan R. Early Self-Proning in Awake, Non-intubated Patients in the Emergency Department : A Single ED's Experience During the COVID-19 Pandemic. *Academic Emergency Medicine*. 2020;375–8. doi: 10.1111/acem.13994.
- [14] Cohen D, Wasserstrum Y, Segev A, Avaky C, Negru L, Turpashvili N, Anani S. Beneficial effect of awake prone position in hypoxaemic patients with COVID-19 : case reports and literature review. *Internal Medicine Journal*. 2020;50(8):997-1000. doi: 10.1111/imj.14926
- [15] Koeckerling D, Barker J, Mudalige NL, Oyefeso O, Pan D, Pareek M, Thompson JP, Ng G. Awake prone positioning in COVID-19. *Thorax*. 2020;75(10):833-834. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215133
- [16] Paul V, Patel S, Royse M, Odish M, Malhotra A, Koenig S. Proning in Non-Intubated (PINI) in Times of COVID-19: Case Series and a Review. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2020;35(8):818-824. doi: 10.1177/0885066620934801
- [17] Xu Q, Wang T, Qin X, Jie Y, Zha L, Lu W. Early awake prone position combined with high-flow nasal oxygen therapy in severe COVID-19: a case series. *Critical Care*. 2020;24(1):250. doi: 10.1186/s13054-020-02991-7
- [18] Taboada M, Rodríguez N, Riveiro V, Baluja A, Atanassoff P.G. Prone positioning in awake non-ICU patients with ARDS caused by COVID-19. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. 2020;39(5):581-583. doi: 10.1016/j.accpm.2020.08.002
- [19] Dubosh NM, Wong ML, Grossestreuer AV, Loo YK, Sanchez LD, Chiu D. Early, awake proning in emergency department patients with COVID-19. *The American journal of emergency medicine*.2020;S0735-6757(20)31105-0.doi: 10.1016/j.ajem.2020.11.074
- [20] Elkattawy S, Noori M. A case of improved oxygenation in SARS-CoV-2 positive patient on nasal cannula undergoing prone positioning. *Respiratory Medicine Case*

- Reports.2020;30:101070. doi: 10.1016/j.rmcr.2020.101070
- [21] Moghadam VD, Shafiee H, Ghorbani M, Heidarifar R. Uso do decúbito ventral para o manejo de pacientes com COVID-19 hospitalizados em enfermaria. Prone positioning in management of COVID-19 hospitalized patients. *Revista brasileira de anesthesiologia*.2020;70(2):188-190.<https://doi.org/10.1016/j.bjan.2020.05.001>
- [22] Liu X, Liu H, Lan Q, Zheng X, Duan J, Zeng F. Early prone positioning therapy for patients with mild COVID-19 disease. *Medicina Clínica*. 2020:S0025-7753(20)30884-8. doi: 10.1016/j.medcli.2020.11.036
- [23] Solverson K, Weatherald J, Parhar KKS. Tolerability and safety of awake prone positioning COVID-19 patients with severe hypoxemic respiratory failure. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 2021;68(1):64-70. doi: 10.1007/s12630-020-01787-1
- [24] Sztajnbok J, Maselli-schoueri JH, Mendes L, Resende C De, Sousa LF, De, Cordeiro CM, Borges LMS. Prone positioning to improve oxygenation and relieve respiratory symptoms in awake , spontaneously breathing non-intubated patients with COVID-19 pneumonia. *Respiratory Medicine Case Reports Prone* 2020;30:19–21. doi: 10.1016/j.rmcr.2020.101096
- [25] Whittle JS, Pavlov I, Sacchetti AD, Atwood C, Rosenberg M.S. Respiratory support for adult patients with COVID-19. *Journal of the American College of Emergency Physicians open*. 2020;1(2):95–101. doi: 10.1002/emp2.12071
- [26] Whittemore P, Macfarlane L, Herbert A, Farrant J. Use of awake proning to avoid invasive ventilation in a patient with severe COVID-19 pneumonitis. *BMJ Case Reports*. 2020;13(8): e236586. doi: 10.1136/bcr-2020-236586
- [27] Damarla M, Zaeh S, Niedermeyer S, Merck S, Niranjan-Azadi A, Broderick B, Punjabi N. Prone Positioning of Nonintubated Patients with COVID-19. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2020;202(4):604-606. doi: 10.1164/rccm.202004-1331LE
- [28] Taboada M, Bermúdez A, Pérez M, Campaña O. Supine versus Prone Positioning in COVID-19 Pneumonia: Comment. *Anesthesiology*. 2020;133(5):1155-1157. doi: 10.1097/ALN.0000000000003511
- [29] Despres C, Brunin Y, Berthier F, Pili-Floury S, Besch G. Prone positioning combined with high-flow nasal or conventional oxygen therapy in severe Covid-19 patients. *Critical Care*. 2020;24(1):256. doi: 10.1186/s13054-020-03001-6

