

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
LABORATÓRIO DE IMUNOPATOLOGIA KEIZO ASAMI  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA APLICADA À SAÚDE

CATARINA SOUZA FERREIRA RATTES LIMA

**VENTILAÇÃO REGIONAL E DEPOSIÇÃO PULMONAR DE RADIOAEROSSOL  
MEDIANTE DIFERENTES ESTRATÉGIAS DE PRESSÃO POSITIVA EM  
PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**

Recife  
2018

CATARINA SOUZA FERREIRA RATTES LIMA

**VENTILAÇÃO REGIONAL E DEPOSIÇÃO PULMONAR DE RADIOAEROSSOL  
MEDIANTE DIFERENTES ESTRATÉGIAS DE PRESSÃO POSITIVA EM  
PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**

Tese doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação/Doutorado em Biologia Aplicada à Saúde-LIKA, da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para obtenção do título de doutora.

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Armêle Dornelas de Andrade

**Coorientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Shirley Lima Campos

Recife

2018

Catálogo na fonte:  
Bibliotecária Claudina Queiroz, CRB4/1752

Lima, Catarina Souza Ferreira Rattes

Ventilação regional e deposição pulmonar de radioaerossol mediante diferentes estratégias de pressão positiva em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica / Catarina Souza Ferreira Rattes Lima - 2018.

154 folhas: il., fig., tab.

Orientadora: Armèle Dornelas de Andrade

Coorientadora: Shirley Lima Campos

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde. Recife, 2018.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Doença pulmonar obstrutiva crônica 2. Tomografia de impedância elétrica 3. Ventilação não invasiva I. Andrade, Armèle Dornelas de (Orientadora) II. Campos, Shirley Lima (Coorientadora) III. Título

616.24 CDD (22.ed.)

UFPE/CB-2020-148

**CATARINA SOUZA FERREIRA RATTES LIMA**

**VENTILAÇÃO REGIONAL E DEPOSIÇÃO PULMONAR DE RADIOAEROSOL  
MEDIANTE DIFERENTES ESTRATÉGIAS DE PRESSÃO POSITIVA EM  
PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde, do Centro de Biociências da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para obtenção do título de Doutor(a) em Biologia Aplicada à Saúde.

Aprovado(a) em: 09/05/2018

**COMISSÃO EXAMINADORA**

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Armele de Fátima Dornelas de Andrade  
Orientadora  
Departamento de Fisioterapia, CCS/UFPE

---

Dr<sup>a</sup>. Daniela Cunha Brandão  
Departamento de Fisioterapia, CCS/UFPE

---

Dr. Eduardo Leite Vieira Costa  
Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, HC/USP

---

Dr. Mauro Roberto Tucci  
Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, HC/USP

---

Dr<sup>a</sup>. Simone Cristina Soares Brandão  
Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, HC/UFPE

Aos meus pais, Ancelmo Rattes e Joana Rattes, meus grandes mestres.

Ao meu esposo, Marcelo Guerino, pelo incentivo incessante e por tantos aprendizados  
compartilhados com tanto amor.

A todos os pacientes e voluntários que permitiram a realização deste sonho.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, a Jesus e a Espiritualidade por me guiar durante essa jornada, pelo amparo nos momentos difíceis e por todas as bênçãos em minha vida.

À minha orientadora Prof<sup>a</sup> Armèle Dornelas, serei eternamente grata por todas as oportunidades de crescimento profissional e pessoal, por compreender meus momentos de dificuldades e minhas limitações, por fazer parte de toda minha formação profissional tornando possível mais esta conquista, dentre muitas outras. Tenho-a com muito respeito e me sinto honrada por cada palavra de orientação e discernimento durante nossa trajetória de trabalho.

À minha orientadora Prof<sup>a</sup> Shirley Campos, por todas as orientações no desenvolvimento deste trabalho, por me proporcionar a grande oportunidade de conhecer novos horizontes e novos saberes ao seu lado, pelas conversas divertidas e acolhedoras sobre as experiências de sua vida. Tenho muita admiração como um grande exemplo de dedicação e inteligência.

A todos os voluntários e pacientes que participaram e permitiram a realização de cada etapa da pesquisa. Agradeço pela confiança e dedicação, pelo aprendizado que proporcionaram, não só cientificamente, mas também pelas grandes lições de vida repassadas em suas histórias pessoais. Foram imprescindíveis nesta construção.

Aos meus amados pais Ancelmo Rattes e Joana Rattes, meu porto seguro; agradeço pelo amor incondicional, pelo exemplo de força e luta diária, por me ensinar todos os dias a ser digna e ética diante de minhas escolhas, por compreender minhas limitações e por me mostrar a importância da evolução moral nesta existência.

Ao meu esposo, Marcelo Guerino, minha fonte de incentivo. Sou ternamente grata por cada dia ao seu lado, pelo apoio incondicional, pelos cuidados diários e incessantes, por ser meu companheiro em todas as horas, por me ajudar a ser forte e corajosa em todos os momentos da nossa vida. Com grande admiração e amor.

Aos meus irmãos Carolina Rattes e Tiago Rattes pela alegria de tê-los sempre ao meu lado, pela compreensão nos muitos momentos de ausência e por cada incentivo nessa trajetória. E a minha querida cunhada Renata Rattes, pela alegria de tê-la como irmã, sempre presente e acolhedora.

Ao meu querido amigo Taciano Rocha, com o qual tive a honra de trabalhar e desenvolver esta pesquisa, dividindo as alegrias e os desafios de cada passo do nosso doutorado.

Serei sempre grata por cada e por todos os momentos, pela confiança nesta parceria e por todo apoio nos momentos difíceis desta jornada, tornando-a leve e feliz.

A querida Érika Andrade, que tive o privilégio de ter ao meu lado no desenvolvimento de todas as etapas deste trabalho. Agradeço pela dedicação, empenho e paciência, pela oportunidade de crescer ao seu lado.

A minha grande amiga e parceira de aventuras, Renata Pereira, por poder contar sempre com a sua presença e com seu apoio em todos os momentos desta jornada, por escutar meus desabafos, minhas alegrias, minhas perdas, por ser meu braço direito, esquerdo, meu tronco, pernas e cabeça pensante. É com muito amor que a tenho em minha vida.

À Caio Moraes pela ajuda imprescindível em todos os momentos desta conquista, continuo admirando-o cada vez mais como profissional e cima de tudo como ser humano.

A toda equipe do Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar da Universidade Federal de Pernambuco pela torcida, por toda ajuda e pela alegria de fazer parte dessa grandiosa família. Em especial aos amigos Alanna Vasconcelos, Cláudia Thaís, Helen Fuzari, Helena Rocha, Livia Rocha, Rodrigo Viana e Wagner Leite, por trazer alegria durante essa jornada, pela ajuda em todos os momentos.

Aos Prof<sup>o</sup> Eduardo Leite e Marcelo Amato, fontes incessantes de conhecimento, agradeço pela parceria que possibilitou a oportunidade de muito aprender e desenvolver este trabalho.

A TIMPEL, por todo suporte material e de recursos humanos empenhados no desenvolvimento deste trabalho, tornando possível a realização desta tese. Em especial, agradeço ao Rafael Holzhacker, Joselita Botelho e Andressa Fávilla por viabilizarem as minhas visitas à empresa e tornar mais confortável esses momentos; e à equipe de engenheiros que possibilitaram a análise dos dados deste trabalho, em especial ao Paulo Ng, Carolina Eime, Ana Isabel Arroyane, Tayran Milá, Raul Costa e Rafael Mikio.

À Carolina Eime, que tive a grande alegria de conhecer durante essa trajetória e a honra de muito aprender ao seu lado. Sou muito grata por todo suporte, paciência com meus “aperreios” e pelos ensinamentos diante de um mundo desconhecido de análises.

À Prof<sup>a</sup> Andrea Lemos, que sempre traz ensinamentos para minha vida, pela oportunidade de aprender durante as vivências do estágio à docência.

À Prof<sup>a</sup> Daniella Cunha por todo apoio, orientações e pela oportunidade de aprender sempre na convivência do dia a dia.

Ao Serviço de Diag-Imagem do Hospital das Clínicas de Pernambuco, em especial à Dr<sup>a</sup> Nadja Rolim, por todo suporte e direcionamento para a realização desta pesquisa.

A todos do Setor de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas de Pernambuco, em especial à Dr<sup>a</sup> Simone Brandão, que disponibilizou o serviço para realização da pesquisa, e a Anália Maria de Arruda Neri, por toda a ajuda e dedicação durante as avaliações dos pacientes.

Aos docentes e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde, em especial a Fábio Costa por toda atenção e pelo trabalho competente que realiza, ajudando e esclarecendo em todos os momentos.

A todos os amigos do Centro Espirita União Divina, em especial às queridas amigas Eridan Mourão e Siva Cadena por todo amor, cuidado e apoio incondicional.

Aos queridos amigos Camila Dantas, Ivson Bezerra, Carolina França, Gabriela Cavalcanti, Taciana Lucena e Letícia Gabriel pelo apoio, torcida, conselhos e ajuda nessa jornada.

Aos meus sogros, Antônio Guerino e Ana Maria, pelo carinho, apoio e por todos os conselhos dados com muito amor. Agradeço a Deus por tê-los em minha vida e por aprender tanto com eles.

A todas as minhas tias, tios, primas e primos, minha grande família, pela torcida e pelo apoio sempre contagiante e acreditando que tudo é possível. Agradeço-os também por todos os exemplos de superação e coragem que me proporcionam de maneiras diversas.

Aos amigos do Grande Recife Consórcio de Transporte pela torcida e apoio a minha mãe e a mim durante essa jornada.

Por fim, a todos aqueles que de alguma forma me ajudaram a chegar até aqui.

“Há sim, a escolha de cada um que se torna autêntica, verdadeira e sincera, quando respeita a essência, quando nos deixa íntegro, indissolúvel, inteiro, indivisível, quando respeita, acata, corrobora aquilo que acreditamos.”

(ANDREA LEMOS, 2009)

## RESUMO

Dentre as formas de administração medicamentosa, a via inalatória é a terapia de preferência no tratamento dos sintomas em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). A administração de aerossol através da nebulização em pacientes com DPOC exige cuidados para minimizar as perdas de aerossol e otimizar a deposição pulmonar de fármacos. Ainda são escassos as evidências sobre o modo de aplicação e o nível de pressão positiva expiratória (PEP) relacionados ao melhor padrão de deposição pulmonar. Assim, o objetivo desta tese foi realizar um estudo validação da utilização da Tomografia de Impedância Elétrica (TIE) em respiração espontânea e avaliar os efeitos de diferentes dispositivos de pressão positiva associados à aerossolterapia sob a deposição pulmonar e ventilação pulmonar regional em pacientes com DPOC. Os resultados desta tese são apresentados na forma de dois artigos originais, produtos de um estudo de validação e de um ensaio clínico randomizado do tipo *crossover*. O primeiro estudo foi realizado com o objetivo de validar a utilização da Tomografia de Impedância Elétrica (TIE) para avaliação da ventilação pulmonar em indivíduos em respiração espontânea, comparando-a com a tomografia computadorizada (TC) e com o pneumotacógrafo (PNT). Neste estudo também foram realizadas análises de reprodutibilidade e confiabilidade entre medidas, intra e inter-examinador. Participaram do estudo 52 indivíduos saudáveis, sendo 32 indivíduos (15 mulheres, 17 homens; Idade:  $33 \pm 12$  anos) na etapa de comparação CT vs TIE; e 20 indivíduos (11 mulheres, 9 homens; Idade:  $26 \pm 4$  anos) para avaliação PNT vs TIE e análises de reprodutibilidade. Os resultados deste primeiro estudo estão presentes no artigo intitulado “*ELECTRICAL IMPEDANCE TOMOGRAPHY IN SPONTANEOUS BREATHING: A VALIDATION STUDY.*”, e mostra que a TIE é um instrumento válido e confiável para avaliar a ventilação pulmonar regional em indivíduos em respiração espontânea. O segundo estudo foi realizado com o objetivo de comparar os efeitos da utilização da ventilação não invasiva (VNI) e da válvula de pressão positiva expiratória nas vias aéreas (EPAP) associadas à aerossolterapia em pacientes com DPOC no período de intercrise, através da deposição pulmonar, ventilação pulmonar regional, sinais vitais e percepção de esforço respiratório. Participaram do estudo 9 pacientes (6 mulheres, 3 homens, Idade:  $67 \pm 8$  anos) com DPOC moderado à grave estáveis. Os resultados deste segundo estudo estão presentes no artigo intitulado “*VNI OU EPAP – QUAL A MELHOR FORMA DE ASSOCIAR PRESSÃO POSITIVA À NEBULIZAÇÃO EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA?*”, e relatam que a pressão positiva expiratória ofertada

através da válvula de EPAP e da VNI promovem melhora da função pulmonar global dos pacientes com DPOC estável, porém sem diferenças padrão de deposição radioaerossol; e que o tratamento com a válvula de EPAP, apesar de favorecer a um maior esforço respiratório, foi o único que apresentou melhora da função pulmonar regional.

**Palavras-chaves:** Estudo de validação. Tomografia de Impedância Elétrica. Aerossolterapia. Doença pulmonar obstrutiva crônica. Pressão positiva expiratória. Ventilação Não Invasiva.

## ABSTRACT

Among the forms of drug administration, the inhalation is the preferred therapy in the treatment of symptoms in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Administration of aerosol through nebulization in patients with COPD requires care to minimize aerosol losses and optimize pulmonary deposition of drugs. Evidence on the mode of application and the level of positive expiratory pressure (PEP) related to the best pulmonary deposition pattern is still scarce. Thus, the purpose of this thesis was to perform a validation study of the use of Electrical Impedance Tomography (SIT) in spontaneous breathing and to evaluate the effects of different positive pressure devices associated with aerosol therapy under pulmonary deposition and regional pulmonary ventilation in patients with COPD. The results of this thesis are presented in the form of two original articles, products of a validation study and a randomized crossover clinical trial. The first study was carried out with the objective of validating the use of the Electrical Impedance Tomography (TIE) to evaluate pulmonary ventilation in spontaneously breathing subjects, comparing it with computed tomography and pneumotachograph. In this study, reproducibility and reliability analyses were also performed between measurements, intra- and inter-examiner. Fifty-two healthy subjects participated in the study, 32 individuals (15 women, 17 men; Age:  $33 \pm 12$  years) in the validation CT vs TIE; and 20 subjects (11 females, 9 males,  $26 \pm 4$  years old) for PNT vs TIE and reproducibility analyses. The results of this first study are presented in the article entitled "*ELECTRICAL IMPEDANCE TOMOGRAPHY IN SPONTANEOUS BREATHING: A VALIDATION STUDY.*", and shows that TIE is a valid and reliable instrument for assessing regional lung ventilation in spontaneously breathing subjects. The second study was realized to compare the effects of non-invasive ventilation (NIV) and positive airway expiratory pressure (EPAP) associated with aerosol therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the intercrise period, through pulmonary deposition, regional pulmonary ventilation, vital signs and perception of respiratory effort. Nine patients (6 women, 3 men, Age:  $67 \pm 8$  years) with stable moderate to severe COPD participated in the study. The results of this second study are presented in the article entitled "*VNI OU EPAP – QUAL A MELHOR FORMA DE ASSOCIAR PRESSÃO POSITIVA À NEBULIZAÇÃO EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA?*" and report that the positive expiratory pressure offered through the EPAP valve and NIV promotes improvement of the global lung function of patients with stable COPD, but with no differences in radioaerosol deposition pattern; and that the treatment with the EPAP

valve, in spite of favouring a greater respiratory effort, was the only one that presented improvement of the regional pulmonary function.

Keywords: Validation study. Electrical Impedance Tomography. Aerosol therapy. Chronic obstructive pulmonary disease. Positive expiratory pressure. Non-invasive ventilation.

## LISTA DE FIGURAS

### *Referencial Teórico*

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |    |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1 –</b>  | Fluxograma de seleção e acompanhamento dos voluntários do Estudo de Validação – baseado no STARD.....                                                                                                                                                                                                 | 42 |
| <b>Figura 2 –</b>  | Figura 2 - Fluxograma de seleção e acompanhamento dos voluntários do Estudo de Confiabilidade – baseado no STARD .....                                                                                                                                                                                | 43 |
| <b>Figura 3 –</b>  | Imagens radiográfica antes (A) e após (B) ajustes no posicionamento da cinta da TIE em um voluntário.....                                                                                                                                                                                             | 46 |
| <b>Figura 4 –</b>  | Imagem de um slice de tomografia computadorizada de tórax do voluntário 10 (Imagem TC) e sua respectiva máscara de tecido pulmonar (região branca – Mask) selecionado para quantificar o volume pulmonar.....                                                                                         | 47 |
| <b>Figura 5 –</b>  | Representação das regiões de interesse anterior (ventral) e direita (right) da TC com referência no posicionamento dos eletrodos da cinta da TIE – A – divisão com referência nos eletrodos; B – visualização da divisão na imagem funcional da TIE; C – visualização da divisão na imagem da TC..... | 48 |
| <b>Figura 6 –</b>  | Análise com e sem bolha gástrica. A - máscara sem bolha gástrica; B - máscara com bolha gástrica; C - Imagem da CT correspondente.....                                                                                                                                                                | 49 |
| <b>Figura 7 –</b>  | Regiões de análise na curva da TIE.....                                                                                                                                                                                                                                                               | 49 |
| <b>Figura 8 –</b>  | Exemplo de voluntário durante a avaliação TIE/PNT.....                                                                                                                                                                                                                                                | 51 |
| <b>Figura 9 –</b>  | Fluxograma de captação e acompanhamento dos pacientes do ensaio clínico – baseado no Consort.....                                                                                                                                                                                                     | 54 |
| <b>Figura 10 -</b> | Circuito de nebulização: Máscara, nebulizador, filtros e sensor da TIE.....                                                                                                                                                                                                                           | 59 |
| <b>Figura 11 –</b> | Circuito de nebulização associado ao EPAP (A) e a VNI (B).....                                                                                                                                                                                                                                        | 59 |
| <b>Figura 12 –</b> | Divisão das ROI pulmonares segundo gradiente horizontal. A – ROI periférico; B – ROI central; C – vias aéreas inferiores; D – estômago.....                                                                                                                                                           | 61 |
| <b>Figura 13 –</b> | Análise das vias áreas superiores nas imagens de face anterior (A) e face lateral (B).....                                                                                                                                                                                                            | 61 |
| <b>Figura 14 –</b> | Divisão das ROI do circuito de nebulização. A - máscara; B - nebulizador; C – Filtro.....                                                                                                                                                                                                             | 62 |

## LISTA DE TABELAS

### *Referencial Teórico*

|                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1</b> – Principais estudos avaliando a deposição pulmonar de aerossol sob a utilização da VNI ..... | 31 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## ISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

|         |                                                               |
|---------|---------------------------------------------------------------|
| APRV    | Ventilação por liberação de pressão nas vias aéreas           |
| ATS     | <i>American Thoracic Society</i>                              |
| BIPAP   | <i>Bi-level Positive Airway Pressure</i>                      |
| BTPS    | <i>Body Temperature Pressure Saturated</i>                    |
| C       | Central                                                       |
| CCI     | Coeficiente de Correlação Intraclasse                         |
| CEP     | Comitê de Ética em Pesquisa                                   |
| CI      | Capacidade Inspiratória                                       |
| CNPq    | Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico |
| CPAP    | <i>Continuous Positive Airway Pressure</i>                    |
| CPT     | Capacidade Pulmonar Total                                     |
| CR      | Catarina Rattes                                               |
| CRF     | Capacidade Residual Funcional                                 |
| CV      | Capacidade Vital                                              |
| CVF     | Capacidade Vital Forçada                                      |
| DATASUS | Dados do Sistema Único de Saúde                               |
| DP      | Desvio Padrão                                                 |
| DPOC    | Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica                            |
| DTPA    | Ácido Dietilnotriaminopentacético                             |
| E       | Estômago                                                      |
| EBCT    | Tomografia Computadorizada por feixe de elétrons              |
| EPAP    | <i>Expiratory Positive Airway Pressure</i>                    |
| F       | Filtro                                                        |
| FC      | Frequência Cardíaca                                           |
| FR      | Frequência Respiratória                                       |
| GOLD    | <i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i> |
| HP      | Hiperinsuflação Pulmonar                                      |
| HU      | Unidade <i>Hounsfield</i>                                     |
| IMC     | Índice de Massa Corpórea                                      |
| IPAP    | <i>Inspiratory Positive Airway Pressure</i>                   |
| IPR     | <i>Índice de Penetração de Radioaerossol</i>                  |

|                  |                                                           |
|------------------|-----------------------------------------------------------|
| IPPB             | <i>Intermittent Positive Pressure Breathing</i>           |
| LIM              | Laboratório de Investigação Médica                        |
| LL               | <i>Lower Left</i>                                         |
| LR               | <i>Lower Right</i>                                        |
| M                | Máscara e circuito de nebulização                         |
| MESH             | <i>Vibrating mesh nebulizer</i>                           |
| NBZ              | Nebulização                                               |
| Nbz              | Nebulizador                                               |
| NJ               | Nebulizador de jato                                       |
| P                | Periférico                                                |
| PAV              | <i>Proportional Assist Ventilation</i>                    |
| PCV              | Ventilação por pressão controlada                         |
| PD               | Pulmão Direito                                            |
| PE               | Pulmão Esquerdo                                           |
| PFE              | Pico de Fluxo Expiratório                                 |
| PEP              | <i>Positive Expiratory Pressure</i>                       |
| PEEP             | <i>Positive End-Expiratory Pressure</i>                   |
| PEEPi            | <i>Intrinsic Positive End-Expiratory Pressure</i>         |
| PNT              | Pneumotacógrafo                                           |
| PS               | <i>Pressure Support</i>                                   |
| PSV              | <i>Pressure Support Ventilation</i>                       |
| ROI              | Região de Interesse                                       |
| RP               | Renata Pereira                                            |
| SpO <sub>2</sub> | Saturação Periférica de Oxigênio                          |
| TC               | Tomografia Computadorizada                                |
| TCLE             | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido                |
| Tc99m            | Tecnésio                                                  |
| Te               | Tempo Expiratório                                         |
| TIE              | Tomografia de Impedância Elétrica                         |
| Ti               | Tempo Inspiratório                                        |
| TREND            | <i>TRanslational EIT developmeNt stuDy</i>                |
| Ttot             | Tempo total                                               |
| STARD            | <i>Reporting of Diagnostic Accuracy Studies Statement</i> |

|                   |                                                       |
|-------------------|-------------------------------------------------------|
| SPECT             | Tomografia Computadorizada por emissão de fóton único |
| UFPE              | Universidade Federal de Pernambuco                    |
| UFRN              | Universidade Federal do Rio Grande do Norte           |
| UL                | <i>Upper Left</i>                                     |
| UR                | <i>Upper Right</i>                                    |
| UA                | Unidade Arbitrária                                    |
| USP               | Universidade de São Paulo                             |
| VAI               | Vias Aéreas Inferiores                                |
| VAS               | Vias Aéreas Superiores                                |
| VEF <sub>1</sub>  | Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo        |
| VM                | Volume Minuto                                         |
| VNI               | Ventilação Não Invasiva                               |
| VR                | Volume de Reserva                                     |
| V <sub>t</sub>    | Volume Corrente                                       |
| V <sub>tins</sub> | Volume Corrente Inspiratório                          |
| V <sub>texp</sub> | Volume Corrente Expiratório                           |
| VM                | Volume Minuto                                         |
| Z <sub>ins</sub>  | Impedância inspiratória                               |
| Z <sub>exp</sub>  | Impedância expiratória                                |
| ΔEELV             | variação do volume pulmonar expiratório final         |
| ΔZ                | Variação de impedância                                |
| ΔZROI             | Variação de impedância de cada ROI                    |

## SUMÁRIO

|                                                                              |           |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO.....</b>                                                     | <b>21</b> |
| 1.1 HIPÓTESES.....                                                           | 21        |
| 1.2 OBJETIVOS .....                                                          | 22        |
| <b>2 REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>                                           | <b>24</b> |
| 2.1 DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA .....                                 | 24        |
| 2.2 HIPERINSUFLAÇÃO PULMONAR E <i>PEEPI</i> .....                            | 25        |
| 2.3 TRATAMENTO DO PACIENTE DPOC .....                                        | 28        |
| 2.4 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO PULMONAR.....                                       | 34        |
| 2.4.1 Cintilografia Pulmonar - Quantificação da deposição de aerossol .....  | 34        |
| 2.4.2 Tomografia de Impedância Elétrica – Ventilação Pulmonar Regional ..... | 35        |
| <b>3 MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>                                            | <b>41</b> |
| 3.1 PRIMEIRA ETAPA DO ESTUDO.....                                            | 41        |
| 3.1.1 Aspectos Éticos .....                                                  | 41        |
| 3.1.2 Local e Delineamento dos Estudos .....                                 | 41        |
| 3.1.3 População/amostra do estudo .....                                      | 43        |
| 3.1.4 Critérios de Elegibilidade .....                                       | 43        |
| 3.1.5 Instrumentos de avaliação (Coleta de Dados / protocolo) .....          | 44        |
| 3.1.6 Análise estatística .....                                              | 52        |
| 3.2 SEGUNDA ETAPA DO ESTUDO.....                                             | 52        |
| 3.2.1 Aspectos Éticos .....                                                  | 52        |
| 3.2.2 Local e Delineamento dos Estudos .....                                 | 53        |
| 3.2.3 População/amostra do estudo .....                                      | 54        |
| 3.2.4 Critérios de Elegibilidade .....                                       | 54        |
| 3.2.5 Desfechos do estudo.....                                               | 55        |
| 3.2.6 Instrumentos de avaliação (Coleta de Dados / protocolo) .....          | 56        |
| 3.2.7 Análise e processamento dos dados.....                                 | 60        |
| 3.2.8 Análise Estatística .....                                              | 63        |
| <b>4 RESULTADOS .....</b>                                                    | <b>64</b> |
| <b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>                                           | <b>65</b> |
| <b>REFERÊNCIAS.....</b>                                                      | <b>66</b> |
| <b>APENDICE A – TCLE UFPE.....</b>                                           | <b>75</b> |
| <b>APENDICE B – TCLE UFRN.....</b>                                           | <b>77</b> |
| <b>APÊNDICE C – ARTIGO 1.....</b>                                            | <b>79</b> |

|                                                       |            |
|-------------------------------------------------------|------------|
| <b>APÊNDICE D – MATERIAL SUPLEMNTAR ARTIGO 1.....</b> | <b>104</b> |
| <b>APÊNDICE E – ARTIGO 2 .....</b>                    | <b>117</b> |
| <b>ANEXO A – APROVAÇÃO CEP .....</b>                  | <b>147</b> |
| <b>ANEXO B – APROVAÇÃO CEP .....</b>                  | <b>151</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

Esta Tese de Doutorado foi idealizada a partir de indagações e questionamentos sobre aplicabilidade da pressão positiva frente a pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, no intuito de otimizar a entrega de fármacos através de aerossóis. Sob a orientação das Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Armele Dornelas e Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Shirley Campos foi possível amadurecer tais questionamentos com a junção de duas linhas de pesquisas desenvolvidas pelo Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar do Departamento de Fisioterapia da UFPE: (i) “Aerossolterapia” e (ii) “Fisioterapia e Fisiologia Respiratória” com o objetivo de avaliar os efeitos de diferentes dispositivos de pressão positiva associados à aerossolterapia sob a deposição pulmonar e ventilação pulmonar regional.

Dentre os inúmeros desafios surgidos no decorrer da elaboração desta tese, surgiu a grande oportunidade de aprendizado e parceria com o Laboratório de Pneumologia LIM-09 da Universidade de São Paulo (USP), na qual possibilitou a realização de cada etapa deste trabalho de forma judiciosa e sistemática. Destaca-se nesse processo de colaboração, a realização do estudo validação da utilização da Tomografia de Impedância Elétrica (TIE) em respiração espontânea, o que, posteriormente, possibilitou a sua aplicação de forma válida e confiável na realização de um ensaio clínico, como método de avaliação e acompanhamento terapêutico da aerossolterapia por meio da TIE em pacientes com doença pulmonar crônica.

Dessa forma, de acordo com as normas vigentes do Programa de Pós-graduação *Strictu Sensu* em Biologia Aplicada À Saúde da UFPE para elaboração de tese, o presente exemplar apresenta os resultados desta tese obtidos através de dois artigos originais intitulados: (i) “ELECTRICAL IMPEDANCE TOMOGRAPHY IN SPONTANEOUS BREATHING: A VALIDATION STUDY” e (ii) “VNI OU EPAP – QUAL A MELHOR FORMA DE ASSOCIAR PRESSÃO POSITIVA À NEBULIZAÇÃO EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA?”, que serão submetidos ao periódico *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (Fator de impacto: 13,204; Qualis A1 para área Ciências Biológicas 1).

### 1.1 HIPÓTESES

A hipótese da primeira etapa deste trabalho é:

- (i) A TIE é um instrumento válido e acurado para medidas de ventilação pulmonar regional em indivíduos em respiração espontânea.

As hipóteses da segunda etapa desta tese são:

- (ii) A utilização da VNI associada à nebulização em pacientes com DPOC melhora a deposição de aerossol através aumento da ventilação pulmonar regional quando comparado válvula de EPAP associada à nebulização e a nebulização em respiração espontânea;
- (iii) A utilização de válvula de EPAP associada à nebulização em pacientes com DPOC melhora a deposição de aerossol através aumento da ventilação pulmonar regional quando comparado a nebulização em respiração espontânea;

## 1.2 OBJETIVOS

### Objetivo Geral

O objetivo geral da primeira etapa deste trabalho é:

- Estimar a validade, reprodutibilidade e confiabilidade das medidas de ventilação pulmonar regional e volumes pulmonares globais mesuradas pela tomografia de impedância elétrica através da correlação com a tomografia computadorizada e o pneumotacógrafo em indivíduos saudáveis em respiração espontânea.

O objetivo geral da segunda etapa deste trabalho é:

- Comparar os efeitos da utilização VNI associada à aerossolterapia, da válvula de EPAP associada à aerossolterapia e da nebulização em respiração espontânea através da Cintilografia Pulmonar e da Tomografia de Impedância Elétrica em pacientes com DPOC no período de intercrise.

### Objetivos Específicos

Os objetivos específicos da primeira etapa deste trabalho é:

- Avaliar a concordância das medidas de ventilação pulmonar regional simultaneamente avaliadas através da TIE, Tomografia Computadorizada e Pneumotacógrafo durante respiração espontânea;

- Correlacionar a variação de impedância elétrica com os valores de volume pulmonar obtido através da TC e valores de volume corrente obtidos através do Pneumotacógrafo;

- Avaliar a confiabilidade intra-examinador por meio de medidas repetidas e inter-examinadores por meio de medidas de dois examinadores diferentes das medidas de fluxo e volume pulmonares e das medidas de impedância elétrica;

Os objetivos específicos da segunda etapa deste trabalho é:

Na análise da Cintilografia Pulmonar:

- Avaliar e comparar a distribuição do radioaerossol pulmonar, extrapulmonar e no circuito de entrega de aerossol em pacientes com DPOC no período de intercrise;
- Avaliar e comparar a deposição do radioaerossol nas regiões de interesse central e periférica de ambos os pulmões em pacientes com DPOC no período de intercrise;
- Avaliar a índice de deposição do radioaerossol em pacientes com DPOC no período de intercrise.

Na Tomografia de Impedância Elétrica:

- Avaliar e comparar antes, durante e após cada intervenção a variação global e regional da impedância respiratória e aeração pulmonar regional;
- Avaliar antes, durante e após cada intervenção as variáveis do padrão respiratório (frequência respiratória, volume corrente, volume minuto, tempo inspiratório, tempo expiratório e tempo total);
- Avaliar e comparar antes, durante e após cada intervenção as variáveis clínicas (frequência cardíaca, saturação periférica de oxigênio e dispneia).

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

Diante do impacto social, econômico e previdenciário da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), são relevantes os estudos que visem a ampliação do conhecimento sobre métodos de avaliação das alterações respiratórias e adequação das técnicas terapêuticas e preventivas a fim de melhorar a qualidade de vida destes pacientes.

A administração de aerossol através da nebulização em pacientes com DPOC é uma tarefa de rotina e relativamente simples, mas quando associada a pressão positiva exige cuidados importantes para minimizar as perdas de aerossol no circuito, interfaces e vias aéreas superiores, e otimizar a deposição pulmonar de fármacos. É necessário avaliar novas estratégias de administração que possam superar e minimizar os efeitos de vazamentos de ar, do alto fluxo inspiratório e da assincronia ventilador-paciente, assim como os efeitos prejudiciais da utilização de altas pressões positivas sobre o sistema respiratório.

Ainda são escassos os ensaios clínicos controlados e randomizados reportados na literatura que apresentem evidência sobre o modo de aplicação e o nível de pressão positiva expiratória (PEP) relacionados ao melhor padrão de deposição pulmonar. O presente trabalho traz a inovação de analisar 2 diferentes dispositivos que fornece pressão positiva, válvula de pressão positiva expiratória em vias aéreas (EPAP) e a ventilação não invasiva (VNI), e suas repercussões sob a ventilação pulmonar regional e a deposição de radioaerossol, assim como a validação da utilização da tomografia de impedância elétrica (TIE) em indivíduos respirando espontaneamente. Outra inovação refere-se ao método de avaliação e acompanhamento terapêutico da aerossolterapia por meio da TIE.

Assim, este estudo aborda estes três aspectos: a validação – em que possibilita a validação e acurácia da TIE, permitindo utilizá-la durante a respiração espontânea de forma segura e precisa; a avaliação - utilizando ferramentas de avaliação pulmonar como a Cintilografia Pulmonar e a Tomografia de Impedância Elétrica; e a terapêutica – à medida que aborda o potencial de diferentes dispositivos de administração da ventilação não invasiva em promover melhor padrão de deposição de aerossol, cujas aplicabilidades efetivas neste grupo de pacientes ainda não foram estudadas.

### 2.1 DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) caracteriza-se pela limitação crônica ao fluxo aéreo pouco reversível, associada a uma série de alterações patológicas do pulmão, algumas com significativas repercussões extrapulmonares e importantes comorbidades (GOLD, 2018).

No âmbito mundial, constitui a quarta causa de mortalidade, precedida apenas do câncer, doenças cardiovasculares e doenças cerebrovasculares, e as estimativas indicam que em 2030 será a terceira principal causa de morte no mundo (ARAÚJO, 2016; GOLD, 2018). Esse aumento da mortalidade é incentivado principalmente pelo progressivo hábito de tabagismo, pela redução da mortalidade por outras causas comuns de óbito (por exemplo, doenças infecciosas) e pelo envelhecimento da população mundial com o aumento da expectativa de vida (GOLD, 2018).

A alta prevalência e elevado número de pacientes diagnosticados com DPOC reflete em elevados custos diretos com diagnóstico e tratamento conjunto e custos indiretos com as consequências da doença, abstenção no trabalho e mortalidade prematura (GOLD, 2018; SPIETH; GÜLDNER; DE ABREU, 2012). Segundo dados do DATASUS (2018), no ano de 2017, foram registrados 116.576 internações e 8.883 óbitos por DPOC, sendo 3.758 internações e 415 óbitos no estado de Pernambuco. Durante esse período, os gastos nacionais com diagnóstico e tratamento da doença foram de quase 90 milhões de reais (DATASUS, 2018).