- [30] Taboada M, González M, Álvarez A, González I, García J, Eiras M, Vieito MD. Effectiveness of Prone Positioning in Nonintubated Intensive Care Unit Patients With Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome by Coronavirus Disease 2019. *Anesthesia and analgesia*. 2021.Jan;132(1):2530. doi:10.1213/ANE.0000000000005239
- [31] Wendt C, Mobus K, Weiner D, Eskin B, Allegra J.R. Prone Positioning of Patients With Coronavirus Disease 2019 Who Are Nonintubated in Hypoxic Respiratory Distress: Single-Site Retrospective Health Records Review. *Journal of Emergency Nursing*. 2021 Mar;47(2):279-287.e1. doi: 10.1016/j.jen.2020.12.006
- [32] Testani E, Twiehaus S, Waters T, Pombar X. Conscious prone positioning in a pregnant patient with COVID-19 respiratory distress: A case report and review. *Case Rep Womens Health*. 2021 Jul;31:e00339. doi: 10.1016/j.crwh.2021.e00339.
- [33] Wormser J, Romanet C, Philippart F. Prone position in wards for spontaneous breathing Covid-19 patients: a retrospective study. *Irish Journal of Medical Science*. 2021 Nov;190(4):1519-1522. doi: 10.1007/s11845-020-02479-x.
- [34] Zylberman M, Ruiz C, Estevan C, Odzak A, Arcondo F, Fornasari L, Armenteros C. Prone positioning in awake patients as part of treatment in patients with COVID-19 pneumonia. *Actualizaciones en sida e infectología*. marzo 2021. volumen 29. número 105: 27-33
- [35] Yildiz M, Ozturk Ergur F, Uzel Senel M, Kavurgaci S, Sciences AOH, Chest AA. The use of prone positioning in severe COVID-19 outside the intensive care unit. *Bratisl Lek Listy*. 2021;122(8):590-593. doi: 10.4149/BLL_2021_094
- [36] Quadros T, Horn T, Ribas A, Blattner C, Soares B, Melo D. The use of the prone position in spontaneous ventilation in a patient with COVID-19: a case report. *Scientia Medica Porto Alegre*, v. 31, p. 1-8, jan.-dez. 2021.
- [37] Ponnappa Reddy M, Subramaniam A, Afroz A, Billah B, Lim ZJ, Zubarev A, Blecher G. Prone Positioning of Nonintubated Patients With Coronavirus Disease 2019-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Medicine*. 2021 Oct 1;49(10):e1001-e1014. doi: 10.1097/CCM.0000000000005086.
- [38] Tan W, Xu DY, Xu MJ, Wang ZF, Dai B, Li LL, Zhao HW. The efficacy and tolerance of prone positioning in non-intubation patients with acute hypoxemic respiratory failure and ARDS: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2021 Jan-Dec;15:17534666211009407. doi: 10.1177/17534666211009407

- [39] Chua EX, Zahir SMISM, Ng KT, Teoh WY, Hasan MS, Ruslan SRB, Abosamak MF. Effect of prone versus supine position in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth*. 2021 Nov;74:110406. doi: 10.1016/j.jclinane.2021.110406
- [40] Kumar D, Kumar A, Kohli A, Singh R, Karthik R, Effect of prone positioning and high flow nasal oxygen on oxygenation and overall outcome in spontaneously breathing awake patient with severe COVID-19 induced acute hypoxemic respiratory failure: A prospective observational study. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*, 2021. ISSN 2210-8440. <https://doi.org/10.1016/j.tacc.2021.11.007>
- [41] Silva Junior JM, Trembl RE, Golinelli PC, Segundo MRMG, Menezes PFL, Umada JDA, Alves APS. Response of patients with acute respiratory failure caused by COVID-19 to awake-prone position outside the intensive care unit based on pulmonary involvement. *Clinics (Sao Paulo)*. 2021 Dec 10;76:e3368. doi: 10.6061/clinics/2021/e3368
- [42] Israfil SMH, Sarker MMR, Rashid PT, Talukder AA, Kawsar KA, Khan F, Akhter S. Clinical Characteristics and Diagnostic Challenges of COVID-19: An Update From the Global Perspective. *Frontiers in Public Health*. 2021;8:567395. doi: 10.3389/fpubh.2020.567395
- [43] Bahloul M, Kharrat S, Hafdh M, Maalla A, Turki O, Chtara K, Ammar R. Impact of prone position on outcomes of COVID-19 patients with spontaneous breathing. *Acute Critical Care*. 2021 Aug;36(3):208-214. doi: 10.4266/acc.2021.00500
- [44] Kaur R, Vines DL, Mirza S, Elshafei A, Jackson JA, Harnois LJ, Weiss T. Early versus late awake prone positioning in non-intubated patients with COVID-19. *Critical Care*. 2021 Sep 17;25(1):340. doi: 10.1186/s13054-021-03761-9
- [45] Cardona S, Downing J, Alfalasi R, Bzhilyanskaya V, Milzman D, Rehan M, Schwartz B, Yardi I. Intubation rate of patients with hypoxia due to COVID-19 treated with awake proning: A meta-analysis. *American Journal Emergency Medicine*. 2021 May;43:88-96. doi: 10.1016/j.ajem.2021.01.058
- [46] Weatherald J, Solverson K, Zuege DJ, Loroff N, Fiest K.M., Parhar K.K.S. Awake prone positioning for COVID-19 hypoxemic respiratory failure: A rapid review. *J Crit Care*. 2021 Feb;61:63-70. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.08.018
- [47] Pb S, Mittal S, Madan K, Mohan A, Tiwari P, Hadda V, Pandey RM. Awake prone positioning in non-intubated patients for the management of hypoxemia in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2021 Apr 22;91(2). doi: 10.4081/monaldi.2021.1623

- [48] Downing J, Cardona S, Alfalasi R, Shadman S, Dhahri A, Paudel R, Buchongo P. Predictors of intubation in COVID-19 patients undergoing awake proning in the emergency department. *American Journal Emergency Medicine*. 2021 Jun 9;49:276-286. doi: 10.1016/j.ajem.2021.06.010
- [49] Ehrmann s, Li J, Ibarra-Estrada M, Perez Y, Pavlov I, McNicholas B. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. *Lancet Respiratory Medicine* 2021; 9: 1387–95. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00356-8
- [50] Anand S, Baishya M, Singh A, Khanna P. Effect of awake prone positioning in COVID-19 patients- A systematic review. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*. 2020; 36;17-22. doi: 10.1016/j.tacc.2020.09.008
- [51] Zang X, Wang Q, Zhou H, Liu S, Xue X. Efficacy of early prone position for COVID-19 patients with severe hypoxia: a single-center prospective cohort study. *Intensive Care Medicine*. 2020 Oct;46(10):1927-1929. doi: 10.1007/s00134-020-06182-4

APÊNDICE C – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Nome:

DATA: ____/____/____

ID: _____

Idade: _____ anos

Sexo: F () M ()

Endereço: _____

_____ **Fone:** _____ **Celular:** _____

Profissão: _____

Grupo Leve-Moderado ()

Grupo Severo-Muito Severo ()

Diagnóstico

clínico:

Comorbidades:

História de tabagismo

O Sr. (a) fuma?