Na DPOC, a limitação ao fluxo aéreo é causada por um processo inflamatório crônico que promove o estreitamento das pequenas vias aéreas, destruição do parênquima pulmonar e perda da retração elástica do pulmão, promovendo aumento de trabalho respiratório e déficit nas trocas gasosas (PERNG; CHEN, 2017).

Clinicamente, o paciente pode apresentar-se com dispneia progressiva e tosse crônica, com ou sem expectoração (SPIETH; GÜLDNER; DE ABREU, 2012). A doença cursa com períodos de piora clínica – as exacerbações - que produzem fraqueza muscular periférica, redução das atividades de vida diária, redução da qualidade de vida, maior necessidade de internação hospitalar e aumento da mortalidade (WEDZICHA; WILKINSON, 2006). Os pacientes DPOC com exacerbações frequentes durante o ano tendem a apresentar maior susceptibilidade às exacerbações nos anos seguintes (PERNG; CHEN, 2017).

## 2.2 HIPERINSUFLAÇÃO PULMONAR E PEEPI

A hiperinsuflação pulmonar (HP) é um quadro comumente observado nos pacientes com DPOC resultante do excesso de ar aprisionado nos pulmões. É causada por alterações dos fatores estáticos da mecânica pulmonar, como redução do recolhimento elástico, e/ou alterações dos fatores dinâmicos, pela limitação do fluxo aéreo (VARGA, 2015).

A condição de HP ocorre devido a um atraso do esvaziamento pulmonar associado à interrupção da expiração pelo próximo esforço inspiratório, não permitindo ao paciente atingir o volume de equilíbrio estático. Esse desequilíbrio progressivo leva a redução da capacidade

inspiratória (CI) e capacidade residual funcional (CRF) e um aumento do volume expiratório final, favorecendo, assim, ao aumento da pressão positiva expiratória final nas unidades alveolares - PEEP (*positive end-expiratory pressure*), designada de PEEP-intrínseca (PEEPi) ou auto-PEEP (TOBIN; LODATO, 1989; VARGA, 2015).

O fenômeno de auto-PEEP ou PEEPi foi primeiramente descrito por Bergman, em 1972 (BERGMAN, 1972), e Jonson *et al*, em 1975 (JONSON *et al.*, 1975). Os fatores que determinam seu desenvolvimento incluem aumento do volume corrente, aumento da resistência expiratória, encurtamento do tempo expiratório e aumento da complacência pulmonar (TOBIN; LODATO, 1989; VARGA, 2015).

Em pacientes com DPOC durante a exacerbação ou atividade física, a ventilação alveolar é preservada às custas de um aumento do trabalho respiratório, com aumento do volume corrente ou diminuição do tempo expiratório e, devido à essa alta demanda ventilatória associada à obstrução das vias aéreas, não ocorre o esvaziamento pulmonar ao volume de equilíbrio entre as respirações, ocasionando uma hiperinsuflação dinâmica (KRIEGER, 2009; LAGHI; GOYAL, 2012). Os efeitos adversos desse fenômeno incluem: trabalho dos músculos respiratórios em posição desfavorável em sua relação comprimento-tensão, diminuição da complacência do sistema respiratório, padrão respiratório costal superior utilizando a porção menos complacente do pulmão em sua relação pressão-volume (KRIEGER, 2009; LAGHI; GOYAL, 2012). Clinicamente, o paciente apresenta-se com dispneia progressiva, tornando insustentável a respiração espontânea por longos períodos de tempo, levando à exaustão ou insuficiência respiratória (VARGA, 2015).

Alguns estudos mostram que, além das repercussões pulmonares por aumento da dispneia e limitação da capacidade de atividade física, as restrições ventilatórias causadas pela hiperinsuflação podem resultar em repercussões extrapulmonares e desempenhar um relevante papel sobre a função cardiovascular de pacientes com DPOC, como: pobre resposta vascular, disfunção cardíaca, podendo evoluir com choque e parada cardíaca (BERLIN, 2014; TZANI *et al.*, 2011).

Durante a respiração espontânea, a hiperinsuflação dinâmica pode ser detectada por monitorização da variação do volume pulmonar no final da expiração usando dispositivos como: pletismografia de corpo inteiro (TANG *et al.*, 2016) e a pletismografia óptico-eletrônica (ALBUQUERQUE *et al.*, 2016b; CABRAL *et al.*, 2017). Porém, atualmente, a mensuração da medida exata de PEEPi durante a respiração espontânea não é um método muito confiável, devido a influência da musculatura inspiratória e expiratória no final da expiração; essa ação espontânea dos músculos respiratórios pode ser responsável por alterações nas medidas de

PEEPi, superestimando ou subestimando-as (LAGHI; GOYAL, 2012; LESSARD; LOFASO; BROCHARD, 1995).

Alguns estudos buscaram minimizar o efeito mecânico da atividade muscular expiratória e inspiratória afim de corrigir as medidas de PEEPi, utilizando sistemas de balão esofágico, balão gástrico, com monitorização da pressão transdiafragmática; porém, além de se tratar de um método invasivo de avaliação, limitando sua utilização na prática clínica, a medida pode ser afetada pela atividade da musculatura inspiratória, em especial a atividade diafragmática (LAGHI; GOYAL, 2012; ZAKYNTHINOS et al., 1997).

Para minimizar os esforços respiratórios consequentes da hiperinsuflação dinâmica nesses pacientes, uma PEEP externa pode ser aplicada às vias aéreas com o intuito de contrabalancear a PEEPi (CARAMEZ et al., 2005; LAGHI; GOYAL, 2012). O aparente paradoxo de que a utilização de uma PEEP externa não gera uma maior hiperinsuflação pode ser explicado pelo fato de que essa pressão positiva externa aplicada age facilitando abertura das vias aéreas, permitindo o fluxo de ar nas vias aéreas obstruídas e com aprisionamento de ar (CARAMEZ et al., 2005; LAGHI; GOYAL, 2012). Porém, nem todos os pacientes se beneficiam com a utilização de uma PEEP externa para tratamento da PEEPi, há aqueles que mesmo níveis moderados de PEEP externa podem ser prejudiciais, cuja resistência ao fluxo expiratório é maior que o normal durante a exalação. Nesses casos, a aplicação de uma PEEP externa acaba se tornando uma "contrapressão" adicional ao fluxo expiratório que - desde o início da expiração - já está em sobrecarga (CARAMEZ et al., 2005; LAGHI; GOYAL, 2012).

Estima-se que o nível de PEEP externa aplicada deve ser 80-85% do valor da PEEPi do sistema pulmonar, não devendo exceder a pressão crítica de fechamento das vias aéreas (ou o valor de PEEPi) para não exacerbar a hiperinsuflação, não alterar a hemodinâmica e/ou as trocas gasosas do paciente DPOC (LAGHI; GOYAL, 2012). Porém, há uma grande limitação da determinação desse valor em pacientes em respiração espontânea, pelos motivos acima explicados: dificuldade de determinar o nível de PEEPi com precisão durante a respiração espontânea, sem subestimar ou superestimar seus valores devido a influência da musculatura respiratória.

Dessa forma, ainda permanece a controvérsia de qual melhor nível de PEEP externa que deve ser adicionado para compensar o aprisionamento de ar na DPOC, sem, contraditoriamente, otimizar a hiperinsuflação dinâmica, favorecer áreas de hiperdistensão e suas consequências deletérias.

### 2.3 TRATAMENTO DO PACIENTE DPOC

O tratamento do paciente DPOC tem como objetivo a melhoria sintomática, que proporciona maior bem-estar e maior tolerância ao exercício, evitando a progressão da doença e as agudizações, e reduzindo sua mortalidade (ARAÚJO, 2016).

Dentro desse contexto, a terapêutica da doença consiste em intervenções farmacológicas, com o objetivo de reduzir os sintomas, frequência e gravidade das exacerbações; e intervenções não farmacológicas, destacando-se a utilização de ventilação não invasiva e a reabilitação pulmonar, promovendo melhora da qualidade de vida, aumento da capacidade de exercício e maior participação física e emocional nas atividades de vida diária (ARAÚJO, 2016; CRINER et al., 2015; GOLD, 2018; SPIETH; GÜLDNER; DE ABREU, 2012).

Dentre as formas de administração medicamentosa, a via inalatória é a terapia de preferência no tratamento dos sintomas em pacientes com DPOC, sendo rotineiramente instituída nos períodos de agudização, no tratamento de manutenção e na profilaxia da doença (DOLOVICH et al., 2005; LEXMOND; FORBES, 2016; WISE et al., 2016). A principal vantagem é a deposição dos fármacos diretamente no sítio de ação, o que seletiva o tratamento dos pulmões por atingir alta concentração da droga nas vias aéreas, reduz os efeitos adversos sistêmicos e as doses de drogas administradas, além de alterar a reologia do muco pela hidratação das secreções facilitando a depuração mucociliar e propicia o efeito imediato do fármaco (DOLOVICH et al., 2005; LEXMOND; FORBES, 2016).

Vários fatores podem influenciar na deposição dos aerossóis nas vias aéreas, como: o tamanho, a forma e o movimento das partículas geradas, o fluxo ventilatório e a expansão pulmonar durante a inalação, o tipo de nebulizador, a interface nebulizador-paciente, a anatomia da via aérea e a mecânica respiratória (DHAND, 2012; DOLOVICH et al., 2005; LEXMOND; FORBES, 2016).

Outro fator que pode favorecer a deposição do aerossol em áreas pulmonares mais periféricas é a associação da nebulização com a pressão positiva no final da expiração (PEEP ou PEP, *positive expiratory pressure*) (DHAND, 2012; ESQUINAS et al., 2013; MESQUITA et al., 2014). A terapia com pressão positiva quando associada à nebulização pode otimizar a deposição de broncodilatadores, favorecer a troca gasosa, reduzir a hiperinsuflação pulmonar, atuar no tratamento ou prevenção de atelectasias e promover remoção de secreção brônquica em pacientes hipersecretivos (ARI; RESTREPO, 2012; SORENSON; SHELEDY; AARC, 2003; STRICKLAND et al., 2013). Dentre as formas de aplicação de pressão positiva nas vias aéreas de forma não invasiva, a ventilação não invasiva (VNI) tem sido cada vez mais utilizada

no ambiente hospitalar, ambulatorial e em abordagens de tratamento domiciliar, e a pressão positiva nas vias aéreas (EPAP) ofertada através de um dispositivo com resistência de mola com pressão linear.

### **Ventilação não invasiva e aerossolterapia**

A VNI é definida como uma forma de suporte ventilatório aplicada sem necessidade de um tubo endotraqueal, sendo considerada de modo a incluir a pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP - *continuous positive airway pressure*); com ou sem pressão de suporte (PS – *pressure support*); sistemas controlados à pressão ou volume; ventilação proporcional assistida (PAV – *proportional assist ventilation*), entre outros (BARBAS VALENTE et al., 2007).

Segundo revisão sistemática publicada na Cochrane por Osadnik et al (2017), a VNI deve ser considerada como uma intervenção de primeira linha em conjunto com o tratamento habitual em todos os pacientes adequados para o tratamento de insuficiência respiratória secundária a uma exacerbação aguda de DPOC, como meio de diminuir complicações como: mortalidade, intubação endotraqueal e falha no tratamento (OSADNIK et al., 2017).

O modo ventilatório mais utilizado nos estudos e na prática clínica é o modo pressão de suporte e PEEP (PS + PEEP), também conhecido como Binível, pois utiliza um nível mais elevado de pressão inspiratória (IPAP, *inspiratory positive airway pressure*) e outro nível menor durante a fase expiratória (EPAP – *expiratory positive airway pressure*), e recentemente recebeu forte recomendação com alta grau de evidências no tratamento de pacientes com DPOC (ROCHWERG et al., 2017).

Segundo revisão realizada por Esquinas et al, 2013 (ESQUINAS et al., 2013) há uma necessidade em saber quais fatores podem interferir na eficácia dos broncodilatadores entregues em conjunto com a VNI. São poucos os estudos que orientam a respeito do uso adequado de aerossóis com VNI, e os que foram publicados são principalmente observacionais ou estudos não randomizados (ESQUINAS et al., 2013).

Ainda segundo Esquinas et al (2013), a utilização da VNI pode influenciar a deposição de partículas de aerossol, porém, existem ainda outros fatores coincidentes que também podem influenciar a distribuição de aerossóis, tais como: 1) mudanças na geometria das vias respiratórias (baixo calibre) causadas pela coexistência de auto-PEEP; 2) a geração de grandes e pesadas partículas que afetam a interface e depositam vias aéreas proximais; 3) um alto fluxo turbulento inspiratório do sistema de geração de pressão positiva selecionado (CPAP ou Ventilador mecânico com capacidade para VNI); 4) mudanças dinâmicas de padrão ventilatório [frequência respiratória / volume corrente (VT)] durante a VNI; 5) sistemas VNI-CPAP em

baixa temperatura ou com ar seco, o que reduz a geração de aerossóis; e 6) vazamentos na máscara (ESQUINAS et al., 2013).

Apesar da eficácia da utilização da VNI em pacientes com DPOC, seu uso concomitante com a aerossolterapia tem sido pouco explorado. São escassos os estudos *in vivo* que avaliam a utilização da VNI para otimização da deposição pulmonar de aerossol. A primeira abordagem encontrada na literatura, foi o estudo de (DOLOVICH et al., 1977) com a utilização da *Intermittent positive pressure breathing* (IPPB) em pacientes com bronquite crônica estável, com o objetivo de comparar a nebulização em respiração espontânea com a utilização da IPPB associada à nebulização. Os resultados deste estudo mostraram uma menor deposição pulmonar e maior impactação do radioaerossol na orofaringe e vias aéreas superiores quando a IPPB foi associada à aerossolterapia. A tabela 1 mostra a síntese dos resultados dos principais estudos envolvendo o uso de VNI para otimização da deposição pulmonar de radioaerossol.

**Tabela 1.** Principais estudos avaliando a deposição pulmonar de aerossol sob a utilização da ventilação não invasiva.

| Estudo                       | Tipo de estudo                        | Amostra                                                                                                                                                                         | Níveis de IPAP e EPAP                                                                                     | Principais desfechos                                                                                                                                           |
|------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (FAUROUX et al., 2000)       | Crossover                             | 18 – Fibrose Cística estável <ul style="list-style-type: none"> <li>• NJ</li> <li>• NJ + PSV</li> </ul>                                                                         | PS = 8 a 10 cmH <sub>2</sub> O                                                                            | Aumento da deposição pulmonar com a PS.                                                                                                                        |
| (FRANÇA et al., 2006)        | Crossover                             | 13 - Saudáveis <ul style="list-style-type: none"> <li>• NJ</li> <li>• NJ + BIPAP</li> </ul>                                                                                     | IPAP=12 cmH <sub>2</sub> O<br>EPAP=5 cmH <sub>2</sub> O                                                   | Maior VC durante o BIPAP.<br>Menor deposição pulmonar com o BIPAP.                                                                                             |
| (GALINDO-FILHO et al., 2013) | Ensaio clínico controlado randomizado | 11 – Asmáticos em crise <ul style="list-style-type: none"> <li>• NJ (controle)</li> </ul> 10 – Asmático em crise <ul style="list-style-type: none"> <li>• NJ + BIPAP</li> </ul> | IPAP=12 cmH <sub>2</sub> O<br>EPAP=5 cmH <sub>2</sub> O                                                   | Aumento do VEF <sub>1</sub> , CVF, PFE e CI com o BIPAP.<br>Redução da FR e do VM com o BIPAP.<br>Igual taxa de deposição do radioaerossol em ambos os grupos. |
| (MACCARI et al., 2014)       | Crossover                             | 13 – Saudáveis <ul style="list-style-type: none"> <li>• NJ</li> <li>• BIPAP</li> <li>• CPAP</li> </ul>                                                                          | IPAP=10 cmH <sub>2</sub> O<br>EPAP=5 cmH <sub>2</sub> O (grupo BiPAP)<br><br>CPAP = 10 cmH <sub>2</sub> O | Igual deposição pulmonar entre as intervenções.                                                                                                                |

NJ – Nebulizador de jato; PS – pressure support; PSV - pressure support ventilation; BiPAP – Bi-level positive airway pressure; IPAP – Inspiratory positive airway pressure; EPAP – Expiratory positive airway pressure; VC – volume corrente; PFE – Pico de fluxo expiratório; VEF<sub>1</sub> – Volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF – Capacidade vital forçada; CI – Capacidade inspiratória; FR – Frequência respiratória; VM – Volume minuto.

Fonte: O autor (2018).

Alguns estudos mostram outros desfechos da utilização do uso da VNI associada à nebulização, sem ênfase na deposição pulmonar de aerossol, como o estudo de Pollack et al (1995) que realizaram associação da nebulização à VNI comparada a realização de apenas nebulização em pacientes asmáticos em crise. Os pacientes submetidos à nebulização associada à VNI apresentaram aumento significativo do pico de fluxo expiratório (PFE) em relação aos pacientes que só realizaram nebulização (POLLACK; FLEISCH; DOWSEY, 1995).

Brandão et al (2009), em estudo realizado no setor de emergência com pacientes asmáticos em crise, observaram os efeitos de dois níveis de EPAP da VNI binível associada à nebulização utilizando 3 grupos de intervenção em seu protocolo: grupo controle (nebulização), grupo 1 (nebulização + BIPAP, IPAP = 15 cmH<sub>2</sub>O e EPAP = 5 cmH<sub>2</sub>O) e grupo 2 (nebulização + BIPAP, IPAP = 15 cmH<sub>2</sub>O e EPAP = 10 cmH<sub>2</sub>O). Os resultados deste estudo mostraram aumento significativo da função pulmonar, com melhora do VEF1, CVF e PFE, nos grupos que utilizaram a VNI associada a nebulização, com melhora significativa para o grupo que utilizou maior nível de pressão positiva (EPAP = 10 cmH<sub>2</sub>O) (BRANDÃO et al., 2009).

Ainda, em dois estudos semelhantes, Paiva et al (2014 e 2012) verificou que a realização da nebulização associada à VNI (modo CPAP) em indivíduos saudáveis aumentou a depuração pulmonar de aerossol quando comparado com nebulização em respiração espontânea. Nestes estudos, observou-se que níveis mais altos de pressão positiva (CPAP de 20 cmH<sub>2</sub>O) resultou em uma depuração pulmonar substancial, com aumento afetivo da permeabilidade alveolar, quando comparado à níveis moderados (CPAP de 10 cmH<sub>2</sub>O) (PAIVA et al., 2012, 2014).

Além da escassez de estudos com esta abordagem, como observado na tabela 1 e nos estudos descritos acima, nenhum desses estudos foram realizados com pacientes com DPOC, o que mostra uma real necessidade de melhor elucidar os efeitos da VNI sob a deposição pulmonar de fármacos e seus efeitos em desfechos clínicos e importantes.

### **EPAP e aerossolterapia**

A utilização de um dispositivo com pressão positiva expiratória durante a respiração espontânea com a finalidade de tratar ou prevenir desordens pulmonares tem ocorrido desde o final da década de 1970, com o desenvolvimento do primeiro equipamento de EPAP comercial na Dinamarca. Inicialmente sua utilização tinha como objetivo otimizar a terapia de remoção de secreção em vias aéreas de pacientes hipersecretivos, reverter atelectasia e diminuir o risco de complicações pulmonares após cirurgia (FAGEVIK OLSÉN; LANNEFORS; WESTERDAHL, 2015).

A técnica recebeu o nome de *Mask-PEP* (máscara de pressão positiva expiratória) e atualmente corresponde ao EPAP, PEEP ou PEP em respiração espontânea. Para sua realização é necessária a utilização de um sistema composto por máscara facial (ou peça bucal), uma válvula unidirecional e um resistor expiratório (FAGEVIK OLSÉN; LANNEFORS; WESTERDAHL, 2015). Este último é responsável pela resistência ao fluxo expiratório, gerando um nível de PEEP, e comumente é aplicado através de uma válvula com resistência linear pressórica ajustável.

Apesar de vários estudos mostrarem sua utilização como alternativa na terapia de higiene brônquica (ALBUQUERQUE et al., 2016a; LAUBE et al., 2005; MORTENSEN et al., 1991; OLSÉNI et al., 1994; VAN HENGSTUM et al., 1988), efeito sobre a hiperinsuflação pulmonar (GASS et al., 2017; GOELZER et al., 2016; MONTEIRO et al., 2012), e prevenção e tratamento de complicações em pós cirúrgico (CAVALLI; NOHAMA, 2013; FERREIRA et al., 2010; HAEFFENER et al., 2008), são escassos os estudos que abordam a utilização do EPAP associado à aerossolterapia como forma de otimizar a deposição pulmonar de fármacos.

Em estudo com pacientes com fibrose cística, Laube et al (2005) avaliou o efeito da nebulização associada à EPAP (mantida entre 10 a 20 cmH<sub>2</sub>O) sob a deposição pulmonar de aerossol. Os resultados deste estudo mostraram que há uma menor deposição de aerossol quando utilizado a nebulização associada a EPAP, porém esta associação resulta em uma redistribuição proporcional de aerossol nas vias aéreas periféricas. Os autores destacam que a relevância clínica dessa distribuição provavelmente depende do tipo de medicamento administrado e da gravidade da doença (LAUBE et al., 2005).

Por outro lado, Alcoforado et al (2013), em um ensaio clínico controlado e randomizado, avaliou a deposição pulmonar de aerossol e a função pulmonar de pacientes asmáticos intercrise. Nestes pacientes foram realizadas intervenções distintas divididas em 4 grupos: nebulização com oxigênio; nebulização com heliox (mistura de gases oxigênio e hélio), nebulização com oxigênio associada a EPAP e nebulização com heliox associada à EPAP. Os resultados mostraram que a deposição pulmonar de aerossol foi maior nos grupos com EPAP (10cmH<sub>2</sub>O) independente do gás utilizado, e que uma melhora da função pulmonar foi significativa apenas no grupo heliox com EPAP quando comparado aos grupos sem EPAP (ALCOFORADO et al., 2013).

Diante das lacunas existentes na literatura quanto a utilização da pressão positiva associada a aerossolterapia e da ausência de estudos com pacientes com DPOC neste contexto, observa-se uma necessidade de esclarecimento quanto ao uso deste tipo de dispositivos na

otimização de entrega de fármacos no tratamento de pacientes com obstrução brônquica crônica.

## 2.4 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO PULMONAR

### 2.4.1 Cintilografia Pulmonar - Quantificação da deposição de aerossol

Atualmente, existem quatro tipos de técnicas que podem ser utilizados para a avaliação da deposição pulmonar de partículas inaladas. A primeira engloba sistemas *in vitro* que categorizam a variação dos tamanhos de partículas em uma nuvem de aerossol, e que poderia ser preditivo de um provável padrão de deposição pulmonar total e regional. Os outros três tentam medir deposição pulmonar *in vivo*, direta ou indiretamente, e compreendem: 1) métodos de ensaio direto de concentração de droga no tecido pulmonar, 2) estudos farmacocinéticos clássicos e 3) métodos de imagem pulmonar (BERRIDGE; LEE, 2001; BIDDISCOMBE et al., 2011; SNELL; GANDERTON, 1999).

Dentre as técnicas de avaliação da deposição pulmonar por imagens, temos a cintilografia gama, com imagens bidimensionais (2-D), e as técnicas de Tomografia Computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e tomografia por emissão de pósitrons (PET), ambas com imagens tridimensionais (3-D) e dados mais detalhados sobre a deposição de radioaerossol (BONDESSON et al., 2003; SNELL; GANDERTON, 1999).

Apesar das vantagens da SPECT e PET em fornecerem imagens com construção em três dimensões, com potencial em maiores detalhamentos sobre a deposição e possibilidade de avaliações funcionais, suas desvantagens residem no fato de que empregam maiores doses de radiação (até 20 vezes mais radiação do que para imagens planas), tempo maior de avaliação, estão bem menos validadas que a cintilografia planar e oferecem um custo elevado para a sua realização (BIDDISCOMBE et al., 2011; BONDESSON et al., 2003; NEWMAN et al., 2012; SNELL; GANDERTON, 1999).

A cintilografia gama planar (2-D) é um método convencional proposto para estimar a quantidade total de medicamento em aerossol que chega aos pulmões, através da deposição pulmonar de radioaerossol, e a quantidade de droga absorvida, através da análise da depuração mucociliar (CARDOSO et al., 2016; FRANÇA et al., 2006; GALINDO-FILHO et al., 2015; MESQUITA et al., 2014; NEWMAN et al., 2012; PAIVA et al., 2012; SNELL; GANDERTON,

1999). Trata-se de uma técnica de aquisição de imagens planares, que reflete o padrão de deposição inicial do aerossol, podendo medir a deposição pulmonar regional e total, assim como deposição em região orofaríngea, estômago, traqueia/esôfago e do circuito de inalação do radiofármaco, desde que o processo de radiomarcção seja devidamente validado e que sejam feitas as correções adequadas para a atenuação de raios gama pelos tecidos do corpo (BIDDISCOMBE et al., 2011; BONDESSON et al., 2003; LEE et al., 2001; SNELL; GANDERTON, 1999).

Uma estimativa da deposição pulmonar regional pode ser feita através do desenho de "regiões de interesse" (ROI) na imagem cintilográfica, porém a precisão desta medida é limitada pela natureza bidimensional (2-D) da maioria imagens, o que significa que há uma sobreposição de estruturas de interesse (alvéolos, pequenas e grandes vias aéreas), que é mais marcada centralmente. A região pulmonar pode ser dividida em região central, periférica e, em alguns casos, intermediária, e a partir dessas contagens por regiões, pode ser calculado o índice de penetração de radioaerossol, como a razão entre as contagens na região periférica e central (BIDDISCOMBE et al., 2011; LEE et al., 2001; NEWMAN et al., 2012; SNELL; GANDERTON, 1999).

Dessa forma, a cintilografia gama planar é uma ferramenta valiosa para avaliar deposição pulmonar total e regional como forma de quantificação de deposição de medicamento. É necessário um controle cuidadoso sobre validação de radiomarcção, geração de imagens, correção da atenuação e interpretação dos resultados.

#### **2.4.2 Tomografia de Impedância Elétrica – Ventilação Pulmonar Regional**

A Tomografia de Impedância Elétrica (TIE) é caracterizada pela utilização de correntes elétricas de baixa amperagem, conduzida através de uma cinta de eletrodos disposta ao redor do tórax para sondar a distribuição de condutividade dentro do corpo a partir de medições de tensão em sua superfície. Atualmente, é uma importante ferramenta de imagem funcional na área biomédica e seu desenvolvimento vem sendo conduzido pela necessidade clínica e científica de monitoramento da ventilação e perfusão pulmonar à beira do leito, em tempo real, de forma contínua e dinâmica (ADLER et al., 2012; FRERICHS et al., 2017).

A utilização da TIE é relativamente simples e sua relevância reside no fato de ser uma avaliação não-invasiva, não-ionizante e de apresentar informações difíceis de serem obtidas por outras tecnologias em tempo real e sem interrupções durante longos períodos de avaliação,

quase sem apresentar efeitos colaterais ao paciente (ADLER et al., 2012; FRERICHS et al., 2017).

Segundo recente consenso para utilização da TIE, elaborado pelo grupo TREND (*TRanslational EIT developmeNt stuDy*) (FRERICHS et al., 2017), seu uso clínico em pacientes adultos é promissor em 3 diferentes abordagens: 1) monitorização da ventilação mecânica; 2) monitorização da atividade cardíaca e perfusão pulmonar e 3) teste de função pulmonar. Porém, alguns estudos tem direcionado sua utilização para monitorização da ventilação pulmonar também em indivíduos em respiração espontânea (BECHER et al., 2016; BICKENBACH et al., 2017; BIERING et al., 2011; CARUANA et al., 2015; ERICSSON; TESSELAAR; SJÖBERG, 2016; KRUEGER-ZIOLEK et al., 2017; MOSING et al., 2017; NGO et al., 2017; WETTSTEIN; RADLINGER; RIEDEL, 2014).

### **TIE e processo de validação**

O processo de validação e aplicabilidade da TIE na avaliação da ventilação pulmonar teve início em 1987, em um estudo com seres humanos durante a respiração espontânea, o qual apontou uma relação linear entre a impedância e as alterações de volumes pulmonares (HAHN et al., 1995).

Atualmente, a validade e reprodutibilidade das medidas da TIE são derivadas de vários estudos experimentais e clínicos comparando a TIE com técnicas de referência, como é o caso da Tomografia Computadorizada (TC). A maioria dos estudos trazem, de acordo com o processo de evolução e desenvolvimento da TIE, resultados que corroboram e fortalecem a aplicabilidade da técnica para avaliação da ventilação pulmonar regional em diferentes situações.

Em 2002, Frerichs et al foram um dos primeiros a avaliar porcos em ventilação mecânica com o objetivo de validar a capacidade da TIE de detectar variações locais no conteúdo de ar nos pulmões, resultantes das diferentes configurações do ventilador mecânico, e comparar tais variações com os achados da tomografia computadorizada por feixe de elétrons (EBCT). As avaliações da TIE e EBCT foram realizadas em condições idênticas, porém não simultâneas. Os resultados deste estudo mostraram boa correlação entre as medidas nas regiões ventral, média e dorsal, apontando a TIE como um método adequado e não invasivo de detectar mudanças regionais de conteúdo de ar (FRERICHS et al., 2002).

Em 2003, Hinz et al realizaram um estudo experimental comparando a TIE com a cintilografia de ventilação (SPECT), sendo ambas realizadas simultaneamente. O estudo foi realizado com porcos com lesão pulmonar induzida e em ventilação mecânica, randomizados

para três modos ventilatórios: ventilação por pressão controlada (PCV), ventilação por liberação de pressão nas vias aéreas (APRV) e ventilação no modo CPAP, este último também denominado no estudo de “respiração espontânea”. Nos resultados do estudo foram observados boa correlação entre a distribuição da ventilação pulmonar avaliada através da TIE e do SPECT, sem diferenças se em ventilação controlada ou ‘respiração espontânea’ e sem diferenças se a gravidade da lesão pulmonar era a nível global ou regional. Observaram ainda uma pequena subestimação da TIE em áreas mal ventiladas e uma pequena superestimação em áreas bem ventiladas, porém as diferenças não superaram valores  $> 10\%$  (HINZ et al., 2003).

A partir de então, outros estudos experimentais foram realizados no intuito de validar ou reproduzir os achados e medidas da TIE em ventilação mecânica, comparando-a com CT (ELKE et al., 2013; WRIGGE et al., 2008), tomografia por emissão de pósitrons (PET) (RICHARD et al., 2009) e *vibration response imaging* (VRI) (SHI et al., 2014).

O primeiro estudo com o objetivo de validar medidas de distribuição da ventilação avaliadas através da TIE em comparação com a TC dinâmica com seres humanos foi o de Victorino et al (2004). Foram avaliados pacientes críticos em ventilação mecânica controlada, os quais foram submetidos à avaliação da TIE e da TC em condições idênticas, porém não simultâneas. Os resultados mostraram melhor concordância na detecção da distribuição da ventilação direita-esquerda que na ventilação anterior-posterior, mas todas as concordâncias foram consideradas dentro de limites aceitáveis. Observaram ainda que a TIE superestimou um pouco a distribuição da ventilação ao longo do eixo gravitacional. Os autores concluíram que a TIE foi capaz de avaliar com segurança as mudanças na distribuição da ventilação pulmonar em pacientes durante a ventilação mecânica (VICTORINO et al., 2004).

Ainda em estudos com seres humanos, é importante mencionar dois estudos comparando a TIE à espirometria, um realizado com pacientes em ventilação mecânica (GRIVANS et al., 2011), no qual mostra a possibilidade do uso da TIE para avaliação da variação do volume pulmonar expiratório final ( $\Delta EELV$ ). Já o outro, estudo de Coulombe et al (2005), comparou TIE e a espirometria em indivíduos saudáveis em respiração espontânea com o objetivo de desenvolver e reproduzir uma escala volumétrica que substituísse a escala de unidades arbitrárias (UA) usualmente utilizadas na TIE. O intuito era desenvolver um método para facilitar a comparação das medidas da TIE com outros instrumentos e melhorar interpretação clínica; entretanto, os próprios autores apresentaram limitações metodológicas, deixando evidente a necessidade de outros estudos para melhorar a precisão do modelo estabelecido (COULOMBE et al., 2005).

A reprodutibilidade das medidas de ventilação pulmonar regional durante a respiração tranquila e em manobras de expiração profunda foi estudada por Reifferscheid et al (2011). Neste estudo, foi avaliada a reprodutibilidade das medidas de dois dias distintos com indivíduos saudáveis respirando espontaneamente em três diferentes posturas. Os resultados deste estudo indicaram que, se as medidas da TIE forem obtidas a partir de um mesmo plano torácico em ocasiões distintas, os achados regionais de ventilação são reprodutíveis (REIFFERSCHIED et al., 2011).

Em todos esses estudos, os resultados apresentados apontam a TIE como instrumento apropriado na avaliação da ventilação pulmonar regional em respiração espontânea. Porém, em estudo recente, Radke et al (2016) (RADKE et al., 2016) realizaram comparação direta das medidas TIE e TC de pacientes respirando espontaneamente e seus resultados mostraram fraca correlação entre as distribuições de volume pulmonar. Esse resultado, divergente dos anteriores estudos de validação, pode ter sido influenciado por uma série de limitações metodológicas apontadas por seus autores, tais como: realização da TC/TIE não simultânea com difícil alinhamento das imagens, dificuldades na definição das áreas de interesse do pulmão e diferentes espessuras das faixas de análise do pulmão na comparação TC/TIE (RADKE et al., 2016).

Dessa forma, observa-se uma real necessidade de validação da utilização da TIE em respiração espontânea, devido ao número crescente de estudos utilizando a TIE em respiração espontânea e à escassez de estudos que assegurem a TIE como instrumento confiável e seguro na avaliação da distribuição da ventilação pulmonar regional em respiração espontânea.

### **TIE em respiração espontânea**

Apesar de seu desenvolvimento e apresentação inicial ter sido como uma ferramenta para orientar na tomada de decisão clínica de pacientes em ventilação mecânica, um número crescente de estudos em indivíduos realizando ciclos de respiração espontânea, com ou sem suporte ventilatório (BECHER et al., 2016; BICKENBACH et al., 2017; BIERING et al., 2011; CARUANA et al., 2015; ERICSSON; TESSELAAR; SJÖBERG, 2016; KRUEGER-ZIOLEK et al., 2017; MOSING et al., 2017; NGO et al., 2017; WETTSTEIN; RADLINGER; RIEDEL, 2014), vem apontando para uma nova aplicabilidade e ampliação do uso da TIE em diferentes condições clínicas e intervenções no sistema respiratório.

A maioria dos estudos que utiliza a TIE em respiração espontânea avalia as repercussões de diferentes posições corporais sob a ventilação pulmonar regional em: indivíduos adultos saudáveis (ERICSSON; TESSELAAR; SJÖBERG, 2016; REIFFERSCHIED et al., 2011), jovens e idosos saudáveis (FRERICHS et al., 2004), adultos saudáveis com restrição de

movimento de caixa torácica (PULLETZ et al., 2010), adultos saudáveis sob influência de diferentes níveis de gravidade (HAHN et al., 2013), adultos saudáveis sob diferentes níveis de pressão positiva expiratória (RIEDEL; RICHARDS; SCHIBLER, 2005), neonatos (FRERICHS et al., 2003), crianças (HEINRICH et al., 2006), e pacientes com fibrose cística submetidos à intervenção de fisioterapia respiratória com pressão positiva (WETTSTEIN; RADLINGER; RIEDEL, 2014).

Há ainda estudos que abordam a monitorização do paciente em ventilação mecânica, porém estes realizando ciclos ventilatórios espontâneos, destacando-se aqueles com avaliação da ventilação pulmonar durante o processo de desmame da ventilação mecânica em pacientes na unidade de terapia intensiva (BECHER et al., 2014; BICKENBACH et al., 2017; FRERICHS et al., 1999; HSU et al., 2017; ZHAO et al., 2017).

Dentro da aplicabilidade clínica em testes de função pulmonar, é possível destacar três relevantes estudos, ainda com a utilização da TIE em respiração espontânea, aplicados à indivíduos saudáveis e à pacientes com DPOC e asma (FRERICHS et al., 2016a; VOGT et al., 2012, 2016a). Em 2012, Vogt et al, avaliaram a heterogeneidade espacial e temporal da ventilação pulmonar durante teste de função pulmonar em voluntários jovens e idosos saudáveis, e pacientes com DPOC. Os resultados obtidos mostraram que a TIE foi capaz de avaliar a distribuição espacial e temporal de diferentes volumes pulmonares regionais durante a respiração tranquila e manobras de capacidade pulmonar forçadas com diferenças significantes em pacientes com DPOC e relacionadas a idade.

Posteriormente, em 2016, Vogt et al (2016) avaliaram o efeito de broncodilatador sob o teste de função pulmonar através da TIE em pacientes com DPOC. O objetivo foi observar a resposta regional, em 5, 10 e 20 minutos após a inalação de broncodilatador, das mudanças espaciais e temporais da ventilação pulmonar derivada do teste de função pulmonar em comparação com condições basais. Os resultados mostram efeitos regionais da ação do broncodilatador em diferentes intervalos de tempo, tanto durante as manobras de expiração forçada quanto durante os ciclos de respiração tranquila. Concluindo, assim, que a TIE pôde fornecer informações diagnósticas e prognósticas do sistema respiratório derivadas do teste de reversibilidade brônquica (VOGT et al., 2016b).

Ainda em 2016, Frerichs et al. (2016), semelhante ao estudo anterior, avaliaram o efeito broncodilatador sob o teste de reversibilidade em pacientes asmáticos e indivíduos saudáveis através da TIE. As medidas de função pulmonar regional foram similares em indivíduos saudáveis e heterogênea entre os asmáticos, com uma melhora da distribuição espacial e temporal da ventilação regional nos pacientes asmáticos após a administração do

broncodilatador. Os resultados permitiram concluir que a TIE foi capaz de avaliar a reversibilidade brônquica durante teste de função pulmonar, assim como alterações decorrentes da doença pulmonar, diferenciando pacientes asmáticos e indivíduos saudáveis (FRERICHS et al., 2016b).

Dessa forma, além do uso já reconhecido da TIE no monitoramento de pacientes críticos em ventilação mecânica, tais estudos mostram que a TIE é uma potencial ferramenta capaz monitorizar indivíduos saudáveis e pacientes com doenças pulmonares em respiração espontânea, com o intuito de fornecer novas informações somadas às informações geradas pelos métodos convencionais.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 PRIMEIRA ETAPA DO ESTUDO

##### 3.1.1 Aspectos Éticos

O estudo atendeu aos termos preconizados pelo Conselho Nacional de Saúde (Resolução nº 466/2012) para pesquisa com seres humanos e foi aceita pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPE sob o parecer nº 116.596– Anexo I. A etapa de validação foi aceita pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) sob o parecer nº 1.953.825 – Anexo II.

Todos os voluntários foram devidamente informados sobre os objetivos, os métodos, os riscos e os benefícios do estudo e participaram voluntariamente de acordo com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (APÊNDICE A e B).

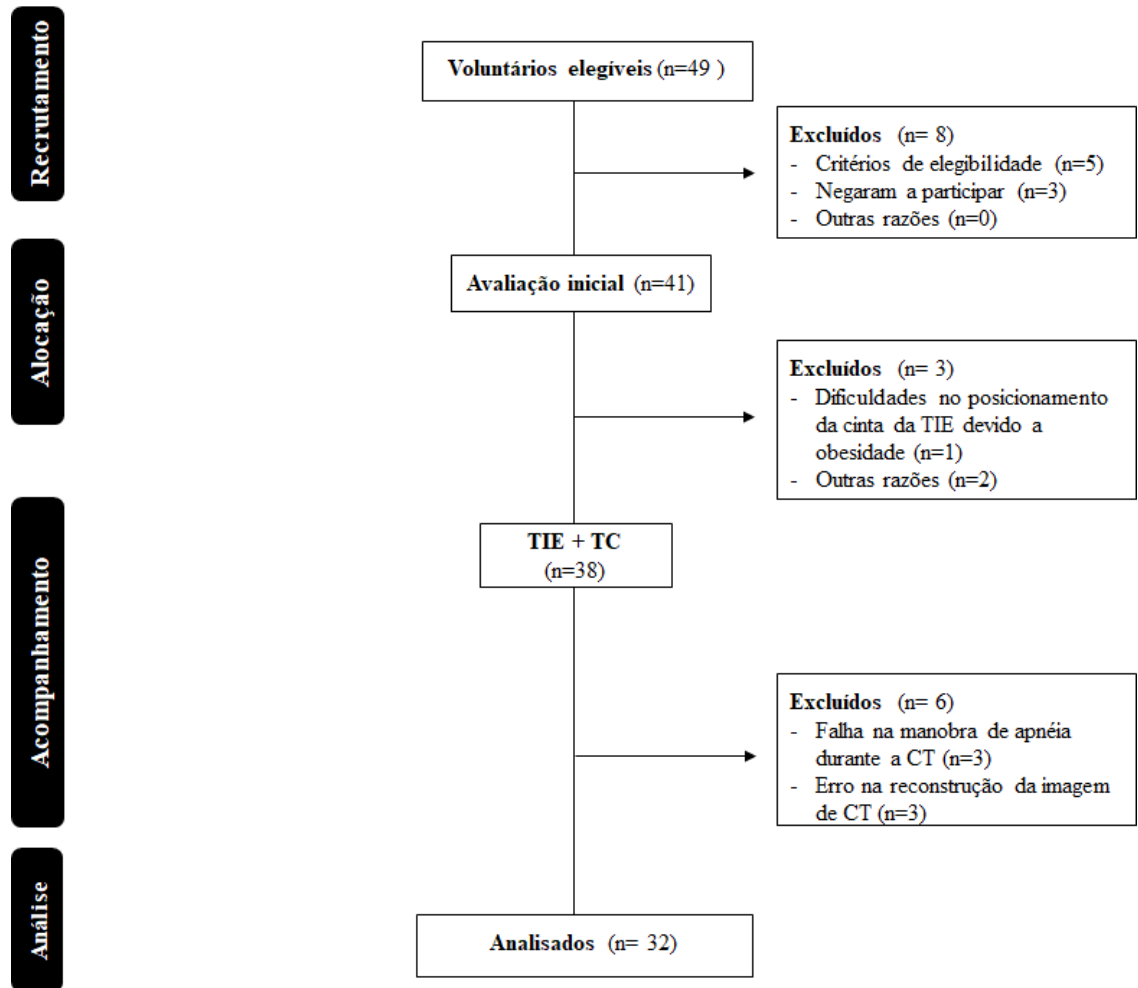
##### 3.1.2 Local e Delineamento dos Estudos

A coleta de dados foi realizada na Universidade Federal de Pernambuco em dois locais: Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar do Departamento de Fisioterapia e Setor de Radiologia (Diag-Imagem) do Hospital das Clínicas da UFPE.

O período de realização desta etapa da pesquisa foi de janeiro de 2016 a abril de 2017, sendo composta por dois estudos:

**Estudo de Validação:** estudo de validação de medidas do tipo transversal, que avaliou a concordância entre a TIE e a TC (padrão ouro) para quantificar a distribuição da ventilação pulmonar em diferentes regiões de interesse (ventral e pulmão direito) em voluntários saudáveis em respiração espontânea (Figura 1).

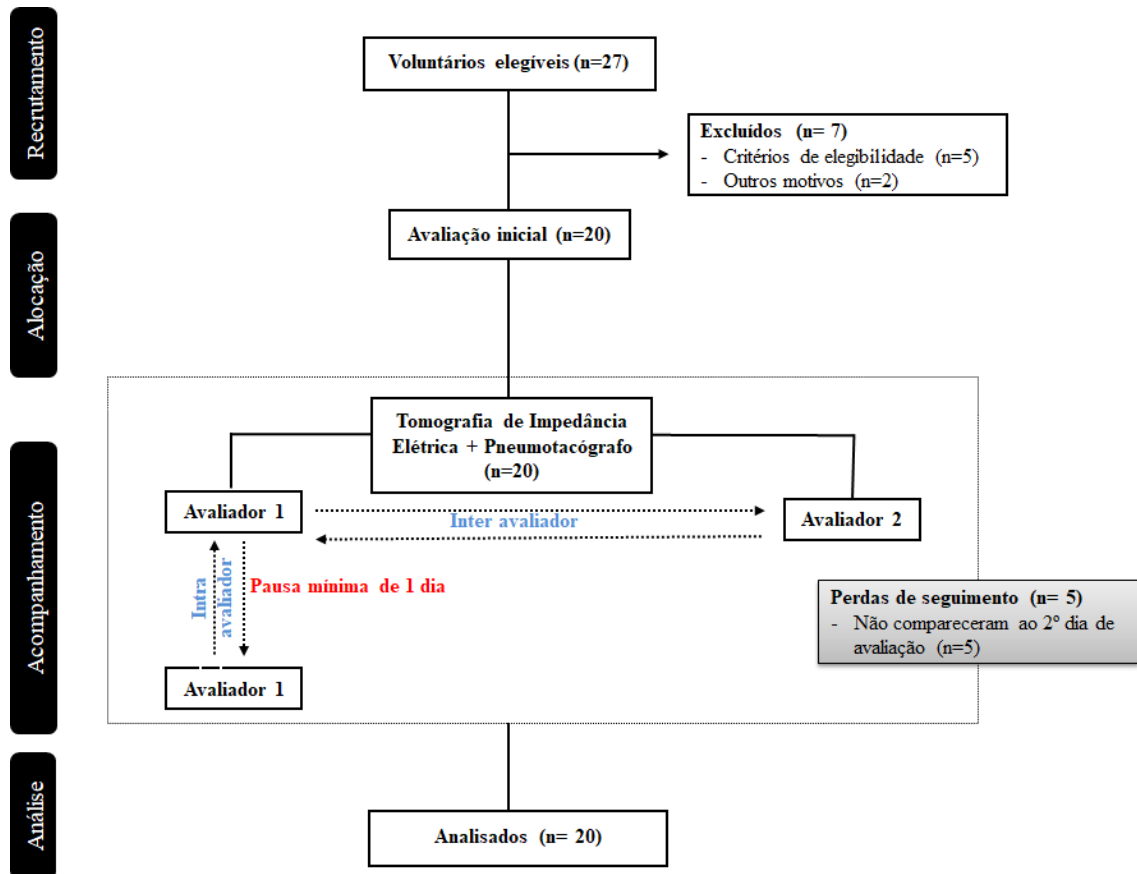
**Figura 1** - Fluxograma de seleção e acompanhamento dos voluntários do Estudo de Validação – baseado no STARD (BOSSUYT et al., 2015).



Fonte: O autor (2018).

**Estudo Confiabilidade e Reprodutibilidade:** estudo de confiabilidade e reprodutibilidade intra e inter-examinador do tipo transversal, que avaliou a variabilidade de medidas de ventilação pulmonar regional e volumes pulmonares através da TIE em voluntários saudáveis em respiração espontânea (Figura 2).

**Figura 2** - Fluxograma de seleção e acompanhamento dos voluntários do Estudo de Confiabilidade – baseado no STARD (BOSSUYT et al., 2015).



Fonte: O autor (2018).

### 3.1.3 População/amostra do estudo

A população foi composta por homens e mulheres com idade entre 18 e 60 anos, não fumantes e na ausência sinais ou sintomas de doença pulmonar.

A amostra foi selecionada por conveniência, através de convites realizados à voluntários da comunidade.

### 3.1.4 Critérios de Elegibilidade

#### *Critérios de inclusão*

Foram incluídos voluntários de ambos os sexos, idade entre 18 e 60 anos, não fumantes, sem doenças pulmonares e/ou sem apresentarem sinais ou sintomas de doença pulmonar.

#### *Critérios de exclusão*

Foram excluídos da pesquisa aqueles indivíduos que apresentaram incapacidade de compreensão dos comandos verbais na avaliação, ser incapaz de realizar e/ou manter as posições corporais propostas pelo avaliador, ser portador de doença osteoarticular ou neuromuscular que influencie a mecânica respiratória, gestantes, presença de marcapasso ou

prótese metálica em tórax, pacientes pós cirurgia torácica, instabilidade hemodinâmica definida como frequência cardíaca maior que 150 bpm, ou pressão sistólica menor que 90 mmHg; hipertensão (pressão arterial > 149/89 mmHg) ou hipotensão (pressão arterial < 90/60 mmHg) no momento da coleta; e qualquer outra contraindicação para realização da TIE e TC.

### **3.1.5 Instrumentos de avaliação (Coleta de Dados / protocolo)**

Os instrumentos de avaliação foram divididos didaticamente em três momentos distintos: 1) Anamnese e avaliação antropométrica; 2) Avaliação da função pulmonar e 3) Avaliação da ventilação pulmonar regional.

#### *Anamnese e avaliação antropométrica*

Inicialmente, os voluntários foram submetidos a uma avaliação clínica que constou de anamnese (sexo, idade, triagem de comorbidades, histórico de cirurgias prévias e contraindicações à realização dos exames) e avaliação antropométrica: peso e altura, através da balança digital com antropômetro flexível (Welmy W300, São Paulo, Brasil) e índice de massa corpórea (IMC), que foi calculado dividindo-se o peso corporal pela altura elevada ao quadrado ( $\text{Kg/m}^2$ ).

Para o estudo de validação, foi realizada ainda avaliações do IMC utilizando a balança de bioimpedância segmentar direta de multi-frequência (Balança R20, InBody, EUA) e medidas da circunferência do tórax, corresponde à maior medida do tórax na altura da linha mamilar, utilizando uma fita métrica flexível, de 2 metros de comprimento.

#### *Avaliação da Função Respiratória*

A função respiratória foi avaliada através dos testes de espirometria, seguindo o mesmo protocolo em ambos os estudos desta etapa.

A espirometria foi realizada através do espirômetro Micro Medical Microloop MK8 (Kent, Inglaterra), com os voluntários na posição sentada, pés apoiados no chão, coluna ereta, sem apoios para os membros superiores e usando boquilha e clipe nasal. Foram realizadas pelo menos três manobras de capacidade vital forçada (CVF) de acordo com os critérios de reprodutibilidade e aceitabilidade da *American Thoracic Society-ATS* (MILLER, 2005) e as diretrizes para teste da função pulmonar (PEREIRA, 2002), em que foi considerada a variação de 0,2 L entre os testes e a média das três medidas realizadas (MOORE, 2012). Foram mensurados: volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $\text{VEF}_1$ ), capacidade vital forçada (CVF) e a relação do volume expiratório forçado no primeiro segundo pela capacidade vital

forçada (VEF<sub>1</sub>/CVF). Os valores espirométricos foram expressos como média e porcentagem do valor predito normal para a população brasileira (DUARTE; PEREIRA; RODRIGUES, 2007).

#### *Avaliação da Ventilação Pulmonar*

A avaliação da ventilação pulmonar está caracterizada a seguir de acordo com cada estudo realizado:

##### **a) Estudo de Validação TIE vs TC**

Após avaliação inicial, os voluntários foram submetidos à avaliação através da tomografia de impedância elétrica (TIE) e da Tomografia Computadorizada (TC), realizada de forma concomitante.

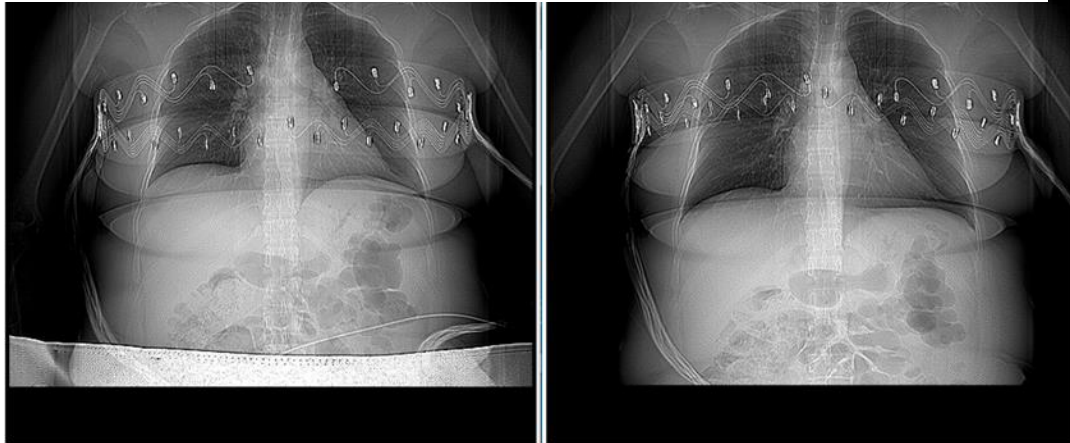
As imagens da TIE foram adquiridas usando a tomografia de impedância ENLIGHT® 1800 (Timpel S.A., São Paulo, Brasil), utilizando uma cinta com 32 elétrodos em torno do tórax do voluntário fixada na altura entre o 4º e 5º espaço intercostal (linha paraesternal) (KARSTEN et al., 2015) e um eletrodo de referência foi colocado sobre a pele na região óssea supra-acromial.. O tamanho da cinta utilizada era determinado pela hemiperímetro do tórax de cada voluntário, seguindo as especificações do fabricante. As cintas eram envoltas por material descartável com gel condutor para aderência dos eletrodos e a pele da região de colocação da cinta era limpa com uma gaze embebida de álcool 70%, para evitar descolamento da cinta durante a realização do procedimento.

Após a colocação da cinta, os voluntários foram encaminhados para sala da TC. Foi utilizado um Tomógrafo Computadorizado Multislice de 128 canais (Aquilion CXL, Toshiba, Japão). Para cada voluntário foi definida uma FOV (*field of view*) que enquadrava todo o parênquima pulmonar após aquisição de duas imagens radiográficas (*scout* TC) em incidência anteroposterior e sagital durante uma inspiração profunda. A cinta da TIE era reposicionada quando as imagens radiográficas mostravam um mau posicionamento da cinta (cinta na altura das cúpulas diafragmática, cinta inclinada), de acordo com a necessidades de ajustes (Figura 3)

A gravação das imagens da TIE era iniciada 5 minutos antes da realização das TC, e continuava de forma ininterrupta até o final da realização de todo o exame. Foram obtidas duas séries de TC helicoidais de baixa dose (*thickness* = 1 mm; *current* = 184 mA; *potential* = 120

kV; *pitch* = 1 mm), não consecutivas: 1ª) em apneia inspiratória; e 2ª) em apneia expiratória (CROTTI et al., 2001).

**Figure 3** - Imagens radiográfica antes (A) e após (B) ajustes no posicionamento da cinta da TIE em um voluntário.



Cada voluntário poderia ser posicionado em uma de quatro posições (decúbito dorsal, decúbito ventral, decúbito lateral direito, decúbito lateral esquerdo), seguindo uma proporção de dois voluntários em decúbito dorsal para um entre as demais.

Todos os voluntários foram previamente orientados e solicitados a realizarem um treino simulando uma apneia inspiratória e uma apneia expiratória sob comando do avaliador, para evitar falhas na realização do exame. Eles também foram orientados para não se mover, falar, tossir, engolir e espirrar durante a aquisição das imagens. Não foi utilizado o sensor de fluxo da TIE para evitar desconforto (como acúmulo de saliva na boca) durante a realização dos exames.

### ***Análise e processamento dos dados***

O processamento das imagens da CT e TIE foi realizado *offline* e em softwares de análises diferentes para cada instrumento.

### ***Análise TC***

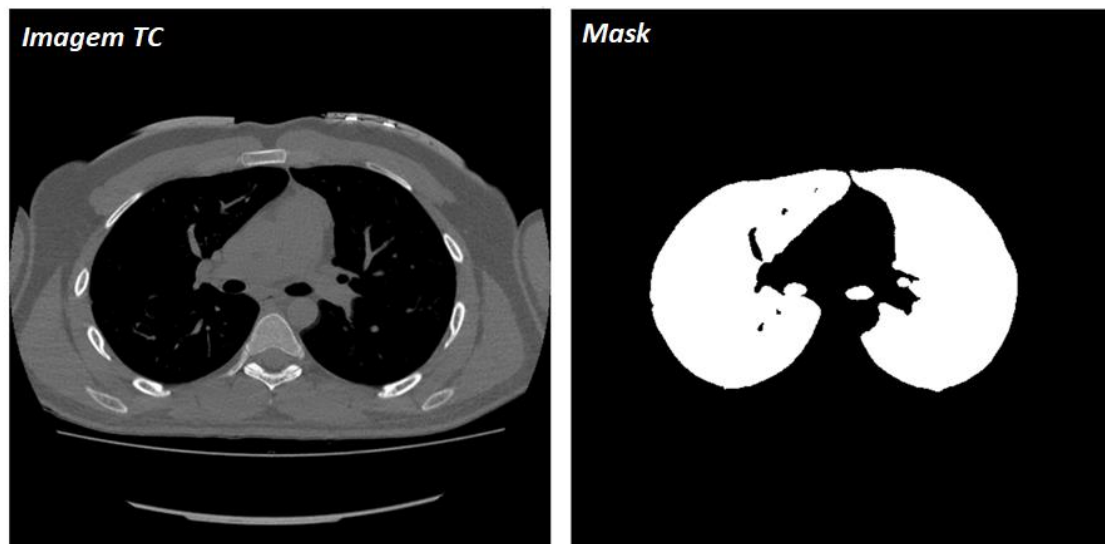
O software ImageJ (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, EUA) foi utilizado para segmentação manual do parênquima pulmonar em imagens CT. Foi desenvolvido

um software personalizado escrito em LabVIEW (National Instrument Company, Austin, Texas, EUA) para converter histogramas de TC em conteúdo de ar, de acordo com a fórmula abaixo (RYLANDER et al., 2005):

$$V = \sum_{i=1}^n [V_{vox} \cdot (\frac{-HU}{1000})] ;$$

onde,  $n$  é número de *voxel* e  $V_{vox}$  é volume de *voxel* na região de interesse. Sendo definida como região de interesse apenas os pixels com tecido pulmonar, de acordo com a radiodensidade pulmonar na escala de unidade Hounsfield (HU), excluindo as grandes vias aéreas (até a carina secundária) e os vasos sanguíneos na região (Figura 4).

**Figura 4** – Imagem de um *slice* de tomografia computadorizada de tórax do voluntário 10 (Imagem TC) e sua respectiva máscara de tecido pulmonar (região branca – *Mask*) selecionado para quantificar o volume pulmonar.



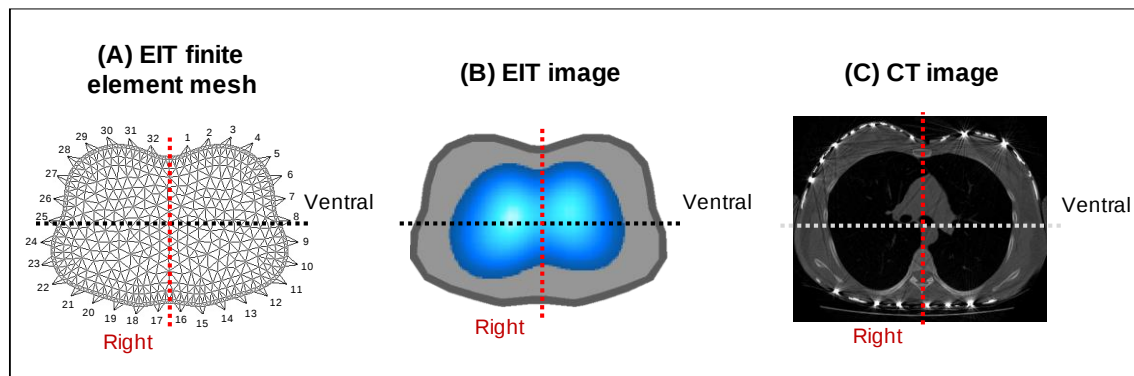
Fonte: O autor (2018).

Inicialmente foi definido o *slice* médio, para cada sequência de CT (inspiratória e expiratória), como o *slice* correspondente ao posicionamento médio da cinta de EIT. A imagem foi processada em duas regiões de interesse (ROI), região direita (*Right*) e região anterior do tórax (*Ventral*), sendo definidas de acordo com a posição dos eletrodos de referência da cinta da TIE, e de acordo com o tamanho da cinta e tamanho de tórax do voluntário. Conforme representado na figura 5, a ROI ventral foi definida como a área acima da borda inferior dos eletrodos 8 e 25, e a ROI direita foi determinada pela linha que atravessa a distância

intermediária dos eletrodos 1 e 32 e 16 e 17. Para fins de comparação entre os instrumentos de avaliação, foi considerada a proporção da distribuição da ventilação pulmonar em cada ROI em porcentagem.

A variação de volume em cada voluntário foi calculada como a diferença de volume inspiratório da ROI (pausa inspiratória) e expiratória (pausa expiratória) da ROI. Para fins de comparação entre os instrumentos de avaliação, foi considerada a proporção da distribuição da ventilação pulmonar em cada ROI em porcentagem.

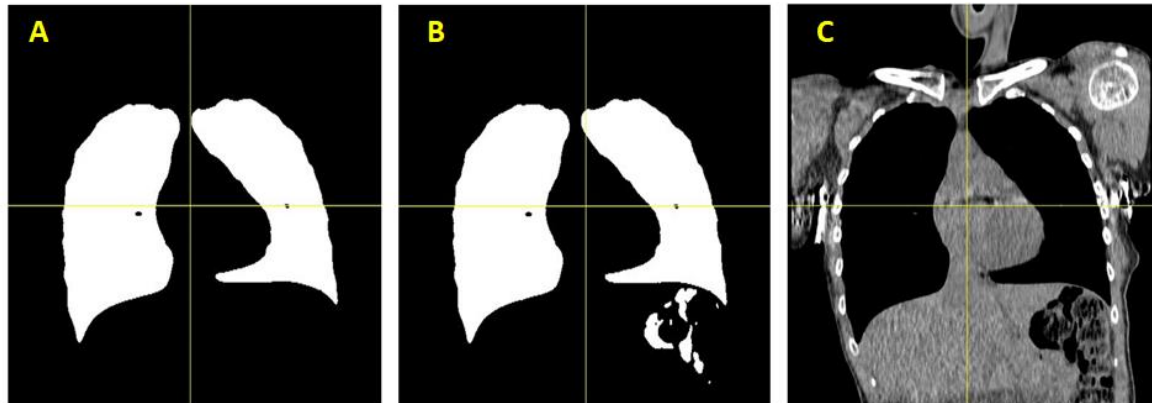
**Figura 5.** Representação das regiões de interesse anterior (*ventral*) e direita (*right*) da TC com referência no posicionamento dos eletrodos da cinta da TIE – A – divisão com referência nos eletrodos; B – visualização da divisão na imagem funcional da TIE; C – visualização da divisão na imagem da TC.



Fonte: O autor (2018).

Para efeito de análise secundária, foi realizada a análise da influência do volume de ar da bolha gástrica, contabilizada juntamente com o volume de ar do tecido pulmonar quando comparados com a ventilação pulmonar estimada pela TIE. Dessa forma, foram comparados os resultados das análises de CT com e sem bolha gástrica, de acordo com a radiodensidade do ar contido na região do estômago (Figura 6).

**Figura 6** - Análise com e sem bolha gástrica. A - máscara sem bolha gástrica; B - máscara com bolha gástrica; C - Imagem da CT correspondente.

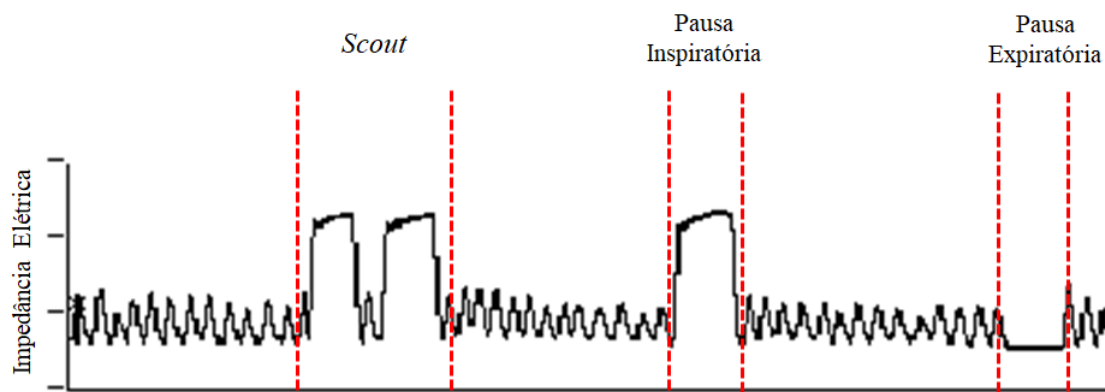


Fonte: O autor (2018).

#### *Análise TIE*

A análise das imagens da TIE foi realizada mediante seleção dos intervalos de tempo referentes às pausas inspiratórias e expiratórias, realizadas simultaneamente durante a TC (Figura 7).

**Figura 7.** Regiões de análise na curva da TIE.



Fonte: O autor (2018).

Em cada pausa foi verificada a variação média da impedância ( $Z_{ins}$  – impedância da pausa inspiratória;  $Z_{exp}$  – impedância da pausa expiratória) para as ROI ventral e direita. A variação de impedância de cada ROI ( $\Delta Z_{ROI}$ ) foi calculada a partir da seguinte fórmula:

$$\Delta Z_{ROI} = Z_{ins_{ROI}} - Z_{exp_{ROI}}$$

Onde,  $Z_{insROI}$  é a média da impedância na pausa inspiratória da ROI e  $Z_{expROI}$  é a média da impedância da pausa expiratória da ROI. Para fins de análise e comparação, foi considerada a proporção da distribuição da ventilação pulmonar em cada ROI em porcentagem.

### **b) Estudo de Confiabilidade e Reprodutibilidade intra e inter avaliador**

Após avaliação inicial, os voluntários foram submetidos a dois dias de avaliações (com intervalo máximo de 7 dias): A) Protocolo de reprodutibilidade da TIE (avaliador CR); e B) Protocolo de confiabilidade inter-examinador, com repetição sequencial do protocolo de avaliação da ventilação pulmonar regional por dois avaliadores distintos (avaliadores CR e RP). Para realização deste estudo, participaram dois avaliadores experientes treinados para uso da TIE (CR e RP) e a ordem de avaliação foi randomizada em um programa livre de computador disponível em site na internet ([www.randomization.com](http://www.randomization.com)).

As avaliações da ventilação pulmonar regional e dos volumes pulmonares foram realizadas simultaneamente através da TIE ENLIGHT® 1800 (Timpel S.A., São Paulo, Brasil) com um sensor de fluxo adulto/pediátrico (6717-00, serie 3; acurácia do fluxo:  $\pm 3\%$  ou  $0.5L \cdot min^{-1}$ ; alcance de fluxo = -2 a  $180L \cdot min^{-1}$ ; alcance do volume = -100 a  $3000mL$ ; espaço morto =  $6.5mL$ ; Respiration Novamatrix, Wallingford, EUA) e de um pneumotacógrafo (PNT) ou transdutor de fluxo tipo Lilly (serie 3700A- Hans Rudolph Inc., Kansas, EUA) (linearidade  $\pm 2\%$ , alcance de fluxo =  $0-10 L \cdot min^{-1}$ , resistência =  $0.5 kPa \cdot L^{-1}$ , espaço morto =  $1.2 ml$ ). Como forma de assegurar um fluxo laminar e acurado, o PNT foi mantido aquecido por um aquecedor (3850AF - Hans Rudolph, Inc., Kansas – USA) e calibrado antes de cada avaliação com uma seringa de 3litros (série 5540D – 3 litros Huns Rudolph, Inc., Kansas - USA). A correção automática da temperatura (BTPS) ocorreu ao longo da linearização e calibração do aparelho, promovendo uma medida de fluxo com acurácia de 2% no circuito respiratório.

O sensor de fluxo da TIE foi conectado e posicionado em paralelo ao sensor de fluxo do PNT, e conectado a uma máscara facial (tamanho adulto - Hans Rudolf, Inc., Kansas –USA). A cinta da TIE foi posicionada no tórax do voluntário seguindo o protocolo de (KARSTEN et al., 2015).

Durante as avaliações com o sistema TIE/PNT os voluntários foram posicionados sentados sem encosto, confortavelmente, com quadris e joelhos a  $90^\circ$ , pés apoiados no chão ou com apoio para ajuste de altura, e braços paralelos ao tronco; a máscara facial foi acoplada na face (nariz e boca) e mantida, através fixadores, de forma à evitar vazamentos de ar durante a realização do exame (Figura 8).

Foi realizada gravação simultânea TIE/PNT durante 5 minutos de respiração tranquila seguidos de três manobras de capacidade inspiratória (inspiração máxima a partir do volume residual funcional) e capacidade vital (a partir da capacidade pulmonar total, expiração máxima até o volume de reserva pulmonar), com intervalo de um minuto entre cada manobra.

**Figura 8.** Exemplo de voluntário durante a avaliação TIE/PNT.



Fonte: O autor (2018)

### ***Análise e processamento de dados***

A gravação simultânea dos sinais da TIE e do PNT foi feita em computadores e softwares diferentes, ambos utilizando uma frequência de amostragem de 50Hz. A sincronização dos sinais de volume de cada instrumento foi realizada posteriormente em um processamento *offline* em um software personalizado para este tipo de análise escrito em LabVIEW (National Instrument Company, Austin, Texas, EUA).

Os dados da TIE foram analisados *offline* utilizando dois programas de análises desenvolvidos em ambiente LabVIEW e cedidos pelo fabricante: *TIE Analysis Tools* e *Pneumobench*.

Os parâmetros gerados pelo PNT foram: volume corrente inspiratório ( $V_{t_{ins}}$ ), volume corrente expiratório ( $V_{t_{exp}}$ ), capacidade inspiratória (CI) e capacidade vital (CV). Os parâmetros

gerados pelo TIE foram: volume corrente inspiratório ( $V_{tins}$ ), volume corrente expiratório ( $V_{texp}$ ), capacidade inspiratória (CI) e capacidade vital (CV); e  $\Delta Z$  global relativo à cada volume analisado da ROI Direita e Ventral ( $\Delta Z$  global do volume corrente inspiratório;  $\Delta Z$  global do volume corrente expiratório,  $\Delta Z$  global da capacidade inspiratória,  $\Delta Z$  global da capacidade vital). Para fins de comparação, foi considerada a proporção da distribuição da ventilação pulmonar de cada ROI em porcentagem.