Sim ()

Não ()

Ex ()

Carga

tabágica:

Tempo

de

tabagismo:

Tempo

de

interrupção:

MEDICAMENTOS

Medicamentos utilizados

1) **SINAIS VITAIS**

Pressão arterial (mmHg)	Frequência cardíaca	Frequência respiratória	SpO ₂	Tax

2) **DADOS ANTROPOMÉTRICOS**

Peso (Kg)	Estatura (cm)	IMC	Classificação IMC

3) **AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RESPIRATÓRIA**

3.1 Espirometria

	1º Manobra	2º Manobra	3º Manobra
CVL			
CI			
VEF₁			
CVF			
PEF			
VEF₁/CVF			

3.2 Força Muscular Respiratória

	1º Manobra	2º Manobra	3º Manobra	4º Manobra	5º Manobra
PI_{max}					
PE_{max}					

3.3 Espessura diafragmática

	1º Medida	2º Medida	3º Medida
Volume corrente			
Capacidade Vital			

3.5 Mobilidade diafragmática

	1º Medida	2º Medida	3º Medida
--	-----------	-----------	-----------

Volume corrente			
Capacidade Vital			

APÊNDICE D- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa **“EFEITO DO TREINO MUSCULAR INSPIRATÓRIO SOBRE A DEPOSIÇÃO PULMONAR DE RADIOAEROSSOL EM PORTADORES DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA COM FRAQUEZA MUSCULAR RESPIRATÓRIA”**, que está sob a responsabilidade da pesquisadora Lays Rodrigues da Silva, fone: (81)998062733 (inclusive ligações a cobrar).

Pesquisadores participantes: Armêle Dornelas de Andrade e Patrícia Érika de Melo Marinho.

Essa pesquisa tem como objetivo avaliar o efeito do treino muscular inspiratório sobre a deposição pulmonar de radioaerossol em pacientes portadores de DPOC, os pacientes serão divididos em dois grupos, sendo um de intervenção e outro controle. Aos pacientes que forem incluídos no grupo controle, lhes será dado, ao final da pesquisa o direito de participar do programa de Reabilitação Pulmonar da UFPE.

A intervenção será realizada em casa, pelo próprio paciente, que após período de instrução levará o dispositivo consigo, permanecendo com ele até o final da mesma que deverá durar um total de 3 meses. Durante todo esse tempo, o voluntário será monitorizado e por uma pessoa que ficará responsável por manter contato semanal e realizar lembretes, bem como tirar dúvidas que possam surgir.

A avaliação da função dos músculos respiratórios será realizada através da espirometria, e manovacuometria digital, ambas são ferramentas não-invasivas e sem potencial para provocar dor. Nestas avaliações o paciente estará sentado, com os pés apoiados no chão e fazendo uso de boquilha e clipe nasal. A análise do padrão da respiração será feita através da Plestimografia Opto-eletrônica, desta vez o paciente estará de pé e serão fixados marcadores no seu corpo para a realização do exame.

A espessura e mobilidade do músculo diafragma, será realizado por meio do Ultrassom, ferramenta não-invasiva e livre de radiação. Esta análise será feita com o paciente deitado, de barriga para cima para mensuração da mobilidade e em deitado de lado para espessura diafragmática. No que diz respeito à análise cintilográfica, esta será feita no serviço de Medicina

Nuclear do Hospital das Clínicas, durante todo o exame haverá um médico à disposição para um maior suporte e segurança do paciente.

A qualidade de vida e o nível de falta de ar serão analisados através de questionário e escala, respectivamente, onde as alternativas serão lidas para os pacientes e os mesmos responderão de acordo com o que mais se identifica. Todas as avaliações supracitadas serão realizadas antes do início da intervenção e após o período de treinamento, para fins de comparação. As informações contidas nesta pesquisa serão confidenciais e divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação.

(assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo **“EFEITO DO TREINO MUSCULAR INSPIRATÓRIO SOBRE A DEPOSIÇÃO PULMONAR DE RADIOAEROSSOL EM PORTADORES DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA COM FRAQUEZA MUSCULAR RESPIRATÓRIA”** como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade.