Para determinação da reprodutibilidade e confiabilidade das medidas de impedância elétrica e volumes pulmonares, foram analisadas e comparadas as manobras de capacidade vital (CV), por se tratar de volumes pulmonares máximos mobilizados espontaneamente. Para análise da reprodutibilidade utilizou medidas repetidas de CV realizadas numa mesma gravação de TIE em cada indivíduo (dia A ou B). A confiabilidade intra e inter-examinador foi avaliada através de medidas repetidas de CV realizadas por avaliadores diferentes no mesmo dia (dia A – inter examinadores) e pelo mesmo avaliador em dias diferentes (dias A e B – intra examinador).

Foi realizada ainda a concordância dos volumes pulmonares, tais como: volume corrente inspiratório, volume corrente expiratório, capacidade inspiratória e capacidade vital, avaliados através do sensor de fluxo da TIE e PNT.

### 3.1.6 Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o software R (*R core team* (2016) - *R foundation for Statistical Computing*, Viena, Áustria) e o software IBM SPSS Statistics versão 20. Os dados descritivos foram apresentados como médias  $\pm$  desvio padrão, valores máximos e mínimos. Todas as análises de concordância entre instrumentos (TIE vs CT, TIE vs PNT) e para as análises de reprodutibilidade entre manobras, intra e inter avaliadores, foram realizadas de acordo com os princípios propostos por Bland e Altman (BLAND; ALTMAN, 1996). Foi definido como limites máximos de concordância entre a TIE e a CT utilizados: para área de meio pulmão, o erro da amostra  $\pm 2DP$  não devendo ultrapassar os limites de 50% para qualquer área do pulmão (Victorino et al, 2004).

Para determinação do nível de significância dos testes estatísticos utilizado, foi admitido um  $p < 0,05$ .

## 3.2 SEGUNDA ETAPA DO ESTUDO

### 3.2.1 Aspectos Éticos

A presente pesquisa atende aos termos preconizados pelo Conselho Nacional de Saúde (Resolução nº 466/2012) para pesquisa com seres humanos e foi aceita pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPE sob o parecer nº 116.596 – Anexo I.

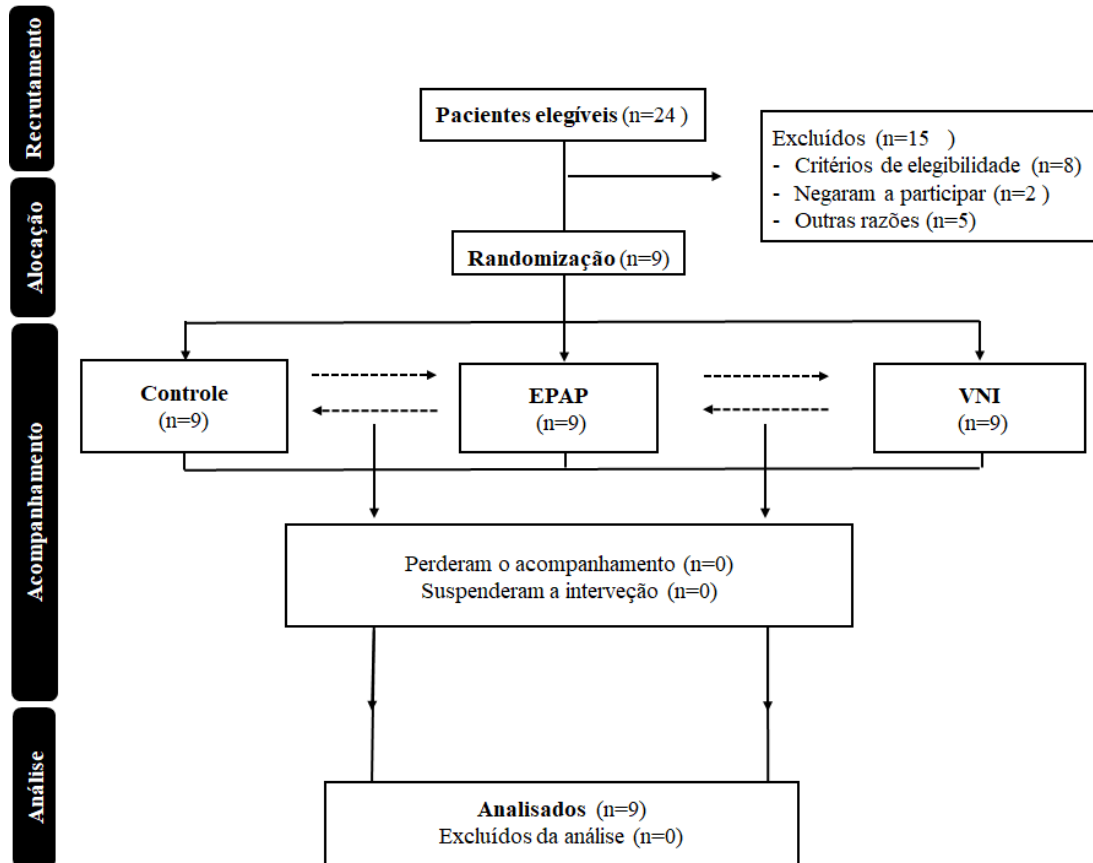
Todos os voluntários foram convidados a participar voluntariamente do estudo após devidamente informados sobre os objetivos, os métodos, os riscos e os benefícios do estudo de acordo com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (APÊNDICE A).

O protocolo deste estudo foi registrado no ClinicalTrials.gov e aprovado sob o número de registro NCT03382197.

### **3.2.2 Local e Delineamento dos Estudos**

A coleta dos dados e as intervenções foram realizadas no Setor de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da UFPE, entre dezembro de 2017 e a abril de 2018, para o desenvolvimento de um ensaio clínico do tipo *crossover*, randomizado com sigilo de alocação (Figura 9).

**Figura 9** - Fluxograma de captação e acompanhamento dos pacientes do ensaio clínico – baseado no CONSORT (SCHULZ et al., 2010).



Fonte: O autor (2018).

### 3.2.3 População/amostra do estudo

Os pacientes com DPOC foram recrutados no Ambulatório de Pneumologia do HC da UFPE e de convite à comunidade através de mídias sociais para participar do estudo.

### 3.2.4 Critérios de Elegibilidade

#### *Critérios de inclusão*

A amostra foi composta por pacientes acima de 18 anos com diagnóstico de DPOC no estágio II (moderada) e III (grave) segundo as diretrizes da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)* (GOLD, 2018).

#### *Critérios de exclusão*

Foram excluídos aqueles incapazes de compreender ou realizar os procedimentos, que apresentassem doenças reumatológicas ou ortopédicas ou deformidades/ anormalidades na

coluna vertebral que comprometam a mecânica do sistema respiratório; comorbidades respiratórias como asma, bronquiectasia e tuberculose, comorbidades cardiovasculares e neurológicas; instabilidade hemodinâmica definida como frequência cardíaca maior que 150 bpm, ou pressão sistólica menor que 90 mmHg; hipertensão (pressão arterial  $> 149/89$  mmHg) ou hipotensão (pressão arterial  $< 90/60$  mmHg) no momento da coleta; gravidez ou suspeita de gravidez; e qualquer contraindicação para utilização da PEP (SORENSEN; SHELLY; AARC, 2003).

#### *Cálculo amostral*

O cálculo amostral foi realizado a partir de um estudo piloto com 6 pacientes, utilizando um software gratuito disponível na internet ([http://hedwig.mgh.harvard.edu/sample\\_size/size.html](http://hedwig.mgh.harvard.edu/sample_size/size.html)) desenvolvido pela Massachusetts General Hospital Mallinckrodt General Clinical Research Center (Boston, USA). Foi considerado um nível de significância de 95% ( $p < 0,05$ ), um poder de 80%, um desvio padrão (DP) da média da diferença individual do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) gerado pela diferença entre o pós-controle e pós-VNI (DP = ,04) e pós-controle e pós-EPAP (DP = 0,07), e pós-VNI e pós-EPAP (DP = 0,06). Foi admitida uma mínima diferença importante (MDI) de 0,1 L (100ml) (JONES et al., 2014). O cálculo amostral foi estimado em 10 sujeitos.

### **3.2.5 Desfechos do estudo**

#### *Desfechos primários*

- 1) Teste de função pulmonar pós intervenção (espirometria): volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF<sub>1</sub>), capacidade vital forçada (CVF), relação VEF<sub>1</sub>/CVF e pico de fluxo expiratório (PFE).
- 2) Deposição de massa de aerossol nos compartimentos pulmonares e extrapulmonares: pulmões, pulmão direito, pulmão esquerdo, região central, região periférica, via aérea inferior, via aérea superior, estômago, máscara, nebulizador e filtro expiratório. Foi calculada a razão da deposição pulmonar na região central pela região periférica (índice de deposição pulmonar).
- 3) Variação da impedância pulmonar regional durante a manobra de capacidade vital forçada, calculados para: PFE, VEF<sub>1</sub>, T25 (25% do tempo de CVF), T50 (50% do tempo de CVF), T75 (75% do tempo de CVF) e CVF. Variação da impedância no

final da expiração (EELZ, do inglês *end-expiratory lung impedance*) durante a respiração corrente antes, durante e 30 minutos após as intervenções.

#### *Desfechos secundários*

- 1) Padrão ventilatório durante e 30 minutos após as intervenções: frequência respiratória (FR), volume corrente (VC), volume minuto (VM), tempo inspiratório (Ti), tempo expiratório (Te), tempo total do ciclo respiratório (Ttot).
- 2) Sinais vitais durante, imediatamente após e após 30 minutos de intervenção: frequência cardíaca (FC) e saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>).
- 3) Percepção de esforço respiratório (escala de Borg).

### **3.2.6 Instrumentos de avaliação (Coleta de Dados / protocolo)**

Participaram do estudo dois pesquisadores responsáveis pela etapa de avaliação dos pacientes antes, durante e após intervenção e responsável pelo acompanhamento dos pacientes na fase de tratamento. Um pesquisador-colaborador foi responsável pelo processo de randomização e de sigilo de alocação.

#### *Randomização e sigilo de alocação*

Foram randomizados 9 pacientes com DPOC e alocados em três sequências distintas de intervenção: 1) Controle, 2) EPAP e 3) VNI.

Para randomização, foi utilizada uma tabela randômica gerada por programa livre de computador disponível em site na internet ([www.randomization.com](http://www.randomization.com)) que determinou a sequência de intervenções. A sequência de tratamento foi codificada em uma sequência de intervenções e a alocação foi transferida para uma série de envelopes opacos numerados aos voluntários selecionados para o estudo. Os envelopes foram encaminhados ao pesquisador responsável pela fase de tratamento.

Os tratamentos foram realizados em 3 dias, não consecutivos, obedecendo a um período de intervalo mínimo de 1 dia, para controle de decaimento do radioisótopo.

#### *Anamnese e avaliação antropométrica*

Realizada de acordo com o item 6.4.

#### *Tomografia de impedância elétrica*

Para avaliação da ventilação pulmonar antes, durante e após cada intervenção, os pacientes foram submetidos à avaliação através da TIE ENLIGHT® 1800 (Timpel, Brasil), seguindo as recomendações descritas no item 6.4. Em cada dia de intervenção, as imagens da TIE foram gravadas em três arquivos distintos:

- 1) Espirometria pré-intervenção – gravação da realização da espirometria antes da intervenção, seguindo as recomendações para teste de função pulmonar descritas no item 6.4.
- 2) Intervenção – período antes e durante a nebulização, seguindo as seguintes etapas:
  - A) 2 minutos de respiração tranquila;
  - B) 2 minutos de adaptação da VNI ou EPAP (quando estas intervenções);
  - C) 5 a 10 minutos de nebulização;
- 3) Espirometria pós-intervenção - gravação da realização da espirometria 25-30 minutos após a intervenção.

Os procedimentos foram realizados somente após a estabilização do sinal elétrico devido aos artefatos produzidos pela movimentação do voluntário.

#### *Protocolo de Inalação*

De acordo com a randomização da ordem de intervenções, os pacientes foram submetidos a 3 intervenções:

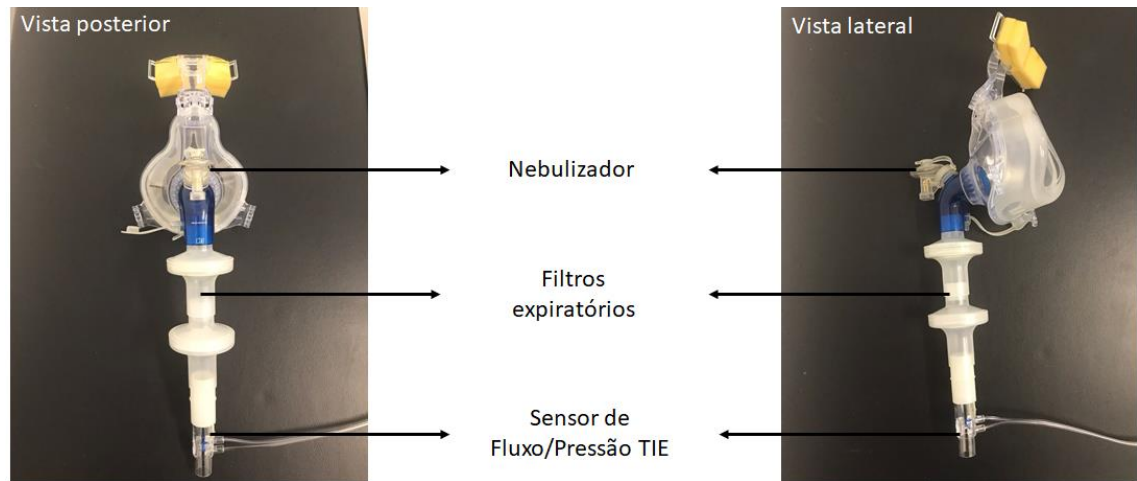
- 1) **Controle:** apenas realização da nebulização em respiração tranquila.
- 2) **EPAP:** sistema de EPAP composto por um resistor de mola ajustado para um nível de 10cmH<sub>2</sub>O (Vital Signs, New Jersey, EUA) e uma válvula inspiratória unidirecional, associado à nebulização);
- 3) **VNI:** pressão positiva através de modo Binível (ventilador *BiPAP - Model Synchrony of Respiration*, Murrysville, PA, EUA) associada à nebulização, programando-se uma IPAP de 15 cmH<sub>2</sub>O e EPAP de 10 cmH<sub>2</sub>O.

Para inalação do radioaerosol foi utilizado uma dose de DTPA-Tc99m (ácido dietilnotriaminopentacético marcado com tecnésio) com atividade de 1mCi millicuries, associada a 2,5mg de Brometo de Fenoterol e 0,25mg gotas de Brometo de Ipratrópio diluídos em soro fisiológico a 0.9% para um total de até 1,5 ml de solução (BARCELAR, 2016).

A inalação foi realizada na posição sentada utilizado uma máscara orofacial atóxica fixada à face do paciente, através de presilhas, a fim de evitar vazamentos e para manter adequada pressurização nos casos das intervenções com pressão positiva. À esta máscara foram

conectados nesta sequência: nebulizador de membrana do tipo *MESH vibrating* (NIVO, Philips Respironics, Murrysville, Pensilvânia, EUA) (Aeroneb Solo, Galway, Irlanda) com adaptação exclusiva na própria máscara; filtro expiratório; e sensor de fluxo da TIE (Figura 10).

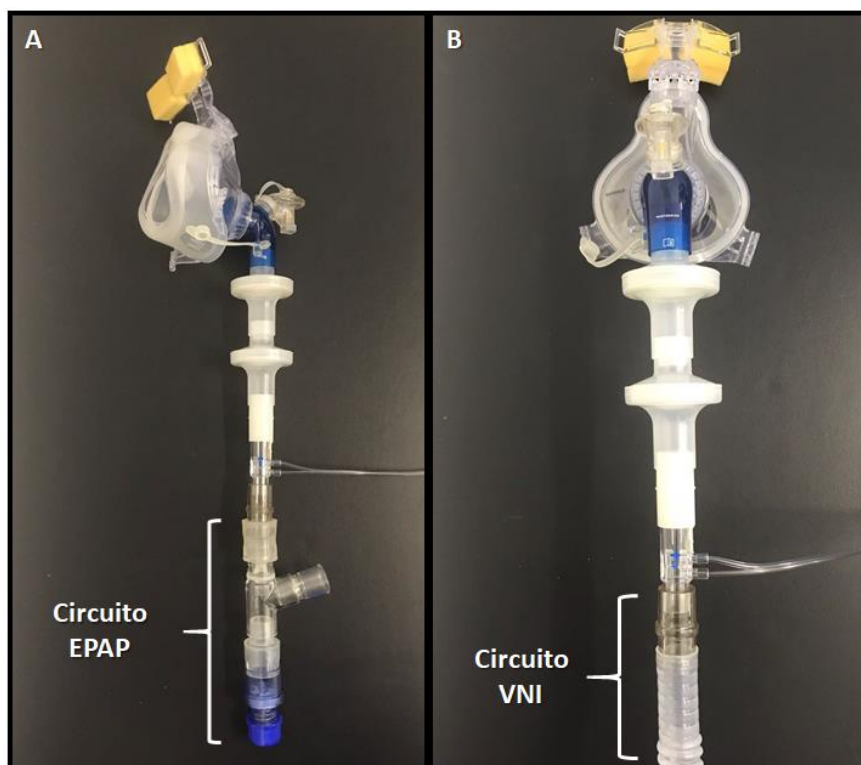
**Figura 10** – Circuito de nebulização: Máscara, nebulizador, filtros e sensor da TIE.



Fonte: O autor (2018).

Para nebulização associada à VNI ou EPAP, estes foram adaptados ao circuito de nebulização após sensor de fluxo da TIE (Figura 11).

**Figura 11.** Circuito de nebulização associado ao EPAP (A) e a VNI (B).



Fonte: O autor (2018).

oram mensurados, antes, durante e depois de cada intervenção, os parâmetros cardiopulmonares (saturação periférica de oxigênio – SpO<sub>2</sub> e frequência cardíaca - FC) utilizando-se um oxímetro de pulso (TK – 2523, Tenko International Group Corp, Miramar, Florida, EUA) e a avaliado a percepção de esforço respiratório através da escala de Borg modificada (MEEK et al., 1999).

#### *Cintilografia pulmonar*

Após a inalação, foi efetuada a leitura das contagens radioativas na câmera de cintilação de uma cabeça (STARCAM 3200 AC/T GE Medical Systems – U.K.) e as imagens foram armazenadas em matriz 256x256 pixels. Os pacientes foram posicionados sentados em uma cadeira e orientados a não se movimentarem durante a aquisição.

Imediatamente após a inalação, foram adquiridas as seguintes sequencias de imagens: 1) tórax posterior; 2) face anterior (câmera gama posicionada rente ao nariz) e 3) equipamentos utilizados (nebulizador, circuito, filtros expiratórios e máscara facial) em conjunto sobre uma superfície plana (gama câmera sobre o material). Cada sequência de imagem teve um tempo de aquisição de 300 segundos (5 min), e foram gravados em arquivos distintos para posterior análise.

### **3.2.7 Análise e processamento dos dados**

#### *Cintilografia*

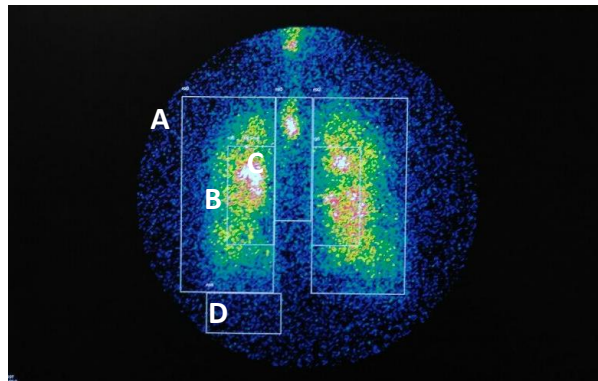
A fim de analisar a deposição do aerossol nos pulmões foi considerado a região do pulmão direito (PD) e esquerdo (PE) e suas respectivas regiões de interesse (ROI) delimitadas no gradiente horizontal: região central (C) e periférica (P) (Figura 12) de acordo com o protocolo de (NEWMAN et al., 2012). Para as regiões extrapulmonares, foi delimitado as seguintes regiões de interesse: estômago (E), vias aéreas inferiores (VAI) (Figura 12) e vias aéreas superiores (VAS) (Figura 13). Para a imagem dos equipamentos e circuito, foram delimitadas as seguintes regiões: nebulizador (Nbz), máscara e circuito de nebulização (M), filtro expiratório (F) (Figura 14). A dose total inalada foi considerada como a soma das contagens depositadas em VAS, VAI, PD, PE e E (GALINDO-FILHO et al., 2015)

Para calcular a quantidade de radioaerossol depositada em cada região e componente do circuito, os valores absolutos de cada ROI, pulmonar e extrapulmonar, e expressas em porcentagem. O Índice de Penetração de Radioaerossol (IPR) foi calculado a partir da relação C/P em cada pulmão. Foi aplicado um fator de correção de atenuação para regiões do pulmão,

traqueia (vias aéreas inferiores) e orofaringe (vias aeres superiores) conforme reportado por (LEE et al., 2001).

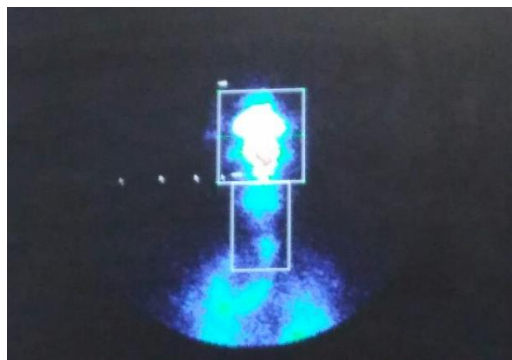
Os dados foram expressos em contagem total de partículas e em porcentagem de distribuição entre as regiões de interesse analisadas.

**Figura 12** - Divisão das ROI pulmonares segundo gradiente horizontal. A – ROI periférico; B – ROI central; C – vias aéreas inferiores; D – estômago.



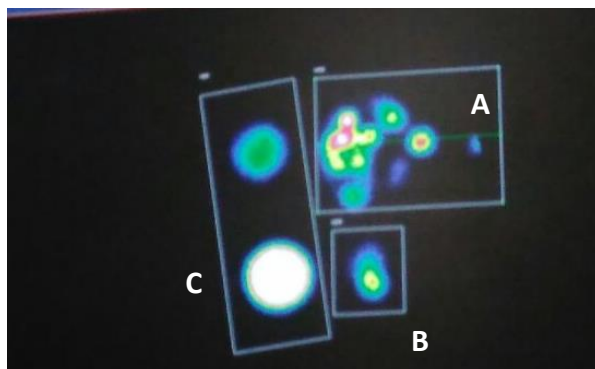
Fonte: O autor (2018).

**Figura 13** – Análise das vias aéreas superiores nas imagens de face anterior (A) e face lateral (B)



Fonte: O autor (2018).

**Figura 14** - Divisão Nebulizador das ROI do circuito de nebulização. A - Máscara; B -; C - Filtro



Fonte: O autor (2018).

### *Tomografia de Impedância Elétrica*

Os dados da TIE foram analisados offline utilizando dois programas de análises desenvolvidos em ambiente Labview (National Instruments Corporation, Austin, EUA) e cedidos pelo fabricante: *TIE Analysis Tools* e *Pneumobench*.

Para cada intervenção em cada paciente, todos os 3 arquivos de imagem da TIE (Pré, durante e após 30 minutos de intervenção) foram gerados a partir de um mesmo arquivo de referência (“arquivo calibração”) extraído de um trecho de respiração tranquila, com sinal estável, do arquivo pré intervenção (arquivo que corresponde ao estado basal do paciente antes de realizar o teste de função pulmonar pré intervenção).

A análise das curvas de impedância foi realizada de acordo com os seguintes desfechos descritos anteriormente:

- 1) Curvas de respiração corrente (QB) durante a nebulização, nas quais foram analisadas: frequência respiratória (FR), volume corrente (VC), volume minuto (VM), tempo inspiratório (Ti), tempo expiratório (Te), tempo total do ciclo respiratório (Ttot). Nas intervenções EPAP e VNI foram avaliadas as pressões positivas inspiratórias (PIP) e expiratórias (PEP) apenas para monitorização destas intervenções.
- 2) Curvas de QB antes, durante e após 30 minutos de intervenção, nas quais foram avaliados a impedância no final da expiração (EELZ);
- 3) Curvas do teste de função pulmonar (expiração forçada), nas quais foram identificados pontos temporais típicos da manobra de expiração forçada: PFE, VEF<sub>1</sub>, T25, T50, T75 e CVF, e calculado a relação VEF<sub>1</sub>/CVF em termos de impedância, conforme protocolo de análise de Frerichs et al (FRERICHS et al., 2016b).

A variação média dos pixels das imagens foi calculada para determinar a variação de impedância em cada análise.

As informações sobre o padrão ventilatório foram analisadas com referência nas curvas de fluxo e pressão do sensor de fluxo da TIE durante a respiração corrente de cada tratamento. Para fins de análise, foram selecionados os mesmos trechos de tempo analisados nas curvas de QB para determinação do EELZ da curva de impedância e do padrão ventilatório.

### **3.2.8 Análise Estatística**

A análise estatística foi realizada com o GraphPad Prism 4.0 (GraphPad Software Inc., USA) e SigmaPlot 12.0 (Systat Software, Inc., Germany). Os dados foram expressos em média e desvio padrão (DP), diferença de média e intervalo de confiança de 95% ou mediana e intervalo interquartil 25 – 75%, de acordo com o teste de normalidade Shapiro-Wilk.

A ANOVA de medidas repetidas com teste de múltiplas comparações de Holm-Sidak foram utilizados para comparação entre as intervenções (controle, EPAP e VNI) e comparando o efeito do tempo dentro de cada intervenção (pré, durante a nebulização, imediatamente após e 30 minutos após a nebulização). Para os dados não paramétricos, foram utilizados o teste de Friedman com teste de Tukey. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados como significativos.

## 4 RESULTADOS

Atendendo às normas vigentes do Programa de Pós-graduação *Strictu Sensu* em Biologia Aplicada à Saúde da UFPE para elaboração da tese, esta apresenta como resultados a elaboração de dois artigos originais, apresentados no Apêndice C, D e E:

### **Artigo Original 1**

#### **ELECTRICAL IMPEDANCE TOMOGRAPHY IN SPONTANEOUS BREATHING: A VALIDATION STUDY.**

Este artigo será submetido para publicação na *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. Fator de Impacto = 13.204

### **Artigo Original 2**

#### **VNI OU EPAP – QUAL A MELHOR FORMA DE ASSOCIAR PRESSÃO POSITIVA À NEBULIZAÇÃO EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA?**

Este artigo será submetido para publicação na *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. Fator de Impacto = 13.204

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como conclusão, o presente estudo em sua primeira etapa mostrou que a Tomografia de Impedância Elétrica é um instrumento válido e confiável para avaliar a ventilação pulmonar regional e os volumes pulmonares de indivíduos saudáveis em respiração espontânea.

Na segunda etapa deste estudo, observou-se que aerossolterapia associada à pressão positiva expiratória através de EPAP e VNI promove melhora da função pulmonar global em pacientes com DPOC estáveis, porém sem diferença no padrão de deposição de radioaerossol. O tratamento com EPAP favoreceu a um maior esforço respiratório durante a nebulização, porém foi o único que apresentou melhora da função pulmonar regional através da TIE. Os dados sugerem similaridade quanto a utilização da aerossolterapia associada à EPAP ou à VNI.

## REFERÊNCIAS

- ADLER, A. et al. Whither lung EIT: Where are we, where do we want to go and what do we need to get there? **Physiological Measurement**, v. 33, n. 5, p. 679–694, 1 maio 2012.
- ALBUQUERQUE, I. M. et al. Effects of positive expiratory pressure on pulmonary clearance of aerosolized technetium- 99m-labeled diethylenetriaminepentaacetic acid in healthy individuals. **J Bras Pneumol**, v. 42, n. 6, p. 404–408, 2016a.
- ALBUQUERQUE, A. L. P. DE et al. Exercise performance and differences in physiological response to pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease with hyperinflation. **J Bras Pneumol**, v. 42, n. 2, p. 121–129, 2016b.
- ALCOFORADO, L. et al. Evaluation of lung function and deposition of aerosolized bronchodilators carried by heliox associated with positive expiratory pressure in stable asthmatics: A randomized clinical trial. **Respiratory Medicine**, v. 107, p. 1178–1185, ago. 2013.
- ARAÚJO, A. M. S. D. DE. DPOC: estamos a tratar os doentes conforme o estado da arte? **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, v. 32, n. 3, p. 222–6, 2016.
- ARI, A.; RESTREPO, R. D. Aerosol Delivery Device Selection for Spontaneously Breathing Patients: 2012. **Respiratory Care**, v. 57, n. 4, p. 613–626, 2012.
- BARBAS VALENTE, C. S. et al. III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, n. S2, p. 128–136, 2007.
- BARCELAR, J. DE M. **Efeitos da obesidade na distribuição e deposição pulmonar de aerossol e eficácia do heliox em mulheres obesas com e sem asma estável através da cintilografia pulmonar. - Tese de Doutorado.** [s.l.] Universidade Federal de Pernambuco - Recife, 2016. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/18516>
- BECHER, T. et al. Functional Regions of Interest in Electrical Impedance Tomography: A Secondary Analysis of Two Clinical Studies. **PLOS ONE**, v. 11, n. 3, p. 1–16, 24 mar. 2016.
- BECHER, T. H. et al. Assessment of respiratory system compliance with electrical impedance tomography using a positive end-expiratory pressure wave maneuver during pressure support ventilation: a pilot clinical study. **Critical Care**, v. 18, n. 6, p. 679, 10 dez. 2014.
- BERGMAN, N. A. Intrapulmonary gas trapping during mechanical ventilation at rapid frequencies. **Anesthesiology**, v. 37, n. 6, p. 626–633, 1972.
- BERLIN, D. Hemodynamic Consequences of Auto-PEEP. **Journal of Intensive Care Medicine**, v. 29, n. 2, p. 81–86, 2014.
- BERRIDGE, M. S.; LEE, Z. Scintigraphic Assessment of the Regional Distribution and Kinetics of Pharmaceuticals. **Journal of Pharmacy Practice**, v. 14, n. 5, p. 416–426, 2 out. 2001.

BICKENBACH, J. et al. Electrical impedance tomography for predicting failure of spontaneous breathing trials in patients with prolonged weaning. **Critical Care**, v. 21, n. 1, p. 177, 2017.

BIDDISCOMBE, M. F. et al. Comparing Lung Regions of Interest in Gamma Scintigraphy for Assessing Inhaled Therapeutic Aerosol Deposition. **Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery**, v. 24, n. 3, p. 165–173, jun. 2011.

BIERING, K. et al. Pregnancy-related pelvic pain is more frequent in women with increased body mass index. **Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica**, v. 90, n. 10, p. 1132–9, 2011.

BLAND, J. M.; ALTMAN, D. G. Measurement error. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 312, n. 7047, p. 1654, 1996.

BONDESSON, E. et al. Planar gamma scintigraphy—points to consider when quantifying pulmonary dry powder aerosol deposition. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 251, n. 1–2, p. 33–47, jan. 2003.

BOSSUYT, P. et al. STARD 2015: An Updated List of Essential Items for Reporting Diagnostic Accuracy Studies. **BMJ**, v. 351, p. h5527, 2015.

BRANDÃO, D. C. et al. Reversal of Bronchial Obstruction with Bi-level Positive Airway Pressure and Nebulization in Patients with Acute Asthma. **Journal of Asthma**, v. 46, p. 356–361, 2009.

CABRAL, E. E. A. et al. Effects of positive expiratory pressure on chest wall volumes in subjects with stroke compared to healthy controls: a case–control study. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 21, n. 6, p. 416–424, nov. 2017.

CARAMEZ, M. P. et al. Paradoxical responses to positive end-expiratory pressure in patients with airway obstruction during controlled ventilation\*. **Critical Care Medicine**, v. 33, n. 7, p. 1519–1528, 2005.

CARDOSO, D. M. et al. Acute effects of Expiratory Positive Airway Pressure (EPAP) on different levels in ventilation and electrical activity of sternocleidomastoid and parasternal muscles in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients: a randomized controlled trial. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 20, n. 6, p. 525–534, dez. 2016.

CARUANA, L. R. et al. The time taken for the regional distribution of ventilation to stabilise: An investigation using electrical impedance tomography. **Anaesthesia and Intensive Care**, v. 43, n. 1, p. 88–91, 2015.

CAVALLI, F.; NOHAMA, P. Novo dispositivo EPAP subaquático no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio. **Fisioterapia e Movimento**, v. 26, n. 1, p. 37–45, 2013.

COULOMBE, N. et al. A parametric model of the relationship between EIT and total lung volume. **Physiological Measurement**, v. 26, p. 401–411, 1 ago. 2005.

CRINER, G. J. et al. Prevention of Acute Exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. **Chest**, v. 147, n. 4, p. 894–942, 2015.

CROTTI, S. et al. Recruitment and Derecruitment during Acute Respiratory Failure. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 164, n. 1, p. 131–140, 1 jul. 2001.

DATASUS. **Óbitos, internações e gastos hospitalares com pacientes com doenças pulmonares obstrutivas crônicas de 2017**. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br>

DHAND, R. Aerosol Therapy in Patients Receiving Noninvasive Positive Pressure Ventilation. **Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery**, v. 25, n. 2, p. 63–78, abr. 2012.

DOLOVICH, M. B. et al. Pulmonary aerosol deposition in chronic bronchitis: intermittent positive pressure breathing versus quiet breathing. **The American Review of Respiratory Disease**, v. 115, n. 3, p. 397–402, mar. 1977.

DOLOVICH, M. B. et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. **Chest**, v. 127, n. 1, p. 335–371, 2005.

DUARTE, A. A. DE O.; PEREIRA, C. A. DE C.; RODRIGUES, S. C. 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. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, n. 5, p. 527–535, out. 2007.

ELKE, G. et al. Quantification of ventilation distribution in regional lung injury by electrical impedance tomography and xenon computed tomography. **Physiological Measurement**, v. 34, n. 10, p. 1303–1318, 1 out. 2013.

ERICSSON, E.; TESSELAAR, E.; SJÖBERG, F. Effect of Electrode Belt and Body Positions on Regional Pulmonary Ventilation- and Perfusion-Related Impedance Changes Measured by Electric Impedance Tomography. **PLOS ONE**, v. 11, n. 6, p. e0155913, 2 jun. 2016.

ESQUINAS, A. M. et al. Aerosol Therapy during Non-Invasive Mechanical Ventilation: Review of Key Technical Factors and Clinical Implications. **CANADIAN JOURNAL OF RESPIRATORY THERAPY JOURNAL**, v. 49, n. 1, p. 11–18, 2013.

FAGEVIK OLSÉN, M.; LANNEFORS, L.; WESTERDAHL, E. Positive expiratory pressure – Common clinical applications and physiological effects. **Respiratory Medicine**, v. 109, n. 3, p. 297–307, mar. 2015.

FAUROUX, B. et al. Optimization of Aerosol Deposition by Pressure Support in Children with Cystic Fibrosis. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 162, p. 2265–2271, 2000.

FERREIRA, G. M. et al. Espirometria de Incentivo com Pressão Positiva Expiratória é Benéfica após Revascularização Miocárdio. **Arq Bras Cardiol**, v. 94, n. 2, p. 246–251, 2010.

FRANÇA, E. E. T. et al. Nebulization associated with Bi-level noninvasive ventilation: Analysis of pulmonary radioaerosol deposition. **Respiratory Medicine**, v. 100, n. 4, p. 721–728, abr. 2006.

FRERICHS, I. et al. Monitoring Regional Lung Ventilation by Functional Electrical Impedance Tomography during Assisted Ventilation. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 873, n. 1 ELECTRICAL BI, p. 493–505, abr. 1999.

FRERICHS, I. et al. Detection of local lung air content by electrical impedance tomography compared with electron beam CT. **Journal of Applied Physiology**, v. 93, n. 2, p. 660–666, ago. 2002.

FRERICHS, I. et al. Distribution of lung ventilation in spontaneously breathing neonates lying in different body positions. **Intensive Care Medicine**, v. 29, n. 5, p. 787–794, 29 maio 2003.

FRERICHS, I. et al. Distribution of ventilation in young and elderly adults determined by electrical impedance tomography. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, v. 143, n. 1, p. 63–75, out. 2004.

FRERICHS, I. et al. Regional lung function determined by electrical impedance tomography during bronchodilator reversibility testing in patients with asthma. **Physiological Measurement**, v. 37, p. 698–712, 1 jun. 2016a.

FRERICHS, I. et al. Regional lung function determined by electrical impedance tomography during bronchodilator reversibility testing in patients with asthma. **Physiological Measurement**, v. 37, n. 6, p. 698–712, 1 jun. 2016b.

FRERICHS, I. et al. Chest electrical impedance tomography examination, data analysis, terminology, clinical use and recommendations: consensus statement of the TRanslational EIT developmeNt stuDy group. **Thorax**, v. 72, n. 1, p. 83–93, jan. 2017.

GALINDO-FILHO, V. C. et al. Noninvasive Ventilation Coupled With Nebulization During Asthma Crises: A Randomized Controlled Trial. **Respiratory Care**, v. 58, n. 2, p. 241–249, 2013.

GALINDO-FILHO, V. C. et al. Radioaerosol Pulmonary Deposition Using Mesh and Jet Nebulizers During Noninvasive Ventilation in Healthy Subjects. **Respiratory Care**, v. 60, n. 9, p. 1238–1246, 1 set. 2015.

GASS, R. et al. Effects of Expiratory Positive Airway Pressure on Exercise Tolerance, Dynamic Hyperinflation, and Dyspnea in COPD. **Respiratory Care**, v. 62, n. 10, p. 1298–1306, out. 2017.

GOELZER, L. S. et al. Effects of EPAP on exercise tolerance in COPD patients with dynamic hyperinflation and suspected abnormal left ventricular filling pressure by echocardiography. **International Journal of Cardiology**, v. 203, p. 888–890, jan. 2016.

GOLD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Inc**, v. www.gold.com, p. 1–124, 2018.

GRIVANS, C. et al. Positive end-expiratory pressure-induced changes in end-expiratory lung volume measured by spirometry and electric impedance tomography. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 55, p. 1068–1077, out. 2011.

HAEFFENER, M. P. et al. Incentive spirometry with expiratory positive airway pressure reduces pulmonary complications, improves pulmonary function and 6-minute walk distance in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. **American Heart Journal**, v. 156, n. 5, p. 900.e1-900.e8, nov. 2008.

HAHN, G. et al. Changes in the thoracic impedance distribution under different ventilatory conditions. **Physiological measurement**, v. 16, n. 3 Suppl A, p. A161-73, ago. 1995.

HAHN, G. et al. How absolute EIT reflects the dependence of unilateral lung aeration on hyper-gravity and weightlessness? **Physiological Measurement**, v. 34, p. 1063–1074, 1 set. 2013.

HEINRICH, S. et al. Body and head position effects on regional lung ventilation in infants: an electrical impedance tomography study. **Intensive Care Medicine**, v. 32, p. 1392–1398, 24 set. 2006.

HINZ, J. et al. Regional Ventilation by Electrical Impedance Tomography. **Chest**, v. 124, n. 1, p. 314–322, jul. 2003.

HSU, Y.-L. et al. Regional ventilation redistribution measured by electrical impedance tomography during spontaneous breathing trial with automatic tube compensation. **Physiological Measurement**, v. 38, p. 1193–1203, 1 jun. 2017.

JONES, P. W. et al. Minimal Clinically Important Differences in Pharmacological Trials. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 189, n. 3, p. 250–255, fev. 2014.

JONSON, B. et al. Monitoring of ventilation and lung mechanics during automatic ventilation. A new device. **Bulletin de physio-pathologie respiratoire**, v. 11, n. 5, p. 729–43, 1975.

KARSTEN, J. et al. Influence of different electrode belt positions on electrical impedance tomography imaging of regional ventilation: a prospective observational study. **Critical Care**, v. 20, n. 1, p. 3, 8 dez. 2015.

KRIEGER, B. P. Hyperinflation and Intrinsic Positive End-Expiratory Pressure: Less Room to Breathe. **Respiration**, v. 77, n. 3, p. 344–350, 2009.

KRUEGER-ZIOLEK, S. et al. EIT based pulsatile impedance monitoring during spontaneous breathing in cystic fibrosis. **Physiological Measurement**, v. 38, p. 1214–1225, 1 jun. 2017.

LAGHI, F.; GOYAL, A. Auto-PEEP in respiratory failure. **Minerva anestesologica**, v. 78, n. 2, p. 201–21, fev. 2012.

LAUBE, B. L. et al. Positive expiratory pressure changes aerosol distribution in patients with cystic fibrosis. **Respiratory care**, v. 50, n. 11, p. 1438–1444, 2005.

LEE, Z. et al. The Effect of Scatter and Attenuation on Aerosol Deposition as Determined by Gamma Scintigraphy. **Journal of Aerosol Medicine**, v. 14, n. 2, p. 167–183, jun. 2001.

LESSARD, M. R.; LOFASO, F.; BROCHARD, L. Expiratory muscle activity increases intrinsic positive end-expiratory pressure independently of dynamic hyperinflation in

mechanically ventilated patients. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 151, n. 2, p. 562–569, fev. 1995.

LEXMOND, A.; FORBES, B. Drug Delivery Devices for Inhaled Medicines. **Handbook of Experimental Pharmacology**, n. January, p. 265–280, 2016.

MACCARI, J. G. et al. Nebulization During Spontaneous Breathing, CPAP, and Bi-Level Positive-Pressure Ventilation: A Randomized Analysis of Pulmonary Radioaerosol Deposition. **Respiratory Care**, v. 59, n. 4, p. 479–484, 1 abr. 2014.

MEEK, P. et al. Dyspnea. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 159, n. 1, p. 321–340, jan. 1999.

MESQUITA, F. O. S. et al. Scintigraphic Assessment of Radio-Aerosol Pulmonary Deposition With the Acapella Positive Expiratory Pressure Device and Various Nebulizer Configurations. **Respiratory Care**, v. 59, n. 3, p. 328–333, 1 mar. 2014.

MILLER, M. R. General considerations for lung function testing. **European Respiratory Journal**, v. 26, n. 1, p. 153–161, 1 jul. 2005.

MONTEIRO, M. B. et al. Effects of Expiratory Positive Airway Pressure on Dynamic Hyperinflation During Exercise in Patients With COPD. **Respiratory Care**, v. 57, n. 9, p. 1405–1412, 1 set. 2012.

MOORE, V. C. Spirometry: step by step. **Breathe**, v. 8, n. 3, p. 232–240, 1 mar. 2012.

MORTENSEN, J. et al. The Effects of Postural Drainage and Positive Expiratory Pressure Physiotherapy on Tracheobronchial Clearance in Cystic Fibrosis. **Chest**, v. 100, n. 5, p. 1350–1357, nov. 1991.

MOSING, M. et al. Regional distribution of ventilation in horses in dorsal recumbency during spontaneous and mechanical ventilation assessed by electrical impedance tomography: a case series. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, n. 1, p. 127–132, jan. 2017.

NEWMAN, S. et al. Standardization of Techniques for Using Planar (2D) Imaging for Aerosol Deposition Assessment of Orally Inhaled Products. **Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery**, v. 25, n. S1, p. S-10-S-28, dez. 2012.

NGO, C. et al. Linearity of electrical impedance tomography during maximum effort breathing and forced expiration maneuvers. **Physiological Measurement**, v. 38, n. 1, p. 77–86, 1 jan. 2017.

OLSÉNI, L. et al. Chest physiotherapy in chronic obstructive pulmonary disease: forced expiratory technique combined with either postural drainage or positive expiratory pressure breathing. **Respiratory medicine**, v. 88, n. 6, p. 435–40, jul. 1994.

OSADNIK, C. R. et al. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 7, n. 7, p. CD004104, 13 jul. 2017.

PAIVA, D. N. et al. Continuous positive airway pressure and body position alter lung clearance of the radiopharmaceutical  $^{99m}\text{Tc}$ -diethylenetriaminepentaacetic acid ( $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA). **African Journal of Biotechnology**, v. 11, n. 99, p. 16519–16524, 11 dez. 2012.

PAIVA, D. N. et al. EFEITO DE DIFERENTES NÍVEIS DE PRESSÃO POSITIVA CONTINUA SOBRE A DEPURAÇÃO PULMONAR DO  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 4, n. 2, p. 154–158, 20 nov. 2014.

PEREIRA, C. A. DE C. Espirometria. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 28, n. Supl 3, p. 1–82, 2002.

PERNG, D.-W.; CHEN, P.-K. The Relationship between Airway Inflammation and Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Tuberculosis and Respiratory Diseases**, v. 80, p. 325, 2017.

POLLACK, C. V; FLEISCH, K. B.; DOWSEY, K. Treatment of acute bronchospasm with beta-adrenergic agonist aerosols delivered by a nasal bilevel positive airway pressure circuit. **Annals of emergency medicine**, v. 26, n. 5, p. 552–7, nov. 1995.

PULLETZ, S. et al. Effects of restricted thoracic movement on the regional distribution of ventilation. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 54, p. 751–760, 15 abr. 2010.

RADKE, O. C. et al. Comparison of distribution of lung aeration measured with EIT and CT in spontaneously breathing, awake patients. **Bio-Medical Materials and Engineering**, v. 27, p. 315–325, 28 set. 2016.

REIFFERSCHIED, F. et al. Regional ventilation distribution determined by electrical impedance tomography: reproducibility and effects of posture and chest plane. **Respirology (Carlton, Vic.)**, v. 16, n. 3, p. 523–31, abr. 2011.

RICHARD, J. et al. Electrical impedance tomography compared to positron emission tomography for the measurement of regional lung ventilation: an experimental study. **Critical Care**, v. 13, n. 3, p. R82, 2009.

RIEDEL, T.; RICHARDS, T.; SCHIBLER, A. The value of electrical impedance tomography in assessing the effect of body position and positive airway pressures on regional lung ventilation in spontaneously breathing subjects. **Intensive care medicine**, v. 31, p. 1522–8, 30 nov. 2005.

ROCHWERG, B. et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. **The European respiratory journal**, v. 50, n. 2, p. 1602426, ago. 2017.

RYLANDER, C. et al. Uneven distribution of ventilation in acute respiratory distress syndrome. **Critical care (London, England)**, v. 9, n. 2, p. R165-71, abr. 2005.

SCHULZ, K. F. et al. CONSORT 2010 Statement : updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. **British Medical Journal**, v. 340, n. march, p. 698–702, 2010.

SHI, C. et al. Assessment of Regional Ventilation Distribution: Comparison of Vibration

Response Imaging (VRI) with Electrical Impedance Tomography (EIT). **PLoS ONE**, v. 9, n. 1, p. e86638, 27 jan. 2014.

SNELL, N. J. C.; GANDERTON, D. Assessing lung deposition of inhaled medications. **Respiratory Medicine**, v. 93, n. 2, p. 123–133, fev. 1999.

SORENSEN, H. M.; SHELLEDY, D. C.; AARC. AARC clinical practice guideline. Intermittent positive pressure breathing--2003 revision & update. **Respiratory care**, v. 48, n. 5, p. 540–6, maio 2003.

SPIETH, P. M.; GÜLDNER, A.; DE ABREU, M. G. Chronic obstructive pulmonary disease. **Current opinion in anaesthesiology**, v. 25, n. 1, p. 24–9, fev. 2012.

STRICKLAND, S. L. et al. AARC clinical practice guideline: effectiveness of nonpharmacologic airway clearance therapies in hospitalized patients. **Respiratory care**, v. 58, n. 12, p. 2187–93, dez. 2013.

TANG, Y. et al. The measurement of lung volumes using body plethysmography and helium dilution methods in COPD patients: a correlation and diagnosis analysis. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, p. 37550, 23 dez. 2016.

TOBIN, M. J.; LODATO, R. F. PEEP, Auto-PEEP, and Waterfalls. **Chest**, v. 96, n. 3, p. 449–451, 1 set. 1989.

TZANI, P. et al. Dynamic hyperinflation is associated with a poor cardiovascular response to exercise in COPD patients. **Respiratory research**, v. 12, n. 1, p. 150, 10 nov. 2011.

VAN HENGSTUM, M. et al. The effect of positive expiratory pressure versus forced expiration technique on tracheobronchial clearance in chronic bronchitics. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 23, n. S143, p. 114–118, 1988.

VARGA, J. Mechanisms to dyspnoea and dynamic hyperinflation related exercise intolerance in COPD. **Acta Physiologica Hungarica**, v. 102, n. 2, p. 163–175, jun. 2015.

VICTORINO, J. A. et al. Imbalances in Regional Lung Ventilation. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 169, p. 791–800, abr. 2004.

VOGT, B. et al. Spatial and temporal heterogeneity of regional lung ventilation determined by electrical impedance tomography during pulmonary function testing. **Journal of Applied Physiology**, v. 113, n. 7, p. 1154–1161, out. 2012.

VOGT, B. et al. Regional lung response to bronchodilator reversibility testing determined by electrical impedance tomography in chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology**, v. 311, n. 1, p. L8–L19, jul. 2016a.

VOGT, B. et al. Regional lung response to bronchodilator reversibility testing determined by electrical impedance tomography in chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology**, v. 311, n. 1, p. L8–L19, jul. 2016b.

WEDZICHA, J. A; WILKINSON, T. Impact of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations on patients and payers. **Proceedings of the American Thoracic Society**, v. 3, n.

3, p. 218–21, maio 2006.

WETTSTEIN, M.; RADLINGER, L.; RIEDEL, T. Effect of Different Breathing Aids on Ventilation Distribution in Adults with Cystic Fibrosis. **PLoS ONE**, v. 9, n. 9, p. e106591, 15 set. 2014.

WISE, R. A. et al. Guiding Principles for the Use of Nebulized Long-Acting Beta2-Agonists in Patients with COPD: An Expert Panel Consensus. **Chronic obstructive pulmonary diseases (Miami, Fla.)**, v. 4, n. 1, p. 7–20, 15 nov. 2016.

WRIGGE, H. et al. Electrical impedance tomography compared with thoracic computed tomography during a slow inflation maneuver in experimental models of lung injury\*. **Critical Care Medicine**, v. 36, n. 3, p. 903–909, mar. 2008.

ZAKYNTHINOS, S. G. et al. Accurate measurement of intrinsic positive end-expiratory pressure: how to detect and correct for expiratory muscle activity. **European Respiratory Journal**, v. 10, n. 3, p. 522–9, mar. 1997.

ZHAO, Z. et al. Spontaneous breathing trials after prolonged mechanical ventilation monitored by electrical impedance tomography: an observational study. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 61, n. 9, p. 1166–1175, out. 2017.

**APENDICE A – TCLE UFPE**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****Esclarecimentos**

Este é um convite para você participar da pesquisa **“IDENTIFICAÇÃO DO NÍVEL DE APRISIONAMENTO AÉREO E EFEITOS DE DIFERENTES MODOS DE VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA ASSOCIADA À AEROSSOLTERAPIA EM PACIENTES COM DPOC EM RESPIRAÇÃO ESPONTÂNEA: ANÁLISE DE CINTILOGRAFIA E DE TOMOGRAFIA POR IMPEDÂNCIA ELÉTRICA.”** que é coordenada pelo pesquisador **CATARINA RATTES**.

Sua participação é voluntária, o que significa que você poderá desistir a qualquer momento, retirando seu consentimento, sem que isso lhe traga nenhum prejuízo ou penalidade.

Essa pesquisa procura **desenvolver um método de identificação do aprisionamento aéreo de pacientes com DPOC moderada e grave no período de intercrise em respiração espontânea e em ventilação não invasiva através da Tomografia de Impedância Elétrica e comparar os efeitos de diferentes modos de VNI associada à aerossolterapia através da Cintilografia Pulmonar e da Tomografia de Impedância Elétrica em pacientes com DPOC no período de intercrise.** Caso decida aceitar o convite, você será submetido(a) ao(s) seguinte(s) procedimentos: **Teste de função pulmonar, medidas antropométricas, avaliação da ventilação pulmonar regional, avaliação da distribuição de volume tricompartimental da caixa torácica, realização de ventilação não invasiva (VNI) e avaliação da deposição pulmonar de radioaerossol.**

Os riscos envolvidos com sua participação são: **inconveniência pela necessidade de despir a parte superior do tronco (tirar camisa, camiseta ou vestido) para avaliação através da Pletismografia óptico-eletrônica e Tomografia de Impedância Elétrica e desconforto na região da face pela pressão causada pela fixação da máscara de VNI,** que serão minimizados através das seguintes providências: **participação de equipe qualificada e o mínimo de exposição do paciente, adequação e adaptação da máscara à face do paciente, e caso for necessário, interrupção ou suspensão do procedimento.**

Você terá os seguintes benefícios ao participar da pesquisa: **melhora da sensação de cansaço respiratório e dispneia após nebulização, melhora das trocas gasosas e prevenção de atelectasias devido à utilização da pressão positiva nas vias aéreas, auxílio na ampliação do conhecimento sobre métodos de avaliação das alterações respiratórias e adequação das técnicas terapêuticas e preventivas a fim de melhorar a qualidade de sobrevivência de pessoas que possuem o mesmo diagnóstico que o seu.**

Todas as informações obtidas serão sigilosas e seu nome não será identificado em nenhum momento. Os dados serão guardados em local seguro e a divulgação dos resultados será feita de forma a não identificar os voluntários.

Sua participação na pesquisa não trará qualquer tipo de ônus ou despesas.

Você ficará com uma cópia deste Termo e toda a dúvida que você tiver a respeito desta pesquisa, poderá perguntar diretamente para **Catarina Rattes, Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal do Pernambuco, Av. Prof. Moraes Rêgo, 1235 – Cidade Universitária – Recife-PE** ou pelo telefone **(81) 2126-8496 e (81) 97635971 (inclusive ligações à cobra).**

Dúvidas a respeito da ética dessa pesquisa poderão ser questionadas ao Comitê de Ética em Pesquisa (Av. da Engenharia s/n – 1º Andar, Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600 ou pelo telefone (81) 2126-8588.

#### Consentimento Livre e Esclarecido

Declaro que compreendi os objetivos desta pesquisa, como ela será realizada, os riscos e benefícios envolvidos e concordo em participar voluntariamente da pesquisa **“IDENTIFICAÇÃO DO NÍVEL DE APRISIONAMENTO AÉREO E EFEITOS DE DIFERENTES MODOS DE VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA ASSOCIADA À AEROSSOLTERAPIA EM PACIENTES COM DPOC EM RESPIRAÇÃO ESPONTÂNEA: ANÁLISE DE CINTILOGRAFIA E DE TOMOGRAFIA POR IMPEDÂNCIA ELÉTRICA.”**.

#### **Participante da pesquisa:**

Nome:

Assinatura:



#### **Pesquisador responsável**

Nome: Catarina Rattes

Email: [catarina\\_rattes@hotmail.com](mailto:catarina_rattes@hotmail.com)

Assinatura:

Endereço profissional: **Av. Prof. Moraes Rêgo, 1235 – Cidade Universitária – Recife-PE.**

Fone: **(81) 2126-8496 (81) 97635971 – inclusive ligações a cobra**

#### **Comitê de Ética e Pesquisa**

Endereço: Av. da Engenharia s/n – 1º Andar, Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600

Fone: (81) 2126-8588.

#### **Testemunha 1:**

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

Assinatura: \_\_\_\_\_

#### **Testemunha 2:**

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

Assinatura: \_\_\_\_\_

## APENDICE B – TCLE UFRN

Termo de consentimento livre e esclarecido



DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### Cópia do Voluntário

Este é um convite para você participar da pesquisa: “Aerossolterapia com pressão expiratória positiva em indivíduos obesos com DPOC: eficácia sobre o padrão de deposição pulmonar e determinação de fatores preditores” que tem como pesquisador responsável Taciano Dias de Souza Rocha.

Esta pesquisa pretende medir a via aérea superior (região da garganta) de adultos obesos com e sem DPOC e comparar com as medidas de adultos com peso normal, com e sem DPOC. Além disso, queremos saber se o uso de um dispositivo chamado EPAP, que faz uma resistência contra o sopro do paciente, ajuda na qualidade da nebulização.

O motivo que nos leva a fazer este estudo é entender melhor as características da anatomia dos pacientes obesos e com DPOC que possam interferir na nebulização deles, além de planejar alguma forma de ajudar no tratamento desses pacientes.

Caso você decida participar da pesquisa, você deverá comparecer ao Hospital das Clínicas (UFPE) em três dias. No primeiro dia faremos três avaliações: Espirometria (para avaliar sua função pulmonar), Tomografia Computadorizada, Tomografia de Impedância Elétrica e Ultrassonografia (para fazer as medidas da via aérea na altura do pescoço, sem causar qualquer dor nem desconforto). No segundo dia, você receberá nebulização com uso de válvula EPAP. No terceiro dia você receberá nebulização, com as mesmas características, sem a válvula EPAP.

A previsão de riscos é mínima. A substância utilizada para marcar o broncodilatador e observar sua deposição pela Cintilografia é radioativa, mas não oferece riscos à saúde pois a sua quantidade é mantida em valores mínimos, inofensivos ao voluntário e ao pesquisador. Esse contato chega a ser mais fraco do que quando você faz um Raio X. Pode ocorrer uma breve sensação desconforto por deitar-se e aguardar cerca de 5 minutos sem mover-se para realizar a tomografia. Isso será minimizado por mudança de postura e breve caminhada, sempre que necessário. A realização da Tomografia de Impedância Elétrica implicará apenas na utilização de uma cinta na região torácica, utilizando-se material descartável estéril para sua aplicação, sem gerar nenhum desconforto. Assim, os riscos são semelhantes àqueles sentidos num exame físico ou psicológico de rotina.

Você terá como benefícios a avaliação completa da sua condição respiratória e a possibilidade de acompanhamento dos sintomas da doença. Além disso, será possível medir as características que permitirão o ajuste de doses de medicamento, e os pesquisadores também o orientarão quanto à utilização de medicamentos orais e/ou inalatórios, com o objetivo de aumentar a aderência ao tratamento e reduzir a intensidade dos sintomas da DPOC.

Em caso de algum problema que você possa ter (relacionado com a pesquisa), você terá direito a assistência gratuita que será prestada pelo pesquisador responsável Taciano Dias de Souza Rocha e durante todo o período da pesquisa você poderá tirar suas dúvidas ligando para pessoalmente, ou pelo telefone: (81) 99607-2870.

Você tem o direito de se recusar a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem nenhum prejuízo para você. Os dados que você irá nos fornecer serão confidenciais e serão divulgados apenas em congressos ou publicações científicas, não havendo divulgação de nenhum dado que possa lhe identificar. Esses dados serão guardados pelo pesquisador responsável por essa pesquisa em local seguro e por um período de 5 anos.

Se você tiver algum gasto pela sua participação nessa pesquisa, ele será assumido pelo pesquisador e reembolsado para você. Se você sofrer algum dano comprovadamente decorrente desta pesquisa, você será indenizado.

Qualquer dúvida sobre a ética dessa pesquisa você deverá ligar para o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, telefone (84) 3215-3135. Este documento foi impresso em duas vias. Uma ficará com você e a outra com o pesquisador responsável Taciano Dias de Souza Rocha.

\_\_\_\_\_ (rubrica do Participante) \_\_\_\_\_ (rubrica do Pesquisador)

#### *Consentimento Livre e Esclarecido*

Após ter sido esclarecido sobre os objetivos, importância e o modo como os dados serão coletados nessa pesquisa, além de conhecer os riscos, desconfortos e benefícios que ela trará para mim e ter ficado ciente de todos os meus direitos, concordo em participar da pesquisa Aerossolterapia com pressão expiratória positiva em indivíduos obesos com DPOC: eficácia sobre o padrão de deposição pulmonar e determinação de fatores preditores, e autorizo a divulgação das informações por mim fornecidas em congressos e/ou publicações científicas desde que nenhum dado possa me identificar.

Recife, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

#### **Assinatura do participante da pesquisa**

#### *Declaração do pesquisador responsável*

Como pesquisador responsável pelo estudo Aerossolterapia com pressão expiratória positiva em indivíduos obesos com DPOC: eficácia sobre o padrão de deposição pulmonar e determinação de fatores preditores, declaro que assumo a inteira responsabilidade de cumprir fielmente os procedimentos metodologicamente e direitos que foram esclarecidos e assegurados ao participante desse estudo, assim como manter sigilo e confidencialidade sobre a identidade do mesmo.

Declaro ainda estar ciente que na inobservância do compromisso ora assumido estarei infringindo as normas e diretrizes propostas pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde – CNS, que regulamenta as pesquisas envolvendo o ser humano.

Recife, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

#### **Assinatura do pesquisador responsável**

Pesquisador Responsável

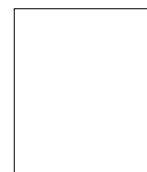
Taciano Dias de Souza Rocha - CREFITO 131552 - F

E-mail: taciano\_rocha@hotmail.com

Rua Dr. Berardo 82, 1002. Madalena Recife - PE.

Recife – PE. CEP 52610-300

Telefone: (81) 3236-1539



Impressão  
datiloscópica do  
participante

## APÊNDICE C – ARTIGO 1

### **ELECTRICAL IMPEDANCE TOMOGRAPHY IN SPONTANEOUS BREATHING: A VALIDATION STUDY.**

Catarina Rattes<sup>1</sup>; Shirley L Campos<sup>1</sup>; Taciano Rocha<sup>2</sup>; Renata Pereira<sup>2</sup>; Èrika A M de Andrade<sup>1</sup>; Rodrigo Viana<sup>1</sup>; Nadja Rolim<sup>3</sup>; Caio CA Morais<sup>4</sup>; Carolina E Kajiyama<sup>4</sup>; Eduardo L V Costa<sup>4</sup>; Marcelo B P Amato<sup>4</sup>; Armèle D de Andrade<sup>1</sup>.

1. Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE);
2. Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN);
3. Setor de Diag-Imagem, Hospital das Clínicas de Pernambuco (HC-PE);
4. Divisão Pulmonar, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo (USP)

**Corresponding Author:**

armedornelas@yahoo.com

Universidade Federal de Pernambuco

Departamento de Fisioterapia

Av. Jorn. Anibal Fernandes, s/n. Cidade Universitária

CEP: 50740 - 560 - Recife – PE (BRA)

**This article has a data supplement.**

## ABSTRACT

**Rationale:** In the process of evolution of the use of electrical impedance tomography there is a real need to validate its use during spontaneous breathing, due to the increasing number of publications in recent years.

**Objectives:** To validate the use of electrical impedance tomography in spontaneous breathing for the evaluation of regional pulmonary ventilation and pulmonary volumes in comparison with computed tomography (CT) and pneumotachograph.

**Methods:** Healthy subjects were evaluated simultaneously with electrical impedance tomography and computed tomography for agreement analysis of regional distribution of lung volume, also simultaneously with pneumotachograph for agreement analysis and reproducibility of global lung volumes.

**Measurements and Main Results:** The regional distribution of lung volume showed good agreement between the instruments. A better agreement in the 15 cm segment of the lung CT was observed (right lung: bias = -1% and sample limits of agreement = -9 to 7% and ventral region: bias = -1% and sample limits of agreement = 12 to 10%). The agreement by gender and body weight were similar to the estimated results for the whole sample. Impedance tomography showed good reproducibility and reliability in maximal pulmonary volumes. Good agreement was found between the pulmonary volumes evaluated through impedance and pneumotachograph.

**Conclusions:** Electrical impedance tomography is a valid and reliable instrument for assessing regional pulmonary ventilation and pulmonary volumes of individuals in spontaneous breathing.

**Key-works:** physiologic monitoring; reproducibility of results, validation studies; electrical impedance tomography

## INTRODUCTION

Electrical impedance tomography (EIT) has been used as a tool to aid clinical decision in the management of mechanically ventilated patients, as it works continuously at the bedside, non-invasively and is radiation-free. It is dedicated to monitoring ventilation, which includes mechanics of the respiratory system and pulmonary volume changes, as well as perfusion and gas exchange (1,2).

The validation of EIT during mechanical ventilation was verified in animals (3–5) and in critically ill patients (6), being considered a reliable instrument to evaluate the variations in tidal volume distribution and regional pulmonary ventilation. Considering the evolution of applicability and usability of the technology, there is a need for validation of EIT use in spontaneous breathing due to the increasing number of publications in recent years, using EIT in individuals performing cycles of spontaneous breathing with or without ventilatory support (2,7–16).

However, in a recent study, Radke et al. (2016) performed a direct comparison of the EIT and Computed Tomography measurements of patients breathing spontaneously, and their results showed a weak correlation between pulmonary volume distributions. This result, in conflict with the preliminary validation studies, may have been influenced by a series of methodological limitations pointed out by the authors, such as: non-simultaneous CT / EIT evaluation with difficult image alignment, issues in the definition of lung regions of interest and different thickness of the lung zones analysed in the TC / EIT comparison (17).

The objective of this study was to validate the use of EIT in spontaneous breathing through 1) analysis of the regional distribution of lung volume estimated by EIT, compared to CT, and its variability by sex and body weight; 2) evaluation of intra- and inter-examiner reproducibility and reliability of measurements of maximum pulmonary volumes and regional

pulmonary ventilation; and 3) EIT flow sensor validation for different global respiratory volumes compared to Pneumotachograph (PNT).

## **METHODS**

Thirty-eight healthy volunteers without history of lung disease were evaluated (Figure 1) after signed the informed consent form. The protocol of this study was evaluated and approved by the human research ethics committee.

All volunteers underwent an initial evaluation: anamnesis, anthropometry (weight, height and chest circumference) and lung function (additional details are described in the supplemental material).

### **Experimental protocol**

Each volunteer underwent a simultaneous evaluation with both the EIT and the CT during the execution of two non-consecutive pauses: inspiratory pause and expiratory pause (18). Each volunteer was positioned following a random sequence, in a ratio of two volunteers in dorsal decubitus, to one in ventral, right lateral or left lateral decubitus.

The EIT images were acquired using the impedance tomography ENLIGHT® 1800 (Timpel S.A., São Paulo, Brazil) with a 32-electrode strap positioned on the volunteer's chest (19). Data recording began 5 minutes before the CT scan and continued uninterruptedly until the end of the entire examination. CT images were performed using a 128-channel Multislice Computed Tomography (Aquilion CXL, Toshiba, Japan), with two sets of helical low dose CT (thickness = 1 mm; current = 184 mA; potential = 120 kV; pitch = 1 mm).

### **Data Processing and Statistical Analysis**

The processing of CT and EIT images was performed offline in the analysis software of each equipment.

#### *CT and EIT analysis*

CT and EIT images were processed in two regions of interest (ROI): right (Right) and anterior lung regions (Ventral), which were defined according to the position of the reference electrodes of the EIT belt. In the CT scan, the images were segmented into 4 analysis bands: 5, 10, 15 cm, and the whole lung, with reference to the mid slice, which corresponded to the average position of the EIT's belt.

For comparison purposes of the evaluation instruments, the proportion of pulmonary ventilation distribution in each ROI was considered in percentage. The influence of the air volume of the gastric bubble was calculated together with the air volume of the lung when compared to the pulmonary ventilation estimated by the EIT (Figure 2).

#### *Intra- and inter-examiner Reproducibility and Reliability*

The reproducibility and reliability of the electric impedance variation measurements with the EIT was evaluated through three repeated measures of vital capacity (VC) performed during the same EIT recording by each volunteer. Intra- and inter-examiner reliability was assessed by CV measurements performed by different evaluators on the same day (day 1) and by the same evaluator on another day (day 2), with a maximum interval of 7 days between the evaluations.

The agreement analysis of the pulmonary volumes evaluated through the EIT flow sensor was carried out with the volumes evaluated through a pneumotachograph (PNT) (Huns Ruldolf, Inc., Kansas - USA).

### *Statistical analysis:*

The descriptive data were presented as means  $\pm$  standard deviation, maximum and minimum values. The ventilation distribution of CT and EIT, the volumes of PNT and EIT, and reproducibility analysis, were compared according to the principles proposed by Bland and Altman (1996), with graphs showing agreement between the two imaging methods and a 95% confidence interval (20). Statistical analysis was performed using R software (R core team (2016), R foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Additional details are described in the supplemental material.

## **RESULTS**

Fifty-two volunteers participated in the study. In the validation stage CT vs EIT, 38 volunteers participated, of which six volunteers were excluded from the data analysis: 3 due to failure to perform the apnea maneuver during CT and 3 because of an error in the reconstruction of CT images; accounting for 32 volunteers (Table 1).

### *Electrodes belt positioning*

During the data analysis, the height of the belt positioning in the chest of each volunteer was verified in the CT image of the expiratory pause, in relation to the reference protocol of Karsten et al., 2016. On average, the belts were positioned  $3.45 \pm 0.63$  cm above the reference level, with no negative repercussions under the EIT evaluation.

### *Agreement (for the whole sample)*

The agreement between the lung volume distribution estimated by EIT and CT for the whole sample in the images corresponding to 5, 10 and 15 cm pulmonary segments and for the whole lung were acceptable, that is, the agreement limits of the sample did not exceed the

initially established limits (Figure 3). The best agreement value was in the 15-centimeter lung segments, with lower ventilation differences for the right ROI (bias = -1% and sample limits of agreement = -9 to 7%) and for the ventral ROI (bias = -1% and sample limits of agreement = -12 to 10%).

#### *Agreement (man/woman)*

Figures 4 and 5 show the agreement results for the pulmonary volume distribution for men and women of the studied sample, respectively. Similar agreement values were observed with the results estimated for the whole sample, highlighting the agreement results for the women, whose agreement limits were greater than the men for right ROI (bias = -1% and sample limits of agreement = 10 to 9%) and for ventral ROI (bias = 0% and sample limits of agreement = -12 to 13%) in the 15cm segment.

#### *Agreement (normal weight / overweight and obese)*

The agreement between the estimates of lung volume distribution for normal body weight ( $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ ) and overweight / obese ( $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) individuals are shown in Figures 6 and 7. Similar agreement values for normal weight individuals and overweight / obese individuals were observed.

#### *Gastric bubble*

All volunteers had gastric bubble on the CT image, some smaller and others larger, but in no case was the presence of air in the stomach detected through the EIT to the point of interfering in the accuracy of the regional pulmonary ventilation measurements, even when belt

positioning could reach the bubble. Differences lower than 1% were found on CT for air volume values with and without gastric bubble, for the right ROI (bias = 0.1% and sample limits of agreement = -0.7 to 0.9%) and for the ventral ROI (bias = -0.09% and sample limits of agreement = -0.9 to 0.8%).

#### *Intra- and inter-rater Reproducibility and Reliability*

An error of less than 1% was observed when comparing the right and ventral ROI between maneuvers and inter-rater, and an error of less than 1.5% was seen when comparing the right and ventral ROI in the intra-rater, with no statistically significant differences between them.