Local e data _____

Assinatura do participante: _____

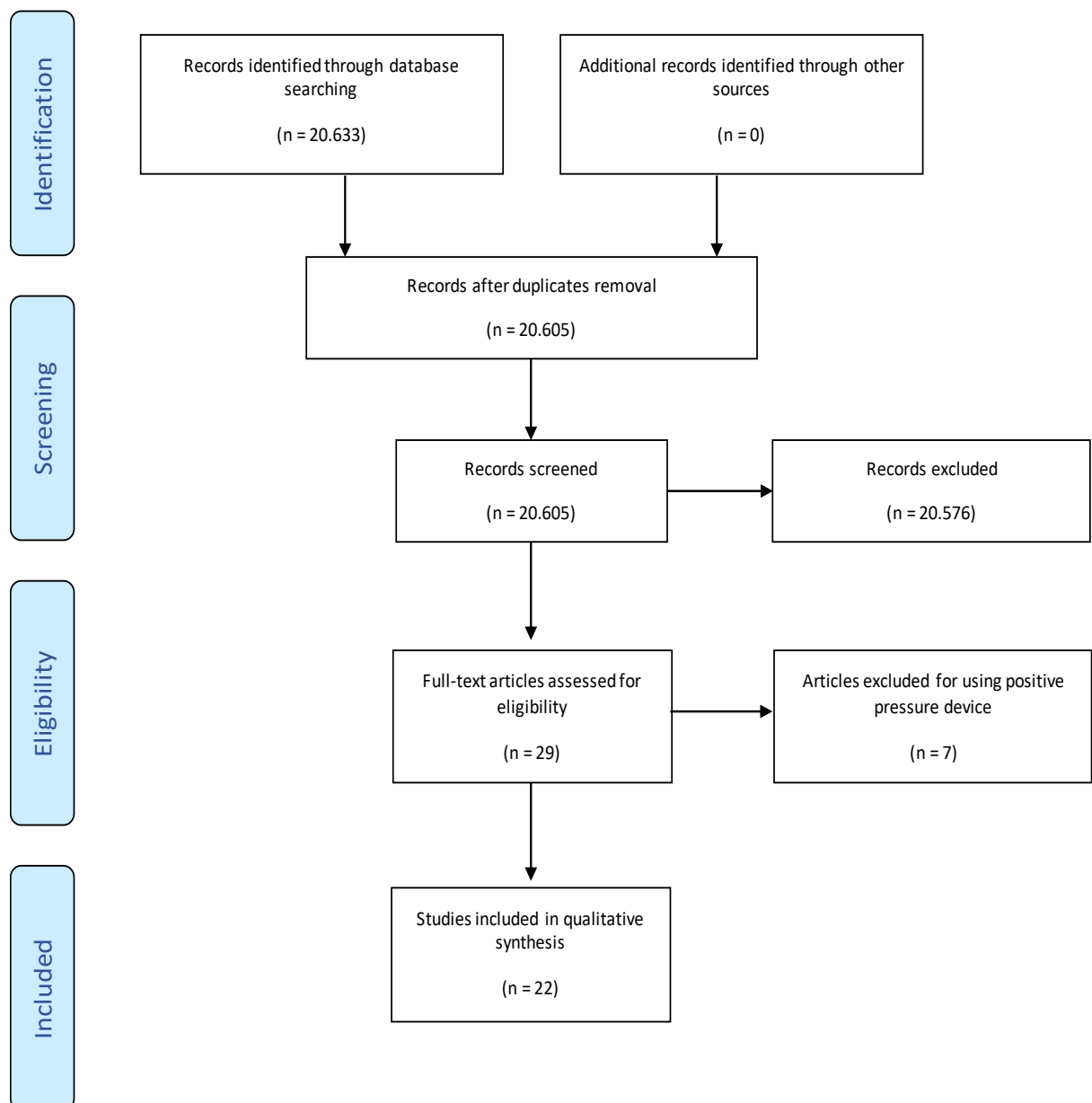
Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

PRONE POSITIONING IN PATIENTS WITH COVID-19 DURING SPONTANEOUS BREATHING: A NARRATIVE REVIEW

TABLES AND FIGURES

Figura 1- PRISMA flow diagram of studies



Fonte: PRISMA 2020

Table 1- Characteristics of the included studies

Author	Study design	N	Age (years)**	Comorbidities
Cohen et al.	Case report	2	40 and 52	Diabetes, hyperlipidemia
Solverson et al.	Retrospective cohort	17	53 (34-81)	Coronary artery disease, obstructive sleep apnea
Caputo et al.	Prospective cohort	50	59 (50-68)	No report
Whittemore et al.	Case report	1	60	No comorbidities
Vishesh et al.	Case report	2*	42 and 35	Asthma, morbid obesity, and sleep apnea
Despres et al.	Case series	6	60 (54-66)	No report
Damarla et al.	Retrospective cohort	10	56 (40-80)	No report
Moghadam et al.	Case series	10	41	Hypertension and diabetes
Xu et al.	Case series	10	50 (31-65)	Hypertension and diabetes
Taboada et al.	Case report	1	71	No report
Taboada et al.	Prospective cohort	29	64±12	Hypertension, diabetes, COPD, heart diseases
Dubosh et al.	Prospective cohort	22	64 (23-85)	Hypertension, diabetes, asthma, others
Sztajnbok et al.	Case report	2	37 and 43	No report
Liu et al.	Retrospective cohort	29	45.7 (13.99)	No report
Elkattawy and Noori	Case report	1	36	No comorbidities
Wendt et. Al	Retrospective cohort	31	62 (SD=12)	No report
Taboada et. al	Prospective cohort	7	65	SAH, asthma, obesity, diabetes
Testani et. Al	Case report	1	25	Grave's disease
Wormser et. al	Retrospective study	24	73(60-79)	Hypertension, COPD and diabetes

Fonte: Lays Rodrigues, 2022

Zylberman et. al	Observational	34	53,9 (34-68)	Obesity, diabetes and hypertension
Yildiz et. al	Retrospective study	10	52	Hypertension, diabetes and coronarian arterial disease

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease

SAH: Systemic arterial hypertension

**Analysis only included the patient not treated with non-invasive ventilation*

***Data shown as mean and SD or median and IQ25-75%.*

Fonte: Lays Rodrigues, 2022

Table 2- Main results from included studies

Studies	Duration of prone positioning	SpO₂ (%) (before/after PP)	p-value	PO₂/FiO₂ ratio	PO₂ (mmHg)	Intubation	Death
Cohen et al.	240 min/day*	90/100%	-	-	-	0	0
	120/day**	88/92-96%					
Solverson et al.	75 min (30-480 min) with mean of 2 (1-6) sessions per day	91/98%	-	-	-	7/17 (41%)	2/17 (11.76%)
Caputo et al.	-	84/94%	0.001	-	-	13/50 (24%)	-
Whittemore et al.	1.080 min per day	92/94%	-	-	68/ -	0	0
Vishesh et al.	120-180 min per session	92/98%	-	-	-	0	0
Despres et al.	480 min (60-960 min)	-	-	196 (144- 274) / 205 (147-254)	-	3/6 (50%)	-
Damarla et al.	Every 2 h and throughout the night of sleep	94/98%	-	-	-	2/10 (20%)	0
Moghadam et al.	No report	85.6/95.9%	-	-	-	0	0

Xu et al.	No report	-	-	Significant increase in P/F after PP	-	0	0
Taboada et al.	No report	-	-	130/238	-	0	0
Taboada et al.	60 min	93/ 95%	0.0034	196/242	Increased af- ter PP (p=0.0086)	-	2/29 (7%)
Dubosh et al.	109 min	94/96%	0.01	-	-	7/22 (31.8%)	2/22 (9%)
Sztajnbok et al. (caso 2)	480 min	94/96%	-	198/238	41.7/50	0	0
Liu et al.	720 min/day	-	-	326/421	-	0	0
Elkattawy S; Noori M	360-480 min/day	88/95%	-	-	-	0	0
Wendt et. Al	140 min	92/96%	<0.001	-	-	14/31 (45%)	8/31 (26%)
Taboada et. Al	600 min	96/98%	-	114/160	81/115	2/7 (28%)	0
Testani et. Al	240 min	95-100%	-	-	-	0	0
Wormser et. al	No report	-	-	188,5/342,5	-	No report	1/24 (4,16%)
Zylberman et. al	No report	93/96%	<0.001	-	-	6/34 (17,6%)	4/34 (11,7%)
Yildiz et. al	240min/day	83,4/90%	<0.001	-	-	No report	2/10 (20%)

PP: prone positioning*patient 1
**patient 2