#### *Agreement of tidal volume and lung capacities of the EIT*

No difference was found between the mean volumes for EIT and PNT measures. In the Bland-Altman analysis, the smallest error found was 10ml for inspiratory tidal volume values and the largest error was - 59ml for inspiratory capacity values, which in both cases corresponded to values lower than 3 % of total value. A strong correlation of volume measurements between the instruments was found, as well as excellent ICC agreement and consistency between measurements (Table 3).

## **DISCUSSION**

The main results of this study were: 1. The regional distribution of pulmonary volume estimated by the EIT and CT showed good agreement, with a better result in the image segment of 15 cm of the lung (7.5 cm above and below the midline of the belt) of the CT images; 2. The

agreement by sex and body weight were similar to the results of the estimates for the whole sample; 3. The EIT showed good reproducibility in maximum pulmonary volumes; 4. The EIT images showed good intra- and inter-examiner reliability between maximal pulmonary volume maneuvers; 5. There was a good agreement between lung volumes assessed through the EIT and the PNT; 6. the air present in the gastric bubble does not interfere with the EIT reading regarding lung volumes.

An important methodological aspect of this study was the validation of EIT images in spontaneous breathing in humans simultaneously with CT. The advantage of this approach was the possibility of finding a better agreement between the EIT and CT images during the respiratory pauses performed at the same time, ensuring the analysis of the lungs segments in the CT with the EIT belt positioning as reference. The absence of simultaneous evaluation between instruments was an aspect reported as a limitation in the validation studies of Victorino et al., 2004 and Radke et al., 2016.

Another important advantage of this method of analysis was the possibility of verifying the influence of the gastric bubble on the EIT reading, which allowed to clarify that it does not interfere in the pulmonary ventilation reading. This allowed to rule out the possibility of an influence of the air trapped in the stomach, seen in some of the individuals during the evaluation with the EIT, even considering the effect of different decubitus.

The variability among the subjects of the study regarding age, sex, weight and different decubitus during validation was intentional, to ensure that the evaluation of pulmonary ventilation through EIT could be validated, even with several divergent factors. The study by Radke et al (2016) also showed a diversity between age, weight and sex, but did not perform a subgroup analysis in its sample, which would allow to verify the influence of these variables on the results found.

The use of multislice CT allowed the analysis of the CT images in cuts of different thickness (segments of 5, 10 and 15 cm), which made it possible to determine with better precision a tissue thickness equivalent to the EIT representation. It is understood that EIT is more sensitive to conductivity changes in the electrode plane, but part of the electric current flows at levels above and below that plane (1). Some of the image generated by the impedance is susceptible to influences of the conductivity changes in these planes outside of the electrodes (1,6). In theory, there was a 10 cm influence above or below the plane of the electrodes (6), but the results of this study show a better agreement of the EIT images within the 15 cm segment (7.5cm above and 7.5cm below the electrodes median plane) and a lower agreement when compared to the total lung.

Concerning the analysis by segments, as well as in the total lung, the greatest error found was well below what was established as the maximum acceptable limit (worse bias = + 6%, reaching + 19% in the variation of its limits). These results are also lower than those found by Victorino et al. (2004), whose worst agreement showed an error of + 9.4%, with limits ranging from -6.4 to 25% in the ventral region.

A greater error magnitude was found in the Bland-Altman analysis in the ventral region of the 15cm segment in women and in overweight / obese volunteers. This result can be explained by the higher fat concentration in this region, either by the presence of the breasts in the women, or by the increased adipose tissue layer in the overweight / obese, thus producing a medium with higher resistivity and lower conductivity of the electric current generated by the EIT (21). Another factor that may have influenced this result is the imbalance related to the lung position in relation to gravity, as reported by Victorino et al (2004), who observed that the worst agreement rates were in the non-dependent pulmonary region. In our results, 70% of the women and 80% of the overweight and obese individuals were positioned in dorsal decubitus, putting the ventral region of the lung in a non-dependent position.

The estimates of reproducibility and Reliability of the vital capacity maneuvers were very good in the three situations studied (between maneuvers, intra and inter rater). In addition, the choice to work with maximum lung capacity maneuvers was intentional, as there is a greater potential of physiological irregularity in spontaneous breathing than during controlled ventilation, namely mechanical ventilation, with no control of respiratory cycles and a greater variability of the data to be compared (22).

### *Limitations of the study*

Despite the concern to perform validation in different postures, a lower number of individuals assessed in ventral ( $n = 3$ ), right lateral ( $n = 4$ ) and left lateral ( $n = 4$ ) decubitus made it impossible to perform an agreement analysis between EIT and TC by decubitus, to observe its influence on the impedance readings in a more specific way. Even with this limitation, it was possible to observe that the presence of different decubitus did not generate enough variations for not validating the instruments.

Another limitation of the study may be related to the impossibility of performing a CT evaluation in sitting position or in dorsal decubitus with a  $45^\circ$  inclination, considering that most of the intervention postures and clinical evaluation of individuals in spontaneous breathing occur in the seated position, dorsal decubitus at  $45^\circ$  and dorsal decubitus at  $0^\circ$ . Even so, it was possible to observe that the EIT is valid to evaluate regional pulmonary ventilation in different postures.

### *Implications of Current Results*

The use of EIT in spontaneous breathing is a current, promising and growing reality. With the results found in this study, it is possible to affirm that the EIT provides a quantitative reading, with good agreement, of the changes in air content of the lungs. It is a valid instrument to evaluate individuals in spontaneous breathing, independently of age, sex, weight and

decubitus, both in terms of regional ventilation and lung volumes. This validation provides confidence in the use of EIT in monitoring regional pulmonary ventilation in spontaneously breathing individuals, and it can be used in different clinical diagnostic applications, such as: pre, intra and postoperative monitoring, post-extubation, and during the use of positive pressure in non-invasive mechanisms.

In conclusion, EIT is a valid and reliable instrument for assessing regional pulmonary ventilation and pulmonary volumes of individuals in spontaneous breathing.

**Funding information:** This study was supported by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq, da Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco - FACEPE (APQ – 0154-4.08/15) and CAPES / PROCAD CAPES/PROCAD (Grant no.88881.068409/2014-01).

## REFERENCES

1. Adler A, Amato MB, Arnold JH, Bayford R, Bodenstein M, Böhm SH, et al. Whither lung EIT: Where are we, where do we want to go and what do we need to get there? *Physiol Meas*, 2012 May 1;33(5):679–94.
2. Frerichs I, Amato MBP, van Kaam AH, Tingay DG, Zhao Z, Grychtol B, et al. Chest electrical impedance tomography examination, data analysis, terminology, clinical use and recommendations: consensus statement of the TRanslational EIT developmeNt stuDy group. *Thorax*, 2017 Jan;72(1):83–93.
3. Frerichs I, Hinz J, Herrmann P, Weisser G, Hahn G, Dudykevych T, et al. Detection of local lung air content by electrical impedance tomography compared with electron beam CT. *J Appl Physiol*, 2002 Aug;93(2):660–6.
4. Elke G, Fuld MK, Halaweish AF, Grychtol B, Weiler N, Hoffman EA, et al. Quantification of ventilation distribution in regional lung injury by electrical impedance tomography and xenon computed tomography. *Physiol Meas*, 2013 Oct 1;34(10):1303–18.
5. Wolf GK, Gómez-Laberge C, Rettig JS, Vargas SO, Smallwood CD, Prabhu SP, et al. Mechanical Ventilation Guided by Electrical Impedance Tomography in Experimental Acute Lung Injury\*. *Crit Care Med*, 2013 May;41(5):1296–304.
6. Victorino JA, Borges JB, Okamoto VN, Matos GFJ, Tucci MR, Caraméz MPR, et al. Imbalances in Regional Lung Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004 Apr;169:791–800.
7. Caruana LR, Paratz JD, Chang A, Barnett AG, Fraser JF. The time taken for the regional distribution of ventilation to stabilise: An investigation using electrical impedance tomography. *Anaesth Intensive Care*. 2015;43(1):88–91.

8. Ericsson E, Tesselaar E, Sjöberg F. Effect of Electrode Belt and Body Positions on Regional Pulmonary Ventilation- and Perfusion-Related Impedance Changes Measured by Electric Impedance Tomography. Staffieri F, editor. PLoS One, 2016 Jun 2;11(6):e0155913.
9. Mosing M, Marly-Voquer C, MacFarlane P, Bardell D, Böhm SH, Bettschart-Wolfensberger R, et al. Regional distribution of ventilation in horses in dorsal recumbency during spontaneous and mechanical ventilation assessed by electrical impedance tomography: a case series. Vet Anaesth Analg, 2017 Jan;44(1):127–32.
10. Vogt B, Mendes L, Chouvarda I, Perantoni E, Kaimakamis E, Becher T, et al. Influence of torso and arm positions on chest examinations by electrical impedance tomography. Physiol Meas, 2016 Jun 1;37(6):904–21.
11. Becher T, Vogt B, Kott M, Schädler D, Weiler N, Frerichs I. Functional Regions of Interest in Electrical Impedance Tomography: A Secondary Analysis of Two Clinical Studies. Latzin P, editor. PLoS One, 2016 Mar 24;11(3):1–16.
12. Bickenbach J, Czaplik M, Polier M, Marx G, Marx N, Dreher M. Electrical impedance tomography for predicting failure of spontaneous breathing trials in patients with prolonged weaning. Crit Care, 2017;21(1):177.
13. Yıldırım F, Esquinas AM, Glossop AJ. Noninvasive mechanical ventilation during spontaneous breathing anaesthesia: Can electrical impedance tomography be a useful bedside tool to titrate PEEP level? J Clin Anesth, 2017 Jun;39:106–7.
14. Wettstein M, Radlinger L, Riedel T. Effect of Different Breathing Aids on Ventilation Distribution in Adults with Cystic Fibrosis. Hartl D, editor. PLoS One, 2014 Sep 15;9(9):e106591.
15. Ngo C, Leonhardt S, Zhang T, Lüken M, Misgeld B, Vollmer T, et al. Linearity of

- electrical impedance tomography during maximum effort breathing and forced expiration maneuvers. *Physiol Meas*, 2017 Jan 1;38(1):77–86.
16. Krueger-Ziolek S, Schullcke B, Gong B, Müller-Lisse U, Moeller K. EIT based pulsatile impedance monitoring during spontaneous breathing in cystic fibrosis. *Physiol Meas*, 2017 Jun 1;38:1214–25.
  17. Radke OC, Schneider T, Braune A, Pirracchio R, Fischer F, Koch T. Comparison of distribution of lung aeration measured with EIT and CT in spontaneously breathing, awake patients<sup>1</sup>. *Biomed Mater Eng*, 2016 Sep 28;27:315–25.
  18. CROTTI S, MASCHERONI D, CAIRONI P, PELOSI P, RONZONI G, MONDINO M, et al. Recruitment and Derecruitment during Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001 Jul 1;164(1):131–40.
  19. Karsten J, Stueber T, Voigt N, Teschner E, Heinze H. Influence of different electrode belt positions on electrical impedance tomography imaging of regional ventilation: a prospective observational study. *Crit Care*, 2015 Dec 8;20(1):3.
  20. Bland JM, Altman DG. Measurement error. *BMJ*, 1996;312(7047):1654.
  21. Faes TJ, van der Meij HA, de Munck JC, Heethaar RM. The electric resistivity of human tissues (100 Hz-10 MHz): a meta-analysis of review studies. *Physiol Meas*, 1999 Nov;20(4):R1-10.
  22. Reifferscheid F, Elke G, Pulletz S, Gawelczyk B, Lautenschläger I, Steinfath M, et al. Regional ventilation distribution determined by electrical impedance tomography: reproducibility and effects of posture and chest plane. *Respirology*, 2011 Apr;16(3):523–31.

## LIST OF FIGURES

**Figure 1.** Representation of the regions of interest of the EIT and CT.

**Figure 2.** Bland-Altman plots of the differences in regional distribution of volume estimated by EIT and CT (two representative lung regions - right lung and ventral region - and in bands of 5, 10, 15cm and total lung) of all study volunteers.

**Figure 3.** Bland-Altman plots of the differences in regional distribution of volume estimated by EIT and CT (two representative lung regions - right lung and ventral region - and in bands of 5, 10, 15cm and total lung) of man volunteers.

**Figure 4.** Bland-Altman plots of the differences in regional distribution of volume estimated by EIT and CT (two representative lung regions - right lung and ventral region - and in bands of 5, 10, 15cm and total lung) of women volunteers.

**Figure 5.** Bland-Altman plots of the differences in regional distribution of volume estimated by EIT and CT (two representative lung regions - right lung and ventral region - and in bands of 5, 10, 15cm and total lung) of volunteers with normal weight.

**Figure 6.** Bland-Altman plots of the differences in regional distribution of volume estimated by EIT and CT (two representative lung regions - right lung and ventral region - and in bands of 5, 10, 15cm and total lung) of overweight / obese volunteers.

## TABLES E FIGURES

**Table 1.** Demographic, anthropometric and spirometric characteristics of validation study.

| <b>Variable</b>                               | <b>Mean <math>\pm</math> SD (<i>n</i> = 32)</b> | <b>Maximum – Minimum</b> |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>Sex</b> (m/f)                              | 17/15                                           | -                        |
| <b>Age</b> (years)                            | 32.97 $\pm$ 11.58                               | 21 - 60                  |
| <b>Height</b> (m)                             | 1.68 $\pm$ 0.10                                 | 1.51 - 1.83              |
| <b>Weight</b> (kg)                            | 74.74 $\pm$ 16.83                               | 51.80 - 110.00           |
| <b>BMI</b> (kg/m <sup>2</sup> )               | 26.24 $\pm$ 4.61                                | 20.60 - 38.40            |
| <b>Thoracic perimetry</b> (cm)                | 94.97 $\pm$ 11.00                               | 82.00 - 120.00           |
| <b>FEV<sub>1</sub></b> (L)                    | 3.14 $\pm$ 0.81                                 | -                        |
| <b>FEV<sub>1pred</sub></b> (%)                | 85.52 $\pm$ 12.07                               | -                        |
| <b>FVC</b> (L)                                | 3.69 $\pm$ 1.00                                 | -                        |
| <b>FVC<sub>pred</sub></b> (%)                 | 85.38 $\pm$ 12.19                               | -                        |
| <b>FEV<sub>1</sub>/FVC</b>                    | 85.41 $\pm$ 8.45                                | -                        |
| <b>FEV<sub>1</sub>/FVC<sub>pred</sub></b> (%) | 99.11 $\pm$ 9.54                                | -                        |

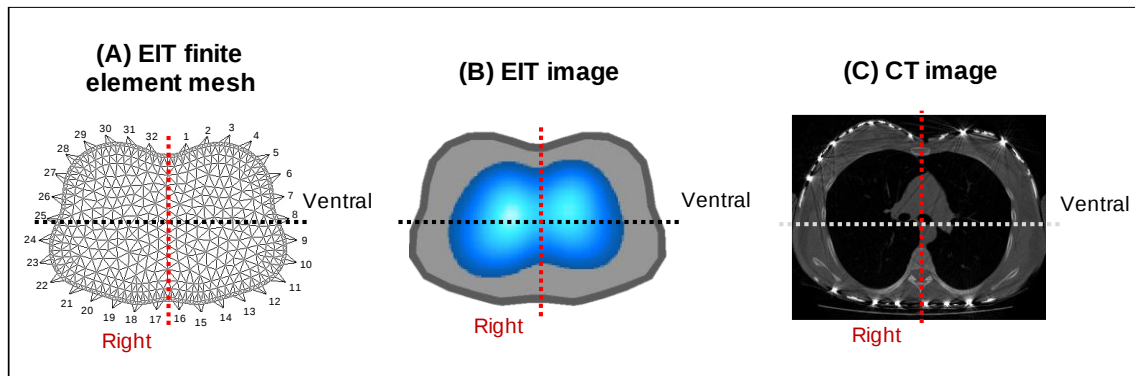
Data presented as mean and standard deviation (SD). BMI: body mass index; m: male; f: female; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in one second; FVC: forced vital capacity.

**Table 2.** Reproducibility and Reliability of Intra and Inter-Examiner of Electrical Impedance Tomography

| <b>Vital Capacity</b>                                                           | <b>Measure 1</b><br>(Mean $\pm$ SD) | <b>Measure 2</b><br>(Mean $\pm$ SD) | <b>T- Test</b><br>(p-value) | <b>Bland-Altman</b><br>bias (limits of agreement) |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Between maneuvers (n=20)</b>                                                 |                                     |                                     |                             |                                                   |
| <b><math>\Delta Z</math> Ventral (%)</b>                                        | 47.2 $\pm$ 4,75                     | 47.8 $\pm$ 4,96                     | 0.235                       | 0.63 (-3.88; 5.15)                                |
| <b><math>\Delta Z</math> Right (%)</b>                                          | 51.5 $\pm$ 4,16                     | 51.3 $\pm$ 3,83                     | 0.561                       | -0.19 (-2.99; 2.61)                               |
| <b>Inter-examiner (n=19)</b>                                                    |                                     |                                     |                             |                                                   |
| <b><math>\Delta Z</math> Ventral (%)</b>                                        | 47.4 $\pm$ 4.43                     | 47.1 $\pm$ 5.92                     | 0.709                       | 0.27 (-6.35; 5.81)                                |
| <b><math>\Delta Z</math> Right (%)</b>                                          | 51.5 $\pm$ 3.14                     | 52.1 $\pm$ 3.32                     | 0.448                       | 0.61 (-6.13; 7.35)                                |
| <b>Intra-examiner (n=15)</b>                                                    |                                     |                                     |                             |                                                   |
| <b><math>\Delta Z</math> Ventral (%)</b>                                        | 48.7 $\pm$ 5.04                     | 48.2 $\pm$ 4.03                     | 0.657                       | -0.54 (-9.54; 8.47)                               |
| <b><math>\Delta Z</math> Right (%)</b>                                          | 51.3 $\pm$ 2.60                     | 50.0 $\pm$ 3.10                     | 0.243                       | -1.25 (-6.43; 3.93)                               |
| Data presented as mean and standard deviation (SD), bias (limits of agreement). |                                     |                                     |                             |                                                   |

**Table 3.** Agreement of tidal volume and lung capacity between PNT and EIT.

| <b>Volumes</b>                                                                                                                                           | <b>Measure PNT</b><br>(mean $\pm$ SD) | <b>Measure EIT</b><br>(mean $\pm$ SD) | <b>T-Test</b><br>(p-value) | <b>Bland-Altman</b><br>bias (limits of agreement) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Inspiratory Tidal Volume (L)</b>                                                                                                                      | 0.607 $\pm$ 0.137                     | 0.596 $\pm$ 0.134                     | 0.808                      | 0.010 (-0.048; 0.027)                             |
| <b>Expiratory Tidal Volume (L)</b>                                                                                                                       | 0.623 $\pm$ 0.142                     | 0.603 $\pm$ 0.133                     | 0.646                      | 0.019 (-0.015; 0.055)                             |
| <b>Inspiratory Capacity (L)</b>                                                                                                                          | 2.116 $\pm$ 0.589                     | 2.176 $\pm$ 0.637                     | 0.753                      | -0.059 (-0.212; 0.092)                            |
| <b>Vital Capacity (L)</b>                                                                                                                                | 3.577 $\pm$ 0.903                     | 3.529 $\pm$ 0.922                     | 0.863                      | -0.049 (-0.229; 0.131)                            |
| Data presented as mean and standard deviation (SD); PNT: pneumotachograph; EIT: electrical impedance tomograph;<br>*p-value <0.001 for Linear Regression |                                       |                                       |                            |                                                   |



**Figure 1.**

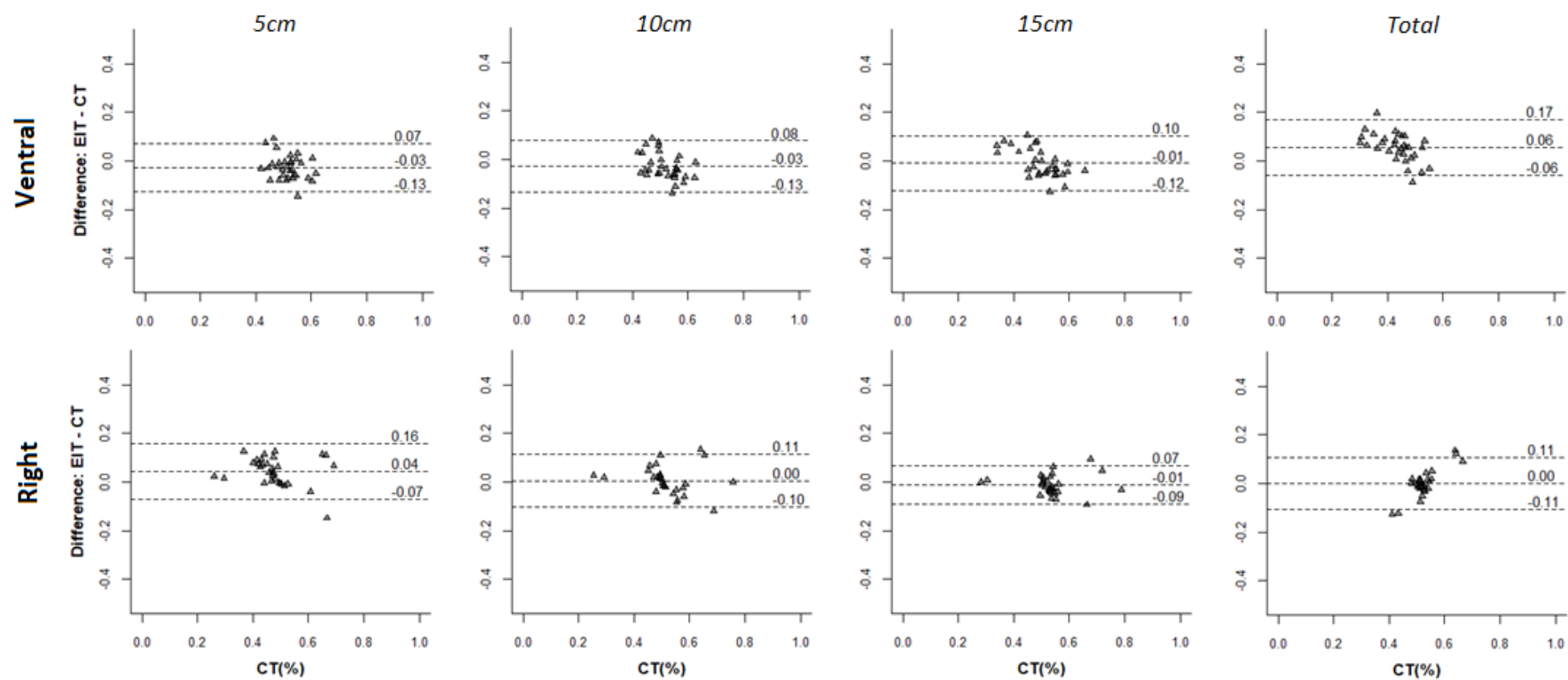


Figure 2.

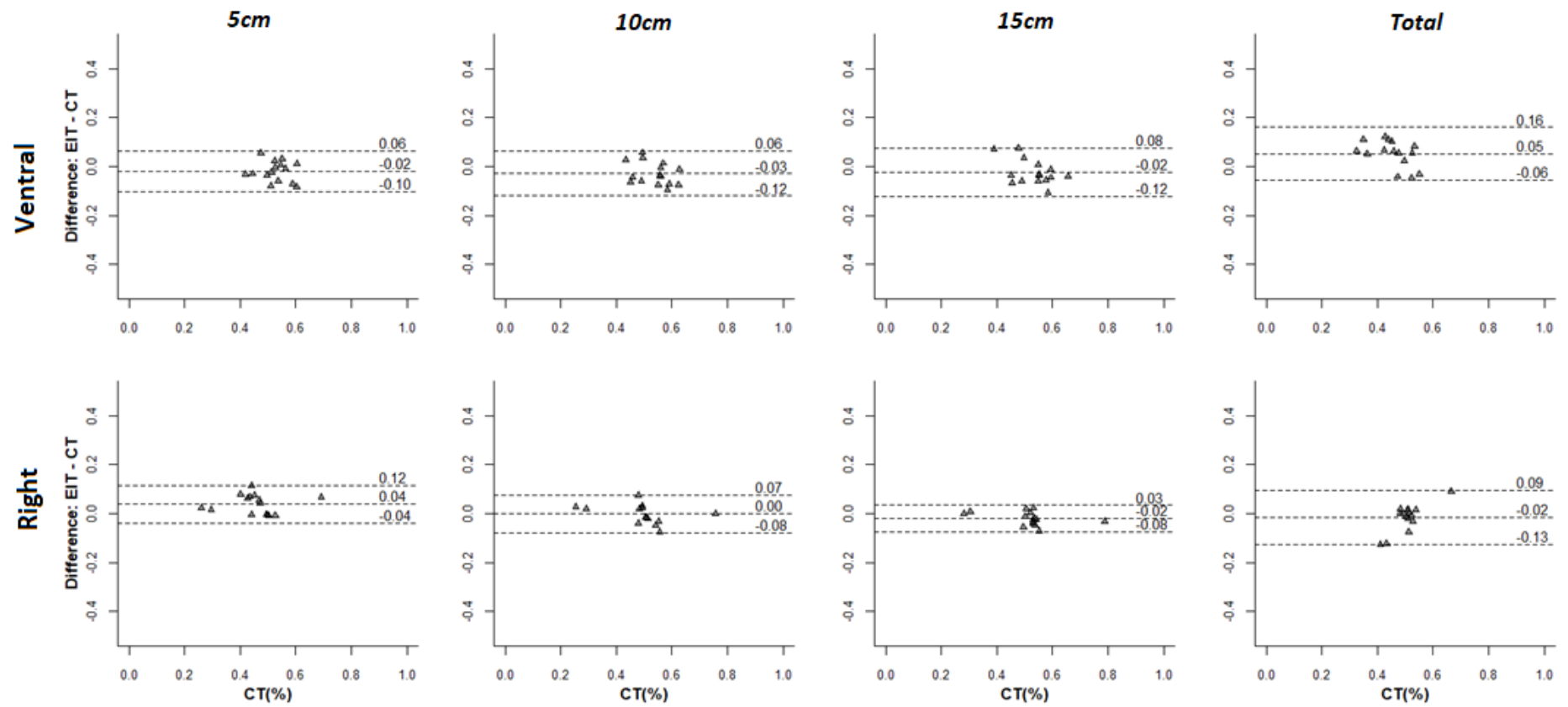


Figure 3.

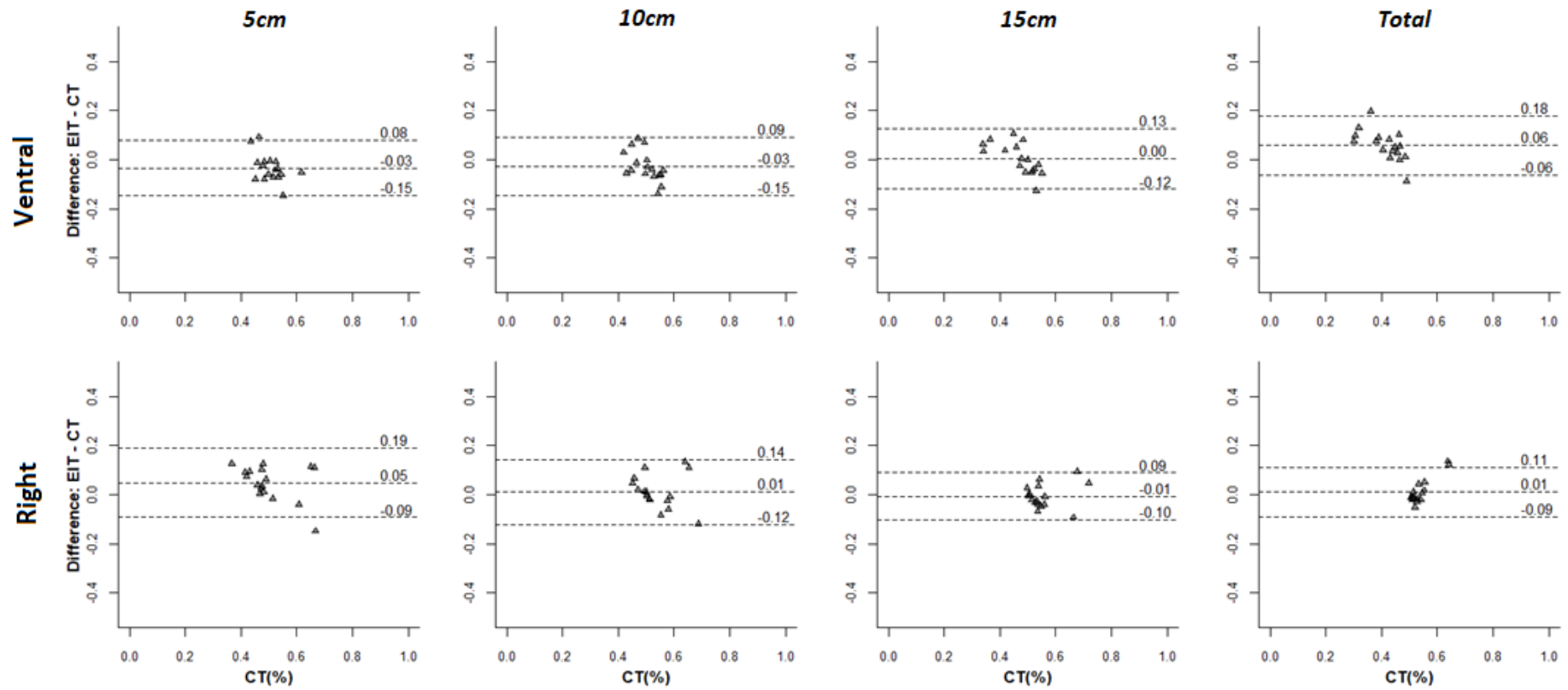


Figure 4.

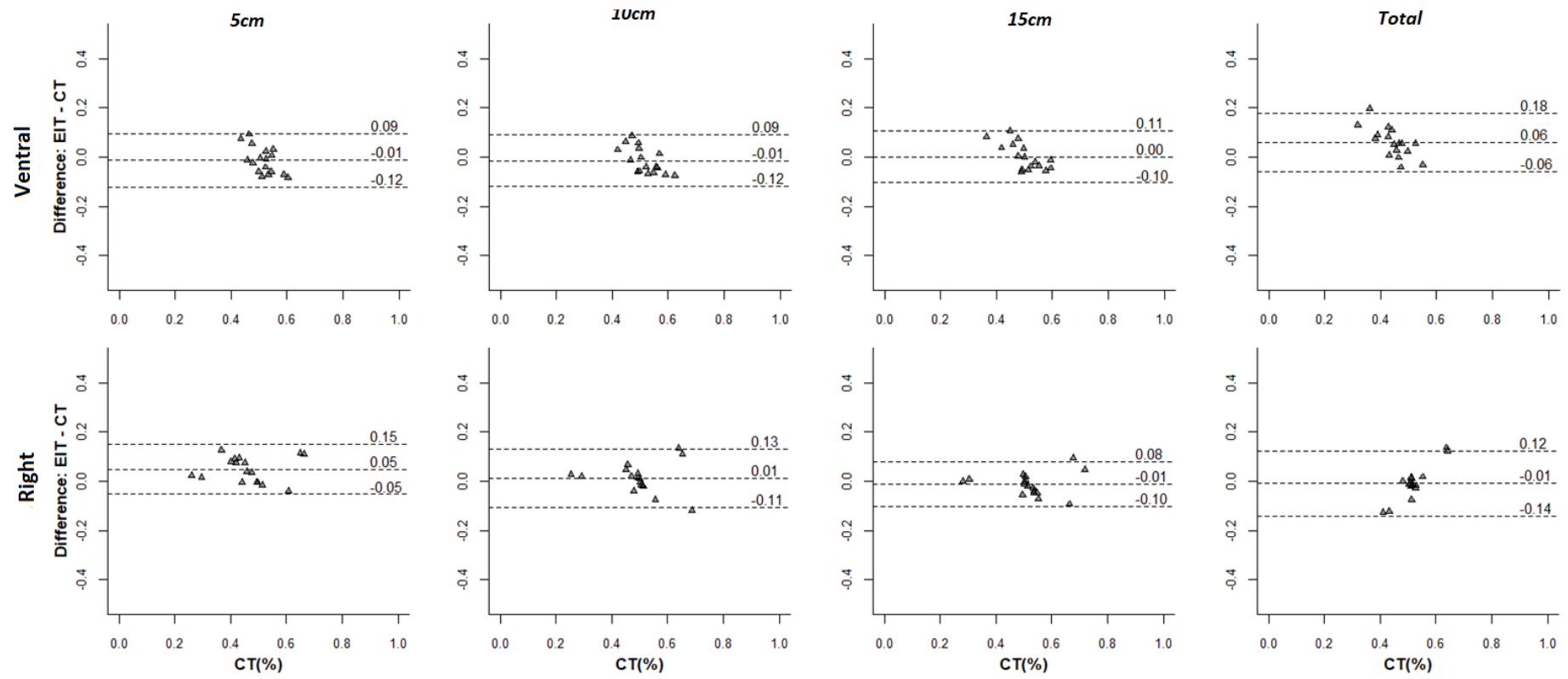


Figure 5.

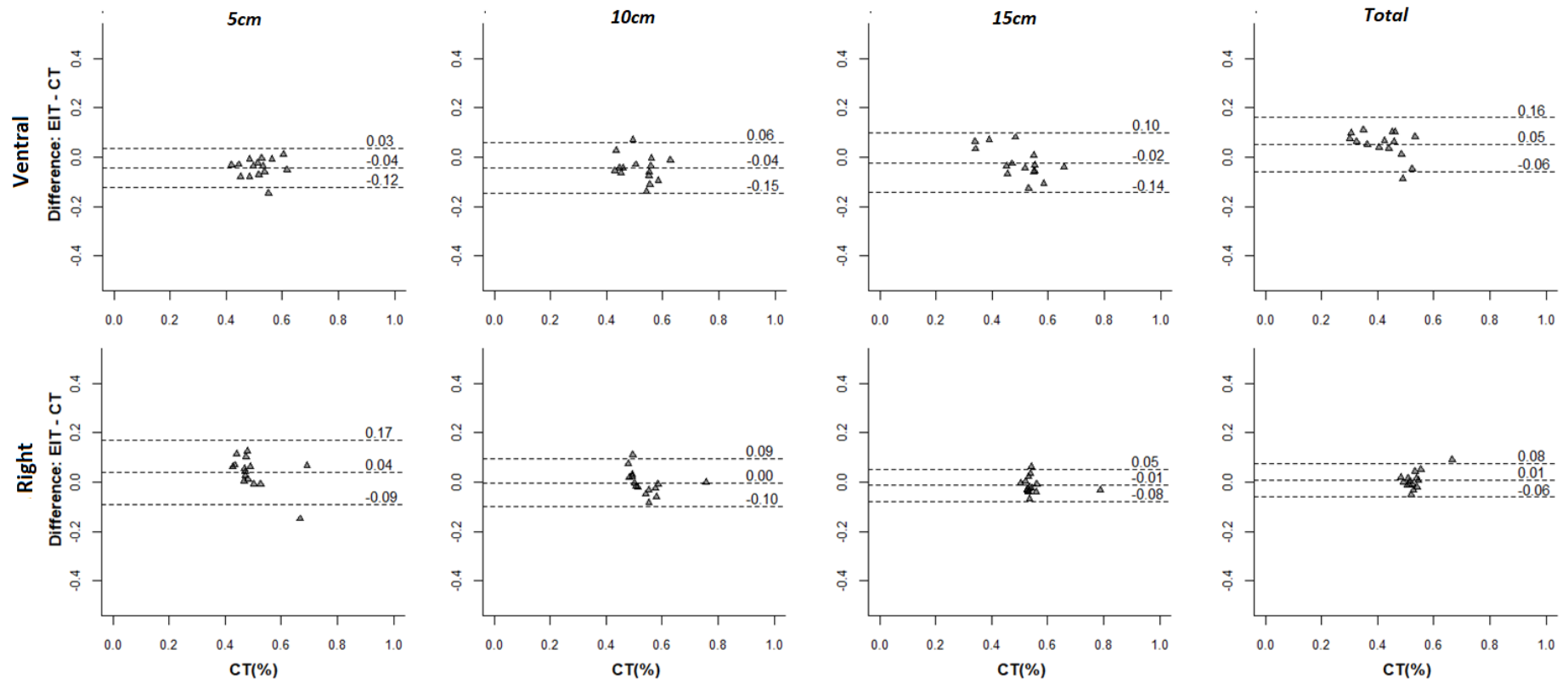


Figure 6.

## **APÊNDICE D – MATERIAL SUPLEMNTAR ARTIGO 1**

### **ONLINE DATA SUPPLEMENT.**

### **ELECTRICAL IMPEDANCE TOMOGRAPHY IN SPONTANEOUS BREATHING: A VALIDATION STUDY.**

Catarina Rattes<sup>1</sup>; Shirley Lima Campos<sup>1</sup>; Taciano Rocha<sup>2</sup>; Renata Pereira<sup>2</sup>; Érika Alves  
Marinho de Andrade<sup>1</sup>; Rodrigo Viana<sup>1</sup>; Nadja Rolim<sup>3</sup>; Caio Morais<sup>4</sup>; Carolina Eimi  
Kajiyama<sup>4</sup>; Eduardo Leite Vieira Costa<sup>4</sup>; Marcelo B Amato<sup>4</sup>; Armèle Dornelas de Andrade<sup>1</sup>.

1. Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE); 2. Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN); 3. Setor de Diag-Imagem, Hospital das Clínicas de Pernambuco (HC-PE); 4. Departamento Pulmonar, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo (USP)

## **METHODS**

This study was conducted at the Hospital of the Federal University of Pernambuco, Brazil. Healthy adult volunteers with no history of lung disease were recruited to participate in the study after accepting the informed consent. The data were collected from March 2017 to May 2017. The protocol of this study was evaluated and approved by the human research ethics committee.

Volunteers of both sexes, aged between 18 and 60 years, non-smokers, without pulmonary diseases and / or signs and symptoms of lung diseases. Were excluded from this study those who were unable to understand the verbal commands during the evaluation, were unable to perform and / or maintain the body positions proposed by the evaluator, had osteoarticular or neuromuscular disease that influenced the respiratory mechanics, pregnant women, had a pacemaker or metal prosthetics in the chest, patients after thoracic surgery, hemodynamic instability at the time of evaluation; and any other contraindication to the EIT and the CT.

All volunteers underwent an initial evaluation: anamnesis, anthropometry and pulmonary function. The anthropometric evaluation consisted of weight and height, measured by a digital scale with a flexible anthropometer (Welmy W300, São Paulo, Brazil); body mass index (BMI), calculated by dividing body weight by the square of the body height ( $\text{Kg} / \text{m}^2$ ); and measure of the thoracic circumference using a 2-meter flexible tape measure.

The pulmonary function testing was performed using a Micro Medical Microloop MK8 (Kent, England) portable spirometer according to the recommendations of the American Thoracic Society - ATS (E1) and expressed as mean and percentage of the normal predicted value for the Brazilian population (E2).

### **Experimental Protocol**

Acquisitions with EIT and CT were performed simultaneously, during two non-consecutive respiratory pauses: inspiratory apnea and expiratory apnea (E3). Each volunteer could be positioned in one of four positions (dorsal decubitus, ventral decubitus, right lateral decubitus - DLD, left lateral decubitus - DLE), following a proportion of two volunteers in dorsal decubitus to one among the others.

EIT images were acquired using the ENLIGHT® 1800 (Timpel S.A., São Paulo, Brazil) impedance tomography, which started 5 minutes before CT, and continued uninterruptedly until the end of the full examination, using a 32-electrode belt fixed around the volunteer's thorax, initially placed between the 4th and 5th intercostal space (parasternal line) (E4). The size of the electrodes belt used was determined by the thoracic perimeter of each volunteer, following the manufacturer's specifications. The belt was wrapped with disposable material with conductive gel for better adhesion of the electrodes to the skin.

CT images were performed during inspiratory and expiratory pauses, and two sequences of helical low dose CT were obtained with a 128-channel Multislice Computed Tomography (Aquilion CXL, Toshiba, Japan) according to the following configurations: thickness = 1 mm; current = 184 mA; potential = 120 kV; pitch = 1 mm.

For each volunteer a FOV (Field of View) that fitted the entire pulmonary parenchyma was defined after acquisition of two radiographic images (CT scout scan) in anteroposterior and sagittal incidences during a respiratory pause. When the radiographic images showed a misalignment of the belt (electrodes belt at the height of the diaphragmatic domes, inclined belt), it was repositioned according to the adjustment needs.

All volunteers were previously instructed and asked to perform some training, simulating an inspiratory apnea and an expiratory apnea under the evaluator's command to avoid failures in the examination. They were also instructed not to move, talk, cough, swallow

and sneeze during image acquisition. The EIT flow sensor was not used to avoid discomfort (such as accumulation of saliva in the mouth) during the exams.

### *Data processing*

The CT and EIT images were processed offline and in specific analysis software.

### *CT analysis*

The ImageJ software (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA) was used for manual segmentation of the lung parenchyma on CT images. A custom software written in LabVIEW (National Instrument Company, Austin, Texas, USA) was developed to convert CT histograms into air content, according to Rylander et al., 2005 (E5). The pixels with pulmonary tissue were defined as regions of interest, according to lung radiodensity on the Hounsfield unit (HU) scale, excluding the large airways (up to secondary carina) and blood vessels in the region.

The image was processed in two regions of interest (ROI): right lung (Right) and anterior lung region (Ventral) and were defined according to the position of the EIT belt reference electrodes, and to the size of the belt and the volunteer's thorax. In the representative Figure E1, the ventral ROI was defined as the area above the lower edge of the electrodes 8 and 25, and the right ROI was determined by the line crossing the intermediate distance of the electrodes 1 and 32, and 16 and 17 (middle slice). The images were segmented into 4 analysis bands, having as central reference the value of the middle slice: 5cm, 10cm, 15cm, and whole lung. For comparison purposes, the proportion of pulmonary ventilation distribution in each ROI was considered in percentage.

Secondarily, the analysis of the influence of air volume in the gastric bubble counted together with the air volume of the lung tissue when analysed through the CT was performed. Thus, we compared the results of CT analyses with and without gastric bubbles, according to the radiodensity of the air from the stomach region (Figure E2).

### *EIT Analysis*

The analysis of the EIT images was performed by selecting the time intervals for inspiratory and expiratory pauses, performed simultaneously during CT. At each pause, the mean impedance variation ( $Z_{ins}$  - impedance of the inspiratory pause;  $Z_{exp}$  - impedance of the expiratory pause) was verified for ventral and right ROI. The impedance variation of each ROI ( $\Delta Z_{ROI}$ ) was calculated with the following formula:  $[\Delta Z]_{ROI} = [Z_{ins}]_{ROI} - [Z_{exp}]_{ROI}$ , where  $Z_{insROI}$  is the ROI inspiratory pause mean impedance and  $Z_{expROI}$  is ROI expiratory pause mean impedance. For analysis and comparison purposes, the proportion of pulmonary ventilation distribution in each ROI was considered in percentage.

### **Intra- and inter-rater Reproducibility and Reliability**

For reproducibility and reliability of electrical impedance measurements, a cross-sectional study was performed with 20 healthy subjects, using the same sample eligibility criteria of the present study (Table E1). All volunteers were evaluated at the UFPE Cardiopulmonary Physiotherapy Laboratory from July to November 2016. The study was approved by the human ethics and research committee and all the volunteers who accepted to participate in the study gave their written informed consent.

To perform this study, two experienced evaluators (CR and RP) participated and the order of evaluation was randomized by a free computer program available on the internet ([www.randomization.com](http://www.randomization.com)). The volunteers were submitted to two days of evaluations (with a maximum interval of 7 days): A) initial evaluation with anamnesis, anthropometry and pulmonary function (as previously described) + reproducibility protocol (CR evaluator); and B) inter-examiner reliability protocol, with sequential repetition of the evaluation protocol by two different evaluators (CR and RP evaluators).

Assessments of regional pulmonary ventilation and lung volumes were performed simultaneously through ENLIGHT® 1800 EIT (Timpel SA, São Paulo, Brazil) with an adult /pediatric flow sensor (6717-00, series 3, Respironics Novamatrix, Wallingford, USA; flow accuracy:  $\pm 3\%$  or  $0.5\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ ; flow range =  $-2$  to  $180\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ ; volume range =  $-100$  to  $3000\text{mL}$ ; dead space =  $6.5\text{mL}$ ) and a pneumotachograph or Lilly-type flow transducer (series 3700A-Hans Rudolph Inc., Kansas, USA; linearity  $\pm 2\%$ , flow range =  $0-10\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ , resistance =  $0.5\text{kPa}\cdot\text{L}^{-1}$ , dead space =  $1.2\text{mL}$ ). To ensure a laminar and accurate flow, the PNT was kept warm by a heater (3850AF - Hans Rudolph, Inc., Kansas - USA) and calibrated before each evaluation with a 3-liter syringe (5540D series - 3 liter Huns Ruldolf, Inc., Kansas-USA). The automatic temperature correction (BTPS) occurred along the linearization and calibration of the equipment and resulting in a flow measure with 2% accuracy in the respiratory circuit. The EIT flow sensor was connected and positioned parallel to the PNT flow sensor, which was therefore connected to a face mask (adult size - Hans Rudolf, Inc., Kansas -USA). The EIT belt was placed in the volunteer's thorax following the protocol of Karsten et al., 2016 (E4).

For the evaluation through the EIT / PNT, volunteers were positioned comfortably sitting without back support, with  $90^\circ$  hips and knees flexion, feet resting on the floor or with height adjustment support, and arms parallel to the trunk; the face mask was gently attached to the face (nose and mouth) and held firmly through fasteners to prevent air leakage during the

examination (Figure E3). The volunteer was required to maintain resting breathing for 5 minutes followed by three maneuvers of inspiratory capacity (maximal inspiration from residual volume) and vital capacity (from total lung capacity, maximum expiration to reserve volume), with an interval of one minute between each maneuver.

#### *Data processing*

Simultaneous recording of EIT and PNT signals was done on different computers and software, both using a sampling frequency of 50Hz. The synchronization of the signals was performed later in an offline processing software customized for this type of analysis, written in LabVIEW (National Instrument Company, Austin, Texas, USA).

The parameters generated by the PNT were inspiratory tidal volume, expiratory tidal volume, inspiratory capacity and vital capacity (VC). The agreement of those pulmonary volumes was evaluated through the EIT and PNT flow sensors.

To determine reproducibility and reliability of the electrical impedance measurements, only the VC maneuvers were analysed and compared, since these were spontaneously mobilized maximum pulmonary volumes. For reproducibility analysis, were used repeated measures of VC performed on the same recording of EIT in everyone. Intra- and inter-examiner reliability was assessed by repeated measures of VC performed by different evaluators on the same day (day A - between examiners) and by the same evaluator on different days (days A and B - intra-examiner).

#### *Statistical analysis*

Statistical analysis was performed using the R software (R core team (2016) - R foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) and the IBM SPSS Statistics version 20 software. Descriptive data were presented as mean  $\pm$  standard deviation (SD), and maximum and minimum values. All agreement analyses between instruments (EIT vs CT and EIT vs

PNT), and reproducibility and reliability analysis were performed according to the principles proposed by Bland and Altman, 1996 (E6), with graphs or description of agreement between the two methods and interval confidence. Student's t-test was used to analyse the intra- and inter-examiner reproducibility and reliability. To determine the level of significance for the statistical tests a  $p < 0.05$  was admitted.

*Bias and limits of agreement (EIT vs CT)*

Using the same method by Victorino et al. (2004) (E7) maximum agreement limits between the EIT and CT were defined: for any half-lung area, the error of the sample  $\pm 2SD$  should not exceed the 50% limits for any area of the lung.

# REFERENCES for the WEB supplement:

- E1. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*. 2005 Jul;26(1):153–61.
- E2. Duarte AA de O, Pereira CA de C, Rodrigues SCS. 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*. 2006; 33(5):527–35.
- E3. Crotti S, Mascheroni D, Caironi P, Pelosi P, Ronzoni G, Mondino M, et al. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: A clinical study. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2001;164(1):131–40.
- E4. Karsten J, Stueber T, Voigt N, Teschner E, Heinze H. Influence of different electrode belt positions on electrical impedance tomography imaging of regional ventilation: a prospective observational study. *Crit Care. Critical Care*; 2016; 20(3):1–10.
- E5. Rylander C, Tylén U, Rossi-Norrlund R, Herrmann P, Quintel M, Bake B. Uneven distribution of ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2005; 9(2): R165-71.
- E6. Bland JM, Altman DG. Statistics Notes: Measurement error. *Bmj* [Internet]. 1996;313(7059):744–744.
- E7. Victorino JA, Borges JB, Okamoto VN, Matos GFJ, Tucci MR, Caraméz MPR, et al. Imbalances in Regional Lung Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2004;169(7):791–800.

**LIST OF FIGURES**

**Figure E1.** Analysis with and without gastric bubble. A - mask without gastric bubble; B - mask with gastric bubble; C - Image of the corresponding CT.

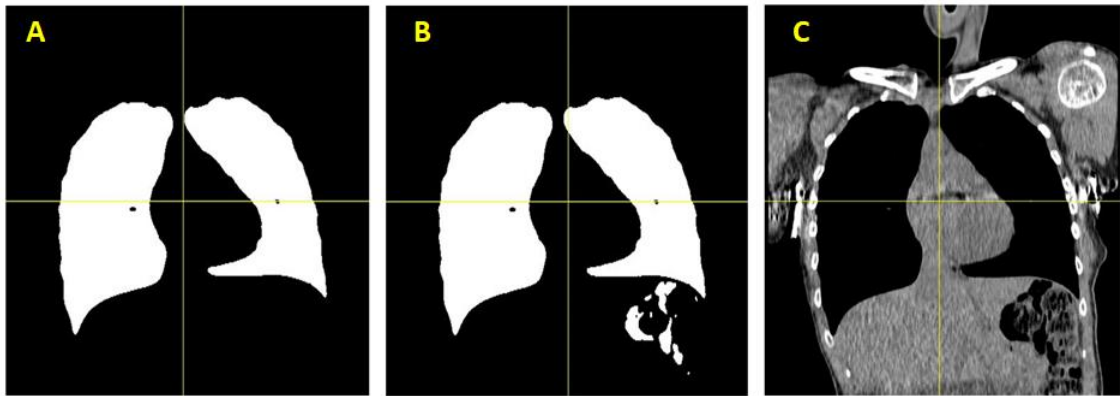
**Figure E2.** Regions of analysis in the EIT curve.

**Figure E3.** Volunteer 12 during the EIT/PNT evaluation.

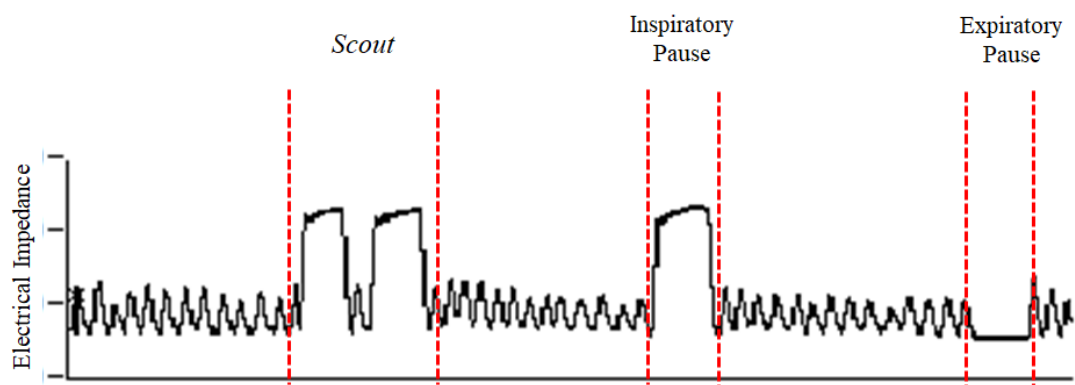
**Table E1.** Demographic, anthropometric and spirometric characteristics of volunteers from the EIT Reproducibility and Reliability study.

| <b>Variable</b>                | <b>Mean <math>\pm</math> SD (n = 20)</b> |
|--------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Sex (m/f)</b>               | 9/11                                     |
| <b>Age (years)</b>             | 26.38 $\pm$ 4.35                         |
| <b>Height (m)</b>              | 1.68 $\pm$ 0.09                          |
| <b>Weight (kg)</b>             | 64.90 $\pm$ 7.78                         |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>  | 22.93 $\pm$ 1.57                         |
| <b>Thoracic Perimeter (cm)</b> | 45.45 $\pm$ 2.46                         |
| <b>FEV<sub>1</sub> (L)</b>     | 3.30 $\pm$ 0.70                          |
| <b>FEV<sub>1pred</sub> (%)</b> | 91.00 $\pm$ 9.0                          |
| <b>FVC (L)</b>                 | 3.80 $\pm$ 0.75                          |
| <b>FVC<sub>pred</sub> (%)</b>  | 89 $\pm$ 7.00                            |
| <b>FEV<sub>1</sub>/FVC</b>     | 87.84 $\pm$ 8.86                         |

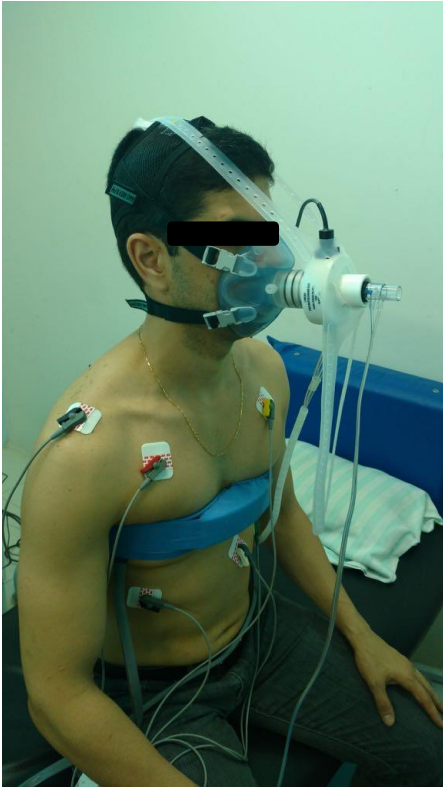
Data presented as mean and standard deviation (SD). BMI: body mass index; M: male; F: female; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in one second; FVC: forced vital capacity.



**Figure E1.**



**Figure E2.**



**Figure E3.**

## APÊNDICE E – ARTIGO 2

### **VNI OU EPAP – QUAL A MELHOR FORMA DE ASSOCIAR PRESSÃO POSITIVA À NEBULIZAÇÃO EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA?**

Catarina Rattes<sup>1</sup>; Shirley L Campos<sup>1</sup>; Taciano Rocha<sup>2</sup>; Renata Pereira<sup>2</sup>; Èrika A M de Andrade<sup>1</sup>; Caio CA Moraes<sup>3</sup>; Simone Cristina Soares Brandão<sup>4</sup>; Armèle D de Andrade<sup>1</sup>.

1. Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE);
2. Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN); 3. Departamento Pulmonar, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo (USP);
4. Setor de Medicina Nuclear, Hospital das Clínicas, UFPE.

**Corresponding Author:**

armedornelas@yahoo.com

Universidade Federal de Pernambuco

Departamento de Fisioterapia

Av. Jorn. Anibal Fernandes, s/n. Cidade Universitária

CEP: 50740 - 560 - Recife – PE (BRA)

## RESUMO

**Justificativa:** Na prática clínica, a válvula de pressão positiva expiratória nas vias aéreas (EPAP) e a ventilação não invasiva (VNI) têm sido associadas à nebulização como forma de otimizar a deposição de fármacos nos pulmões.

**Objetivos:** Objetivo deste estudo foi comparar os efeitos da nebulização associada à pressão positiva através da válvula de EPAP e da VNI em pacientes DPOC no período de intercrise.

**Métodos:** ensaio clínico tipo *crossover*, com 9 pacientes com DPOC (6 mulheres, 3 homens;  $67,2 \pm 7,8$  anos) submetidos a uma sequência aleatória de três intervenções em dias diferentes: nebulização (controle), nebulização + EPAP (EPAP) e nebulização + VNI (VNI). Os desfechos estudados foram: função pulmonar (espirometria), deposição de radioaerossol (cintilografia), ventilação e aeração pulmonar regional (tomografia de impedância elétrica), padrão ventilatório, sinais vitais e percepção de esforço respiratório (Borg); avaliados antes (PRE), durante (Nbz), imediatamente após (POSmediato) e 30 minutos após cada intervenção (POS30min).

**Principais Resultados:** Houve aumento no VEF<sub>1</sub> de 110 ml após EPAP e de 120 ml após VNI. Não houve diferença da deposição pulmonar de radioaerossol entre as intervenções. Após intervenção EPAP houve um aumento da ventilação pulmonar durante a manobra de expiração forçada. Durante a nebulização, a intervenção com VNI apresentou maior volume corrente, comparado ao controle, e maior volume minuto, comparado ao controle e a EPAP. A intervenção EPAP promoveu maior esforço respiratório durante a sua realização.

**Conclusão:** A nebulização associada à pressão positiva expiratória através de EPAP e VNI promove melhora da função pulmonar global em pacientes com DPOC estáveis, porém sem diferença no padrão de deposição de radioaerossol. O tratamento com EPAP favoreceu a um maior esforço respiratório durante a nebulização, porém foi o único que apresentou melhora da função pulmonar regional através da TIE. Os dados sugerem similaridade quanto a utilização da aerossolterapia associada à EPAP ou à VNI.

**Key-works:** Inhalation administration; Airway obstruction; Electrical impedance tomography, Positive pressure respiration.

## INTRODUÇÃO

A via inalatória para administração medicamentosa no tratamento de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) tem sido rotineiramente instituída nos períodos de agudização, no tratamento de manutenção e na profilaxia da doença (1–3). A deposição pulmonar de aerossol pode ser otimizada em áreas pulmonares mais periféricas através da associação da nebulização com a pressão positiva no final da expiração (PEP, *positive expiratory pressure*) (4–6).

Alguns estudos com diferentes populações já mostram que a aerossolterapia associada à PEP pode favorecer a deposição de broncodilatadores, melhorar as trocas gasosas, reduzir a hiperinsuflação pulmonar, atuar no tratamento ou prevenção de atelectasias e promover remoção de secreção brônquica em pacientes hipersecretivos (7–9).

Dentre as formas de aplicação de pressão positiva nas vias aéreas de forma não invasiva, a ventilação não invasiva (VNI) é considerada intervenção de primeira linha juntamente com o tratamento habitual durante exacerbação aguda de pacientes com DPOC (10). Entretanto, apesar da eficácia da utilização da VNI em pacientes com DPOC, seu uso em concomitante com a aerossolterapia tem sido pouco explorado.

Outra forma de ofertar pressão positiva nas vias aéreas é a utilização do sistema de pressão positiva nas vias aéreas (EPAP) através de uma válvula com resistência de mola com pressão linear (11). Inicialmente a válvula de EPAP surgiu com o objetivo de otimizar a terapia de remoção de secreção em vias aéreas de pacientes hipersecretivos, reverter atelectasia e diminuir o risco de complicações pulmonares após cirurgia, porém, atualmente vem se mostrando promissor em sua associação com aerossolterapia em outras populações (11–13).

Diante de lacunas existentes na literatura quanto a utilização da pressão positiva associada a aerossolterapia e da ausência de estudos com pacientes com DPOC neste contexto, o objetivo deste estudo foi comparar os efeitos da aerossolterapia associada à pressão positiva

através de duas estratégias diferentes (válvula de EPAP e VNI) sob a função pulmonar, deposição de radioaerossol, ventilação e aeração pulmonar regional, padrão ventilatório, sinais vitais e percepção de esforço respiratório, em pacientes DPOC no período de intercrise.

## **MÉTODOS**

Estudo randomizado cruzado realizado no setor de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da UFPE e aprovado pelo Comitê de Ética Humana. Todos os participantes deram consentimento informado por escrito após obter informações completas sobre o protocolo. O protocolo foi registrado no ClinicalTrials.gov e aprovado sob o número de registro NCT03382197.

### *Sujeitos*

Participaram do estudo pacientes com DPOC moderado á grave estáveis (14), com idade acima de 18 anos, sendo excluídos aqueles incapazes de compreender ou realizar ou procedimentos, deformidades/anormalidades da coluna vertebral com repercussões no sistema respiratório, instabilidade hemodinâmica no momento das avaliações, gravidez ou suspeita de gravidez, e qualquer contraindicação para utilização de pressão positiva expiratória (8).

### *Procedimentos e medidas*

No primeiro dia foi realizada anamnese e avaliação antropométrica: peso e altura através de uma balança de bioimpedância (R20, InBody, EUA) sendo usados para calcular o índice de massa corpórea (IMC,  $\text{kg/m}^2$ ); circunferência torácica através de uma fita métrica flexível de 2 metros de comprimento.

As intervenções foram realizadas em três dias, não consecutivos, obedecendo a um período de intervalo mínimo de 1 dia, para controle do decaimento do radioisótopo. Em cada dia uma avaliação clínica era realizada antes (PRE), durante (Nbz), imediatamente após (POS<sub>imediate</sub>) e 30 minutos após cada intervenção (POS<sub>30min</sub>): saturação periférica de oxigênio, frequência cardíaca através de um oxímetro de pulso (TK – 2523, Tenko International Group Corp, Miramar, Florida, EUA) e de percepção de esforço respiratório através da escala de Borg modificada (15).

A avaliação da função pulmonar foi realizada antes (PRE) e após 30 minutos das intervenções (POS<sub>30min</sub>) usando um espirômetro Micro Medical Microloop MK8 (Kent, Inglaterra), de acordo com as diretrizes de realização de teste de função pulmonar (16,17). Os testes foram realizados concomitantes as gravações da TIE.

As imagens da TIE foram adquiridas usando um tomógrafo de impedância ENLIGHT® 1800 (Timpel S.A., São Paulo, Brasil), utilizando uma cinta com 32 elétrodos em torno do tórax do paciente fixada na altura entre o 4º e 5º espaço intercostal (linha paraesternal) (18) e um eletrodo de referência foi colocado sobre a pele na região óssea supra-acromial. Após a gravação do teste de função pulmonar pré intervenção (PRE), era feita a gravação durante toda a realização da nebulização (Nbz) até seu término, e retomada a gravação para o teste de função pulmonar após 30 minutos da intervenção (POS<sub>30min</sub>).

De acordo com a randomização, os pacientes eram submetidos a uma sequência de 3 intervenções diferentes: 1) Controle: nebulização durante a respiração tranquila; 2) EPAP, sendo nebulização associada à pressão positiva através de um sistema de EPAP composto por um resistor de mola ajustado para um nível de 10cmH<sub>2</sub>O (Vital Signs, New Jersey, EUA) e uma válvula inspiratória unidirecional; 3) VNI, sendo nebulização associada á pressão positiva através da VNI (ventilador BiPAP - Model Synchrony of Respironics, Murrysville, PA) modo Binível (IPAP = 15 cmH<sub>2</sub>O e EPAP = 10 cmH<sub>2</sub>O).

Para realização da nebulização, com inalação do radioaerossol, foi utilizado uma dose de DTPA-Tc99m (ácido dietilnotriaminopentacético marcado com tecnécio) com atividade de 1mCi millicuries (19), associada a 2,5mg de Brometo de Fenoterol e 0,25mg de Brometo de Ipatrópio diluídos em soro fisiológico a 0.9% para um total de até 1,5 ml de solução. A inalação foi realizada na posição sentada utilizando uma máscara orofacial atóxica fixada à face do paciente, através de presilhas, a fim de evitar vazamentos e para manter adequada pressurização nos casos das intervenções com pressão positiva. À esta máscara foram conectados nesta sequência: nebulizador do tipo MESH vibrating (NIVO, Philips Respironics, Murrysville, Pensilvânia, EUA) (Aeroneb Solo, Galway, Irlanda) com adaptação exclusiva na própria máscara; filtro expiratório e sensor de fluxo da TIE. Tanto a VNI quanto o EPAP foram adaptados ao circuito logo após o sensor de fluxo da TIE, e a válvula expiratória da VNI foi posicionada próxima (distal à máscara) ao ventilador mecânico com a finalidade de evitar perda de aerossol durante a nebulização (20). Cada nebulização foi conduzida até não haver mais produção de aerossol – um período médio de 5 minutos.

Imediatamente após nebulização, os pacientes foram encaminhados para contagem da radiação através de uma câmera de cintilação (FORTE, Adac Laboratories, Califórnia, EUA) com matriz de 256 x 256, na vista posterior do tórax, seguida da região anterior da face (para captação da radiação em via aérea superior) e então dos componentes do circuito (máscara, nebulizador e filtro expiratório), para determinar o saldo da massa de radioaerossol.

## **Desfechos do estudo**

### *Desfechos primários*

Teste de função pulmonar pós intervenção (espirometria): volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF<sub>1</sub>), capacidade vital forçada (CVF), relação VEF<sub>1</sub>/CVF e pico de fluxo expiratório (PFE).

Deposição de aerossol nos compartimentos pulmonares e extrapulmonares: pulmões, pulmão direito, pulmão esquerdo, região central, região periférica, via aérea inferior, via aérea superior, estômago, máscara, nebulizador e filtro expiratório. Foi calculada a razão da deposição pulmonar na região central pela região periférica (índice de deposição pulmonar).

Variação da impedância pulmonar regional durante a manobra de capacidade vital forçada, calculados para: PFE, VEF<sub>1</sub>, T25 (25% do tempo de CVF), T50 (50% do tempo de CVF), T75 (75% do tempo de CVF) e CVF. Variação da impedância no final da expiração durante a respiração corrente antes, durante e 30 minutos após as intervenções.

#### *Desfechos secundários*

Padrão ventilatório durante e 30 minutos após as intervenções: frequência respiratória (FR), volume corrente (VC), volume minuto (VM), tempo inspiratório (Ti), tempo expiratório (Te), tempo total do ciclo respiratório (Ttot). Nas intervenções EPAP e VNI foram avaliadas as pressões positivas inspiratórias (PIP) e expiratórias (PEP) apenas para monitorização destas intervenções.

Sinais vitais durante, imediatamente após e após 30 minutos de intervenção: frequência cardíaca (FC) e saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>). Assim como, percepção de esforço respiratório (escala de Borg).

### **Processamento dos dados e análise estatística**

#### *Cintilografia Pulmonar*

As regiões de interesse da análise de deposição pulmonar foram delimitadas baseadas em um protocolo prévio de Newman et al, 2012 (21). Foi aplicado fator de correção de atenuação para regiões do pulmão, vias aéreas inferiores (vias aéreas inferiores) e orofaringe

(vias aeres superiores) conforme reportado por Lee et al (2001) (22), e os dados foram expressos em porcentual do total.

Os dados foram expressos em contagem total de partículas e em porcentagem de distribuição entre as regiões de interesse analisadas.

### *Tomografia de Impedância Elétrica*

Os dados da TIE foram avaliados offline. A análise das curvas de impedância foi realizada da seguinte forma: respiração corrente durante a nebulização; a impedância no final da expiração (EELZ, do inglês *end-expiratory lung impedance*) durante a respiração corrente PRE, durante e POS<sub>30min</sub>; e durante o teste de função pulmonar foram identificados pontos temporais típicos durante a manobra de expiração forçada: PFE, VEF<sub>1</sub>, T25, T50, T75 e CVF, e calculado a relação VEF<sub>1</sub>/CVF em termos de impedância, conforme protocolo de análise de Frerichs et al, 2016 (23). A variação média dos pixels das imagens foi calculada para determinar a variação de impedância em cada análise.

As informações sobre o padrão ventilatório foram analisadas com referência nas curvas de fluxo e pressão do sensor de fluxo da TIE durante a respiração corrente de cada tratamento. Para fins de análise, foram selecionados os mesmos trechos de tempo analisados para determinação do EELZ da curva de impedância e do padrão ventilatório. Além disso, para fins de controle, foram ainda verificadas a pressão positiva expiratória (PEP) ao final da expiração e a pressão positiva inspiratória (PIP) ao final da inspiração durante a realização dos tratamentos EPAP e VNI.

### *Análise estatística*

O cálculo amostral foi realizado a partir de um estudo piloto com 6 pacientes, utilizando um software gratuito disponível na internet

([http://hedwig.mgh.harvard.edu/sample\\_size/size.html](http://hedwig.mgh.harvard.edu/sample_size/size.html)) desenvolvido pela Massachusetts General Hospital Mallinckrodt General Clinical Research Center (Boston, USA). Foi considerado um nível de significância de 95% ( $p < 0,05$ ), um poder de 80%, um desvio padrão (DP) da média da diferença individual do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) gerado pela diferença entre o pós-controle e pós-VNI (DP = ,04) e pós-controle e pós-EPAP (DP = 0,07), e pós-VNI e pós-EPAP (DP = 0,06). Foi admitida uma mínima diferença importante (MDI) de 0,1 L (100ml) (24). O cálculo amostral foi estimado em 10 sujeitos.

A análise estatística foi realizada com o GraphPad Prism 4.0 (GraphPad Software Inc., USA) e SigmaPlot 12.0 (Systat Software, Inc., Germany). Os dados foram expressos em média e desvio padrão (DP), diferença de média e intervalo de confiança de 95% ou mediana e intervalo interquartil 25 – 75%, de acordo com o teste de normalidade Shapiro-Wilk. A ANOVA de medidas repetidas com teste de múltiplas comparações de Holm-Sidak foram utilizados para comparação entre as intervenções (controle, EPAP e VNI) e comparando o efeito do tempo dentro de cada intervenção (PRE, Nbz, POS<sub>imediate</sub>, POS<sub>30min</sub>). Para os dados não paramétricos, foram utilizados o teste de Friedman com teste de Tukey. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados como significativos.

## RESULTADOS

Participaram do estudo 9 pacientes com DPOC (6 mulheres, 3 homens;  $67,2 \pm 7,8$  anos, média de idade  $\pm$  DP;  $1,57 \pm 0,1$  m, média de altura  $\pm$  DP;  $66,1 \pm 16,5$  kg, média de peso corporal  $\pm$  DP;  $26,5 \pm 5,8$  kg/m<sup>2</sup>, índice de massa corpórea  $\pm$  DP). Não houve perda de seguimento durante a realização do estudo (Figura 1).

### *Função Pulmonar Global (espirometria)*

Não houve diferenças entre os tratamentos antes e após a nebulização para nenhuma das variáveis de função pulmonar (tabela 1). Na comparação pré e pós cada intervenção, houve aumento no VEF<sub>1</sub> de 110 ml do (p=0,018) após EPAP e de 120 ml (p=0,018) após VNI. Não foram encontradas diferenças no controle (tabela 1).

#### *Deposição de radioaerossol*

Não houve diferenças entre as intervenções para as contagens totais do total inalado, filtro expiratório, nebulizador e máscara (Figura 2), assim como na distribuição do total inalado em via aérea superior, via aérea inferior, estômago e pulmões (Figura 3).

Quando comparada a distribuição da deposição pulmonar, não houve diferenças entre os tratamentos para distribuição da deposição nas regiões centrais e periféricas (Figura 4).

O índice de deposição pulmonar (IDP) não apresentou diferenças entre os tratamentos: Controle (IDP =  $0,92 \pm 0,18$ , média  $\pm$  DP), EPAP (IDP:  $0,88 \pm 0,20$ , média  $\pm$  DP) e VNI ( $0,88 \pm 0,16$ , média  $\pm$  DP);  $p = 0,7361$ .

A tabela 2 apresenta os resultados da comparação da distribuição de deposição de radioaerossol inalado e do circuito de nebulização, dados expressos com a correção de atenuação tecidual de Lee (Lee et al, 2001) (21). Não foi encontrada nenhuma diferença significativa.

#### *Impedância pulmonar regional (Função pulmonar regional)*

Na análise da manobra de expiração forçada do teste de função pulmonar, a variação da impedância pulmonar regional pode ser visualizada na figura 5, com as comparações entre os tratamentos, e na figura 6, com comparações do pré e pós cada tratamento. Não foram encontradas diferenças significantes entre os tratamentos. Também não foram encontradas mudanças após o controle e a VNI. O EPAP apresentou aumento significativo em todos os

pontos da manobra de expiração forçada do teste de função pulmonar após tratamento: PFE, VEF<sub>1</sub>, T25, T50, T75 e CVF. A razão VEF<sub>1</sub>/CVF relacionado à variação de impedância pulmonar não apresentou alteração em função dos tratamentos e do tempo (Figura 7).

A figura 8 mostra a variação da impedância no final da expiração durante a respiração corrente, que apresentou diferenças significativas durante a nebulização com VNI comparada ao controle (VNI > Controle,  $p=0,044$ ). Na comparação entre os tempos, o tratamento VNI apresentou aumento da EELZ durante a nebulização (PRE < Nbz,  $p < 0,001$ ) e diminuição da EELZ após 30 minutos de tratamento (Nbz > POS<sub>30min</sub>,  $p < 0,001$ ). A EELZ no tratamento controle e no EPAP não apresentou mudanças significantes durante todos os tempos analisados.

#### *Padrão ventilatório*

A tabela 3 mostra os dados de padrão ventilatório durante a realização de cada tratamento. O tratamento VNI apresentou maiores valores de volume corrente comparado ao controle ( $p=0,002$ ) e volume minuto comparado ao controle e ao EPAP ( $p=0,004$  e  $p=0,003$ , respectivamente). As diferenças encontradas em T<sub>tot</sub>, T<sub>i</sub> e T<sub>e</sub> não foram significativas entre os tratamentos.

O tratamento EPAP apresentou uma PEP de  $7,4 \pm 2,1$  cmH<sub>2</sub>O; e o tratamento VNI apresentou uma PEP de  $9,80 \pm 0,3$  cmH<sub>2</sub>O, e uma PIP de  $12,3 \pm 1,1$  cmH<sub>2</sub>O.

#### *Sinais vitais e Percepção de esforço respiratório*

A tabela 3 apresenta a avaliação da FC, SpO<sub>2</sub> e percepção de esforço antes, durante, imediatamente após e 30 minutos após cada tratamento. Houve uma diferença de 10 bpm na avaliação da FC maior antes do tratamento com EPAP comparado à VNI ( $p=0,04$ ). Não houve diferenças entre os tratamentos e entre os tempos nas demais comparações com FC e nas comparações com SpO<sub>2</sub>.

Quanto à percepção de esforço na realização da intervenção, não houve diferença estatística na comparação entre os tratamentos. Porém, apenas quando os pacientes realizaram o tratamento EPAP foi observado maior esforço durante o tratamento comparado ao período pré tratamento ( $Nbz > PRE$ ,  $p=0,031$ ), imediatamente após o tratamento comparado ao pré ( $POS_{imediate} > PRE$ ,  $p=0,004$ ) e após 30 minutos de tratamento comparado a imediatamente após o tratamento ( $POS_{30min} < POS_{imediate}$ ,  $p=0,026$ ).

## DISCUSSÃO

Os nossos resultados mostram que a aerossolterapia associada à pressão positiva expiratória através de duas estratégias diferentes de administração (válvula de EPAP e VNI) melhora a função pulmonar em pacientes com DPOC estáveis, porém sem diferenças sobre deposição pulmonar do radioaerossol. Somado a isso, o tratamento com EPAP foi o único que apresentou melhora na função pulmonar regional, avaliada através da TIE.

Apesar de serem estratégias diferentes na aplicação da pressão positiva expiratória, foi estabelecido inicialmente o mesmo nível de PEP em ambos dispositivos (PEP configurado para 10cmH<sub>2</sub>O); durante a realização do EPAP, o paciente é instruído a expirar contra uma resistência expiratória criada pelo dispositivo, gerando um aumento da pressão expiratória que é fluxo dependente (11); já durante a realização da VNI bi-nível, paciente é solicitado à respirar recebendo um suporte ventilatório com dois níveis pressórico positivos (inspiratório e expiratório) (5).

A melhora da função pulmonar global foi observada nos tratamentos com a presença da pressão positiva, obtendo ambos valores maiores que a mínima diferença importante de 100ml nos valores de VEF<sub>1</sub> para pacientes com DPOC (24). Apesar da escassez de estudos com pacientes DPOC dentro dessa abordagem, nossos achados corroboram os resultados encontrados em estudos com a utilização da VNI com pacientes asmáticos. Brandão et al (2009) (25) observaram uma melhora da função pulmonar de pacientes asmáticos em crise quando utilizaram a nebulização associada à VNI bi-nível comparada à somente nebulização; essa melhora foi mais evidente quando utilizado um maior nível de pressão positiva expiratória na VNI (10cmH<sub>2</sub>O > 5 cmH<sub>2</sub>O). Galindo-Filho et al (2013) (26), em ensaio clínico com pacientes asmáticos em crise, também observaram melhora da função pulmonar quando associaram a nebulização com a VNI bi-nível comparada ao grupo controle (apenas nebulização).

Dentre os estudos com a utilização do EPAP associado à nebulização, o estudo de Laube et al (2005) (13) com pacientes cm fibrose cística, e observaram uma menor deposição

pulmonar quando a nebulização foi associada a válvula EPAP (mantida entre 10 a 20 cmH<sub>2</sub>O), porém com redistribuição proporcional do radioaerossol na região periférica. Este estudo não apresentou como desfecho a avaliação da função pulmonar. Em outro estudo, Alcoforado et al (2013) (12) avaliaram pacientes asmáticos no período intercrise e randomizaram os pacientes para quatro grupos de intervenções associando nebulização com oxigênio ou heliox (mistura dos gases oxigênio e hélio), com ou sem válvula de EPAP, e observaram uma melhora na função pulmonar de pacientes asmático intercrise apenas quando o EPAP foi associado a nebulização com heliox; porém estes resultados impossibilita a extrapolação para comparação com os nossos resultados.

A melhora da função pulmonar observada em nosso estudo, pode ser o resultado de uma otimização da entrega de fármacos diretamente ao pulmão, devido à uma melhora da patência de via aérea e utilização da ventilação colateral com recrutamento de áreas pulmonares colapsadas com a utilização da pressão positiva durante a nebulização (11,25,26).

Ao analisarmos a deposição pulmonar de aerossol, observa-se que a associação da pressão positiva expiratória promove um aumento da deposição pulmonar, porém sem diferenças significativas entre os tratamentos estudados. O índice de deposição pulmonar, utilizado como um marcador de otimização da deposição pulmonar em vias aéreas periféricas, não apresentou diferenças entre os tratamentos, o que podemos supor que não há uma maior entrega de fármaco na região periférica com a utilização de pressão positiva associada à aerossolterapia. Também não foram encontradas diferenças na distribuição deposição de radioaerossol no total inalado e no total do circuito, o que nos mostra uma forma de entrega de aerossol similar sem grandes alterações no mecanismo de inalação e perda desses aerossóis.

A função pulmonar regional avaliada através da curva de expiração forçada na TIE apresentou diferença significativa apenas no tratamento EPAP, em todos os pontos analisados na manobra. Esse resultado torna-se de difícil interpretação quando analisado de forma isolada,

e pode parecer controverso quando relacionado aos resultados obtidos através do teste de função pulmonar global com a espirometria, que apresentou melhora significativa e importante para os tratamentos EPAP e VNI. Primeiro é necessário ressaltar que o teste de função pulmonar através da espirometria é um exame padrão-ouro e de monitoramento da DPOC, porém é um método de avaliação da função pulmonar global média dos pulmões (14,16). Recentemente estudos mostraram que a TIE é um instrumento sensível e capaz de identificar efeitos regionais da ação de broncodilador durante a manobra de expiração forçada em pacientes com doença pulmonar obstrutiva (23,27). Esses estudos presumem que a melhor resposta durante a manobra de expiração forçada pode estar relacionada principalmente à redução da hiperinsuflação pulmonar e melhora da obstrução brônquica nesses pacientes, uma explicação que poderia ser extensiva aos nossos resultados nos tratamentos utilizando a pressão positiva expiratória, porém não foi encontrado no tratamento VNI.

A avaliação do padrão ventilatório durante a realização dos tratamentos permitiu investigar possíveis distinções no padrão de inalação causadas pelas diferentes aplicações da pressão positiva expiratória. Foi possível observar diferenças apenas no tratamento VNI, com um maior volume corrente e, conseqüentemente, maior volume minuto durante sua realização. Esse resultado corrobora o estudo de França et al (2006) (28), que observou maior volume corrente durante a realização da nebulização associada a VNI binível em voluntários saudáveis comparado à nebulização sozinha.

Apesar da diferença inicial encontrada na FC entre os tratamentos EPAP e VNI, ambas se encontram dentro da faixa de normalidade para indivíduos adultos (29) e a FC mais elevada no tratamento EPAP não resultou em maiores diferenças no pós-intervenção, principalmente quando associado à taquicardia como efeito adverso sistêmico da utilização de broncodilatadores  $\beta$ 2-agonista durante a nebulização (14).

A maior percepção de esforço relatada pelos pacientes durante a realização do tratamento EPAP já era esperada previamente em nossos resultados, como explicado anteriormente, se trata de uma intervenção que requer esforço do paciente para respirar contra uma resistência expiratória, o que pode aumentar essa sensação de dispneia durante sua realização (30). O mesmo não foi observado no tratamento com VNI, já que este promove um “auxílio” ventilatório promovendo maior sensação de conforto durante sua realização (20).

### *Limitações do estudo*

O número de pacientes avaliados pelo nosso estudo pode ter sido insuficiente para comprovar algumas diferenças estatística em desfechos como: deposição pulmonar, padrão ventilatório, função pulmonar regional, entre outras; isso pode ter ocasionado alguns vieses no momento de compreender e relacionar os resultados do estudo.

Outra limitação de nosso estudo pode ter sido a ausência de avaliação para determinar a existência e o grau de hiperinsuflação pulmonar dos pacientes estudados, principalmente antes de cada intervenção. Porém, foi inviável a realização de exames para esse diagnóstico, principalmente pelo fato de que a maioria desses exames requer a utilização de radiação ionizante e/ou são exames de alto custo.

Através da utilização do sensor de fluxo da TIE foi possível observar os níveis pressóricos de PEP e PIP efetivamente ofertados aos pacientes durante as intervenções EPAP e VNI. Foi possível observar que, em relação ao EPAP, apesar de ter sido ajustada para gerar uma PEP de 10cmH<sub>2</sub>O, a PEP constatada nesta intervenção foi em média de apenas 7 cmH<sub>2</sub>O. Já durante a intervenção com VNI, a PEP ofertada ficou no mesmo nível da configuração programada (configuração de 10cmH<sub>2</sub>O), porém o nível de PIP (ou IPAP) ficou em média 12 cmH<sub>2</sub>O, bem abaixo do programado no ventilador (configuração de 15 cmH<sub>2</sub>O, com delta pressórico ( $\Delta P$ ) de 5cmH<sub>2</sub>O), o que gerou um  $\Delta P$  de apenas 2 cmH<sub>2</sub>O em média. Esse menor

$\Delta P$  pode ter ocasionado assincronias ventilador-paciente por um insuficiente suporte do ventilador mecânico, assim como repercussões negativas sob a pressão de distensão (em inglês, *driving pressure*) das vias aéreas, que, por sua vez, em respiração ativa, contabiliza a pressão gerada pelo ventilador e a pressão gerada pelos músculos respiratórios (este último não foi medido em nosso estudo) (31).

. Em conclusão, a aerossolterapia associada à pressão positiva expiratória através de EPAP e VNI promove melhora da função pulmonar global em pacientes com DPOC estáveis, porém sem diferença no padrão de deposição de radioaerossol. O tratamento com EPAP favoreceu a um maior esforço respiratório durante a nebulização, porém foi o único que apresentou melhora da função pulmonar regional através da TIE. Os dados sugerem similaridade quanto a utilização da aerossolterapia associada à EPAP ou à VNI.

**Informações de financiamento:** Este estudo recebeu financiamento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq, da Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco - FACEPE (APQ – 0154-4.08/15) e CAPES / PROCAD CAPES/PROCAD (Grant no.88881.068409/2014-01).

## REFERÊNCIAS

1. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest*. 2005;127(1):335–71.
2. Wise RA, Acevedo RA, Anzueto AR, Hanania NA, Martinez FJ, Ohar JA, et al. Guiding Principles for the Use of Nebulized Long-Acting Beta2-Agonists in Patients with COPD: An Expert Panel Consensus. *Chronic Obstr Pulm Dis*, 2016;4(1):7–20.
3. Lexmond A, Forbes B. Drug Delivery Devices for Inhaled Medicines. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 2016. p. 265–80.
4. Dhand R. Aerosol Therapy in Patients Receiving Noninvasive Positive Pressure Ventilation. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2012 Apr;25(2):63–78.
5. Esquinas AM, BaHammam A, Scala R, Arie S, Nasilowski J, Siekmeier R, et al. Aerosol Therapy during Non-Invasive Mechanical Ventilation: Review of Key Technical Factors and Clinical Implications. *Can J Respir Ther J*. 2013;49(1):11–8.
6. Mesquita FOS, Galindo-Filho VC, Neto JLF, Galvao AM, Brandao SCS, Fink JB, et al. Scintigraphic Assessment of Radio-Aerosol Pulmonary Deposition With the Acapella Positive Expiratory Pressure Device and Various Nebulizer Configurations. *Respir Care*, 2014 Mar 1;59(3):328–33.
7. Ari A, Restrepo RD. Aerosol Delivery Device Selection for Spontaneously Breathing Patients: 2012. *Respir Care* [Internet]. 2012 Apr 1;57(4):613–26. 6
8. Sorenson HM, Shelledy DC, AARC. AARC clinical practice guideline. Intermittent positive pressure breathing--2003 revision & update. *Respir Care*, 2003 May;48(5):540–6.
9. Strickland SL, Rubin BK, Drescher GS, Haas CF, O'Malley CA, Volsko TA, et al. AARC Clinical Practice Guideline: Effectiveness of Nonpharmacologic Airway Clearance Therapies in Hospitalized Patients. *Respir Care*, 2013 Dec 1;58(12):2187–93.
10. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud K V, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017 Jul 13;7(7):CD004104.
11. Olsén MF, Lannefors L, Westerdahl E. Positive expiratory pressure – Common clinical applications and physiological effects. *Respir Med*, 2015 Mar;109(3):297–307.
12. Alcoforado L, Brandão S, Rattes C, Brandão D, Lima V, Ferreira Lima G, et al. Evaluation of lung function and deposition of aerosolized bronchodilators carried by heliox associated with positive expiratory pressure in stable asthmatics: A randomized clinical trial. *Respir Med*, 2013 Aug;107(8):1178–85.
13. Laube BL, Geller DE, Lin T-C, Dalby RN, Diener-West M, Zeitlin PL. Positive expiratory pressure changes aerosol distribution in patients with cystic fibrosis. *Respir Care*, 2005 Nov;50(11):1438–44.
14. Gerald LB, Bailey WC. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *J Cardiopulm Rehabil*, 2018 Jul;22(4):234–44.

15. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, MacIntyre NR, McKay RT, et al. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111–7.
16. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*. 2005 Jul;26(1):153–61.
17. Pereira CA de C. Espirometria. *J Bras Pneumol*. 2002;28(Supl 3):1–82.
18. Karsten J, Stueber T, Voigt N, Teschner E, Heinze H. Influence of different electrode belt positions on electrical impedance tomography imaging of regional ventilation: A prospective observational study. *Crit Care, Critical Care*; 2016;20(1):1–10.
19. Bacelar JM. Efeitos da obesidade na distribuição e deposição pulmonar de aerossol e eficácia do heliox em mulheres obesas com e sem asma estável através da cintilografia pulmonar Efeitos da obesidade na distribuição e deposição pulmonar de. Universidade Federal de Pernambuco; 2016. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/18516>
20. Newman S, Bennett WD, Biddiscombe M, Devadason SG, Dolovich MB, Fleming J, et al. Standardization of techniques for using planar (2D) imaging for aerosol deposition assessment of orally inhaled products. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2012 Dec;25 Suppl 1(S1):S10-28.
21. Lee Z, Berridge MS, Nelson AD, Heald DL. The effect of scatter and attenuation on aerosol deposition as determined by gamma scintigraphy. *J Aerosol Med*, 2001;14(2):167–83.
22. Frerichs I, Zhao Z, Becher T, Zabel P, Weiler N, Vogt B. Regional lung function determined by electrical impedance tomography during bronchodilator reversibility testing in patients with asthma. *Physiol Meas*, 2016 Jun 1;37(6):698–712.
23. Jones PW, Beeh KM, Chapman KR, Decramer M, Mahler DA, Wedzicha JA. Minimal clinically important differences in pharmacological trials. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014 Feb 1;189(3):250–5.
24. Brandão DC, Lima VM, Filho VG, Silva TS, Campos TF, Dean E, et al. Reversal of Bronchial Obstruction with Bi-level Positive Airway Pressure and Nebulization in Patients with Acute Asthma. *J Asthma*, 2009 Jan 21;46(4):356–61.
25. Galindo-Filho VC, Brandao DC, Ferreira R d. CS, Menezes MJC, Almeida-Filho P, Parreira VF, et al. Noninvasive Ventilation Coupled With Nebulization During Asthma Crises: A Randomized Controlled Trial. *Respir Care*, 2013 Feb 1;58(2):241–9.
26. FAUROUX B, ITTI E, PIGEOT J, ISABEY D, MEIGNAN M, FERRY G, et al. Optimization of Aerosol Deposition by Pressure Support in Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000 Dec;162(6):2265–71.
27. França EET, Dornelas de Andrade AF, Cabral G, Almeida Filho P, Silva KC, Galindo Filho VC, et al. Nebulization associated with Bi-level noninvasive ventilation: Analysis of pulmonary radioaerosol deposition. *Respir Med*, 2006 Apr;100(4):721–8.
28. Maccari JG, Teixeira C, Savi A, de Oliveira RP, Machado AS, Tonietto TF, et al. Nebulization During Spontaneous Breathing, CPAP, and Bi-Level Positive-Pressure Ventilation: A Randomized Analysis of Pulmonary Radioaerosol Deposition. *Respir Care*, 2014 Apr 1;59(4):479–84.

29. Miller MR. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*, 2005 Jul 1;26(1):153–61.
30. Vogt B, Zhao Z, Zabel P, Weiler N, Frerichs I. Regional lung response to bronchodilator reversibility testing determined by electrical impedance tomography in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Physiol Cell Mol Physiol*, 2016 Jul;311(1):L8–19.
31. Chen L, Del Sorbo L, Grieco DL, Shklar O, Junhasavasdikul D, Telias I, et al. Airway Closure in Acute Respiratory Distress Syndrome: An Underestimated and Misinterpreted Phenomenon. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018 Jan;197(1):132–6.
32. Pastore C, Pinho J, Pinho C, Samesima N, Pereira-Filho H, Kruse J, et al. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre análise e emissão de laudos eletrocardiográficos. *Arq Bras Cardiol*, 2016;106(4):1–23.
33. van der Schans CP, de Jong W, de Vries G, Kaan WA, Postma DS, Koëter GH, et al. Effects of positive expiratory pressure breathing during exercise in patients with COPD. *Chest*, 1994 Mar;105(3):782–9.
34. Hess DR. Aerosol Therapy During Noninvasive Ventilation or High-Flow Nasal Cannula. *Respir Care*, 2015 Jun;60(6):880-91-3.
35. Tucci MR, Costa EL V., Nakamura MAM, Morais CCA. Noninvasive ventilation for acute respiratory distress syndrome: the importance of ventilator settings. *J Thorac Dis*, 2016 Sep;8(9):E982–6.

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1.** Fluxograma de seleção e acompanhamento dos pacientes do estudo.

**Figura 2.** Comparação da deposição de radioaerossol inalado e no circuito de nebulização entre os tratamentos.

**Figura 3.** Comparação da deposição de radioaerossol em via aérea superior (VAS), via aérea inferior (VAI), estômago e pulmões entre os tratamentos.

**Figura 4.** Comparação da distribuição da deposição de radioaerossol nos pulmões e em suas regiões central e periférica entre os tratamentos.

**Figura 5.** Comparação da variação da impedância pulmonar regional derivada da curva de expiração forçada pré tratamentos (A) e pós tratamentos (B).

**Figura 6.** Comparação da variação da impedância pulmonar regional derivada da curva de expiração forçada pré e pós tratamento controle (A), EPAP (B) e VNI (C).

**Figura 7.** Comparação da razão  $VEF_1/CVF$  relacionado à variação de impedância pulmonar regional derivada da curva de expiração forçada entre os tratamentos.

**Figura 8.** Comparação da impedância no final da expiração (EELZ) durante a respiração corrente antes, durante e após os tratamentos. \* $p=0,044$ ; \*\* $p<0,001$

## TABELAS

**Tabela 1.** Comparação da função pulmonar pré e pós intervenções.

| Variáveis                                     | Pré-Intervenção |             |             | Diferença Pós – Pré-intervenção |                        |                        | p-Valor <sup>1</sup> |
|-----------------------------------------------|-----------------|-------------|-------------|---------------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|
|                                               | Controle        | EPAP        | VNI         | Controle                        | EPAP                   | VNI                    |                      |
| <b>VEF<sub>1</sub> (L)</b>                    | 1,1 ± 0,4       | 1,0 ± 0,4   | 1,0 ± 0,4   | 0,05 (-0,01 a 0,11)             | 0,11 (0,01 a 0,2)*,a   | 0,12 (0,03 a 0,21)*,b  | 0,018                |
| <b>VEF<sub>1</sub> (%<sub>pred</sub>)</b>     | 43 ± 9,8        | 40,1 ± 10,5 | 39,8 ± 13,4 | 2,33 (-0,49 a 5,16)             | 4,67 (0,69 a 8,64)*,c  | 4,56 (1,05 a 8,06)*,d  | 0,019                |
| <b>CVF (L)</b>                                | 1,9 ± 0,6       | 1,8 ± 0,6   | 1,8 ± 0,6   | 0,09 (-0,02 a 0,20)             | 0,18 (0,01 a 0,34)*,e  | 0,20 (0,01 a 0,38)*,f  | 0,021                |
| <b>CVF (%<sub>pred</sub>)</b>                 | 58,7 ± 9,1      | 55,8 ± 9,7  | 55,0 ± 12,4 | 4,89 (-0,63 a 10,41)            | 6,00 (0,63 a 11,37)*,g | 6,67 (0,86 a 12,47)*,h | 0,011                |
| <b>VEF<sub>1</sub>/CVF</b>                    | 55,4 ± 8,7      | 56,4 ± 8,6  | 55,8 ± 9,1  | 0,89 (-1,73 a 3,51)             | 1,56 (-1,27 a 4,38)    | 0,0 (-2,43 a 2,43)     | 0,611                |
| <b>VEF<sub>1</sub>/CVF (%<sub>pred</sub>)</b> | 70,1 ± 10,8     | 71,2 ± 10,8 | 70,4 ± 11,3 | 1,11 (-2,34 a 4,56)             | 2,22 (-1,40 a 5,84)    | 0,11 (-3,05 a 3,27)    | 0,612                |
| <b>PFE (L/s)</b>                              | 2,1 ± 0,9       | 2,3 ± 0,9   | 2,3 ± 1,1   | 0,42 (-0,18 a 1,03)             | 0,16 (-0,05 a 0,36)    | 0,23 (-0,13 a 0,58)    | 0,495                |
| <b>PFE (%<sub>pred</sub>)</b>                 | 30,3 ± 11,4     | 30,0 ± 11,8 | 29,7 ± 14,0 | 2,44 (-2,02 a 6,91)             | 2,44 (-0,41 a 5,30)    | 3,22 (-1,58 a 8,02)    | 0,888                |

Dados expressos em média ± desvio padrão, diferença de média pós-pré (intervalo de confiança de 95%). VEF<sub>1</sub>: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: Capacidade vital forçada; PFE: Pico de Fluxo Expiratório; %pred: porcentagem do valor predito.

<sup>1</sup>: Two Way Repeated Measures ANOVA.

\*Teste de Holm-Sidak para comparações pós – pré: a (p=0,011); b (p=0,006); c (p=0,008); d (p=0,010); e (p=0,019), f (p=0,010), g (0,022) e h (p=0,012).

**Tabela 2.** Comparação da distribuição da deposição de radioaerossol (dados com correção de Lee).

| <b>Compartimento</b>      | <b>Controle</b>           | <b>EPAP</b>               | <b>VNI</b>                | <b>p-Valor<sup>1</sup></b> |
|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Pulmões (%)               | 4,6 (3,6 – 6,5)           | 6,6 (4,7 – 10,5)          | 6,0 (3,4 – 8,2)           | 0,278                      |
| Via aérea inferior (%)    | 0,8 (0,3 – 1,4)           | 1,6 (0,8 – 2,5)           | 1,1 (0,7 – 2,3)           | 0,069                      |
| Via aérea superior (%)    | 23,4 (18,5 – 29,0)        | 26,0 (21,0 – 27,7)        | 27,6 (18,2 – 40,6)        | 0,685                      |
| Estômago (%)              | 0,2 (0,1 – 0,5)           | 0,3 (0,2 – 0,5)           | 0,2 (0,1 – 0,3)           | 0,154                      |
| <b>Total inalado (%)</b>  | <b>29,9 (25,3 – 34,8)</b> | <b>33,7 (28,2 – 41,2)</b> | <b>35,1 (25,2 – 50,7)</b> | <b>0,154</b>               |
| Nebulizador (%)           | 3,5 (3,1 – 4,5)           | 3,2 (2,4 – 4,2)           | 3,4 (3,0 – 4,2)           | 0,685                      |
| Máscara (%)               | 17,5 (12,3 – 20,2)        | 17,5 (14,4 – 20,6)        | 18,8 (15,2 – 24,7)        | 0,685                      |
| Filtro (%)                | 47,3 (45,4 – 54,4)        | 43,2 (40,0 – 49,9)        | 42,5 (21,0 – 56,3)        | 0,569                      |
| <b>Total circuito (%)</b> | <b>70,1 (65,2 – 74,7)</b> | <b>66,3 (58,8 – 71,8)</b> | <b>64,9 (49,3 – 74,8)</b> | <b>0,154</b>               |

Dados expressos em mediana (intervalo interquartil 25% – 75%). Compreende “Total inalado” = pulmões + via aérea inferior + via aérea superior + estômago; e “Total circuito” = nebulizador + máscara + filtro.

<sup>1</sup>Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks.

**Tabela 3.** Padrão ventilatório durante a realização dos tratamentos.

| <b>Variáveis</b>    | <b>Controle</b> | <b>EPAP</b>  | <b>VNI</b>                | <b>p-Valor<sup>1</sup></b> |
|---------------------|-----------------|--------------|---------------------------|----------------------------|
| VC <sub>(L)</sub>   | 0,42 ± 0,15     | 0,54 ± 0,15  | 0,70 ± 0,24 <sup>a</sup>  | 0,002                      |
| FR <sub>(rpm)</sub> | 21,14 ± 4,60    | 17,32 ± 5,02 | 20,69 ± 5,00              | 0,107                      |
| VM <sub>(L/m)</sub> | 8,84 ± 3,40     | 8,92 ± 2,33  | 14,31 ± 5,76 <sup>b</sup> | 0,002                      |
| Ti <sub>(s)</sub>   | 1,18 ± 0,22     | 1,54 ± 0,58  | 1,29 ± 0,34               | 0,059                      |
| Te <sub>(s)</sub>   | 1,81 ± 0,52     | 2,32 ± 1,01  | 1,81 ± 0,66               | 0,122                      |
| Ttot <sub>(s)</sub> | 2,99 ± 0,72     | 3,85 ± 1,49  | 3,10 ± 0,89               | 0,077                      |

Dados expressos em média ± desvio padrão. VC: volume corrente; FR: frequência respiratória; VM: volume minuto; Ti: tempo inspiratório; Te: tempo expiratório; Ttot: tempo total.

<sup>1</sup>: One Way Reapeted Measures ANOVA.

a: Teste de Holm-Sidak – VNI vs Controle (p=0,002)

b: Teste de Holm-Sidak – VNI vs Controle (p=0,004) e VNI vs EPAP (p=0,003)

**Tabela 4.** Comparação dos sinais vitais e da percepção de esforço respiratório.

|                                  | Controle  | EPAP                | VNI       | P-valor <sup>1</sup> |
|----------------------------------|-----------|---------------------|-----------|----------------------|
| <b>FC</b>                        |           |                     |           |                      |
| Pré                              | 84 ± 10   | 92 ± 8 <sup>a</sup> | 82 ± 10   | 0,032                |
| Durante                          | 84 ± 10   | 90 ± 15             | 84 ± 11   | 0,092                |
| Pós (imediatO)                   | 86 ± 10   | 90 ± 15             | 86 ± 12   | 0,502                |
| Pós (30min)                      | 90 ± 14   | 96 ± 21             | 84 ± 9    | 0,060                |
| p-Valor <sup>2</sup>             | 0,143     | 0,360               | 0,679     |                      |
| <b>SpO<sub>2</sub></b>           |           |                     |           |                      |
| Pré                              | 96 ± 1    | 95 ± 3              | 95 ± 2    | 0,377                |
| Durante                          | 96 ± 2    | 95 ± 3              | 96 ± 3    | 0,738                |
| Pós (imediatO)                   | 97 ± 1    | 95 ± 2              | 95 ± 4    | 0,269                |
| Pós (30min)                      | 96 ± 1    | 96 ± 3              | 96 ± 2    | 0,877                |
| p-Valor <sup>2</sup>             | 0,170     | 0,613               | 0,185     |                      |
| <b>Escala de esforço de Borg</b> |           |                     |           |                      |
| Pré                              | 1,1 ± 1,5 | 0,6 ± 1,3           | 0,4 ± 1,0 | 0,270                |
| Durante                          | 1,9 ± 2,3 | 2,6 ± 2,9           | 1,7 ± 1,9 | 0,659                |
| Pós (imediatO)                   | 1,6 ± 1,9 | 3,2 ± 3,0           | 1,3 ± 2,0 | 0,328                |
| Pós (30min)                      | 1,7 ± 1,7 | 1,2 ± 1,9           | 0,4 ± 1,0 | 0,079                |
| p-Valor <sup>2</sup>             | 0,664     | 0,002 <sup>b</sup>  | 0,085     |                      |

Dados expressos em mediana (valores mínimos e máximo). FC: frequência cardíaca; SpO<sub>2</sub>: saturação periférica de oxigênio;

<sup>1</sup> *One Way Repeated Measures Analysis of Variance* comparação entre grupos;

<sup>2</sup> *One Way Repeated Measures Analysis of Variance* comparação intra grupo;

<sup>a</sup> Teste de Holm-Sidak p=0,04 (EPAP vs VN);

<sup>b</sup> Teste de *Holm-Sidak* p = 0,031 (PRE vs Durante); p = 0,004 (Pós (imediatO) vs PRE); p = 0,026 (Pós (imediatO) vs Pós (30min))

Figura 1.

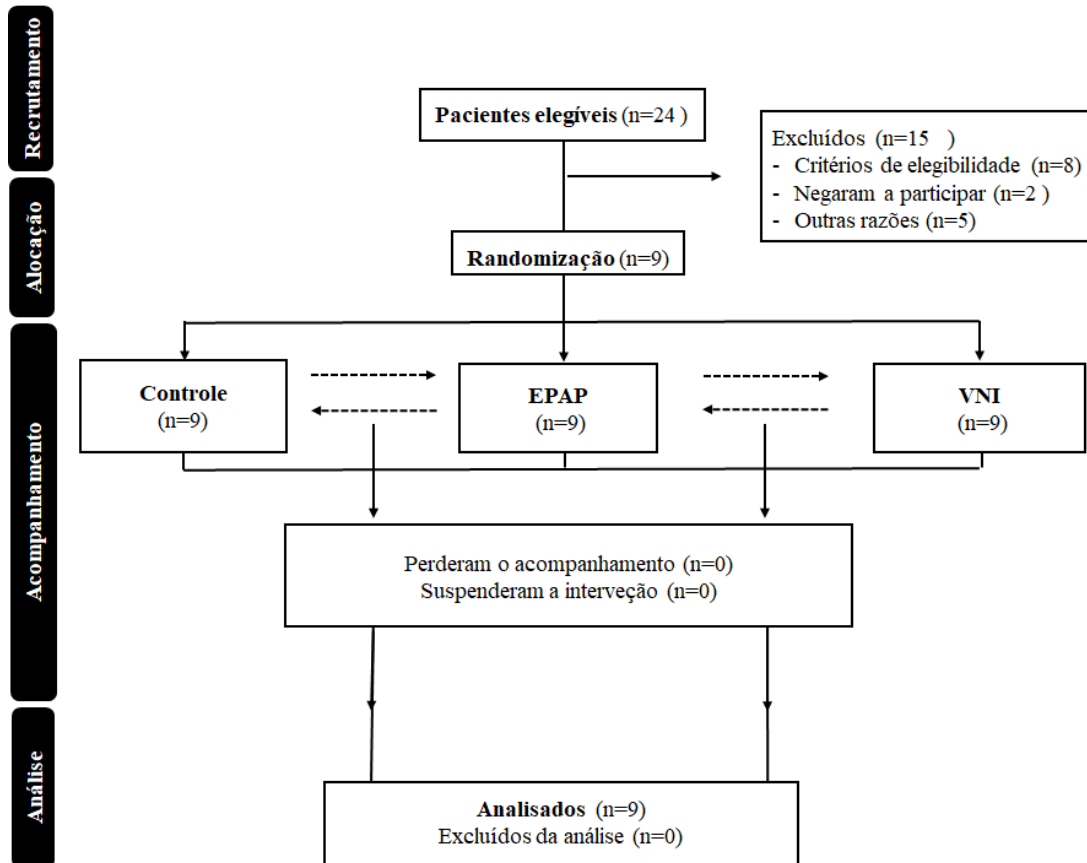


Figura 2.

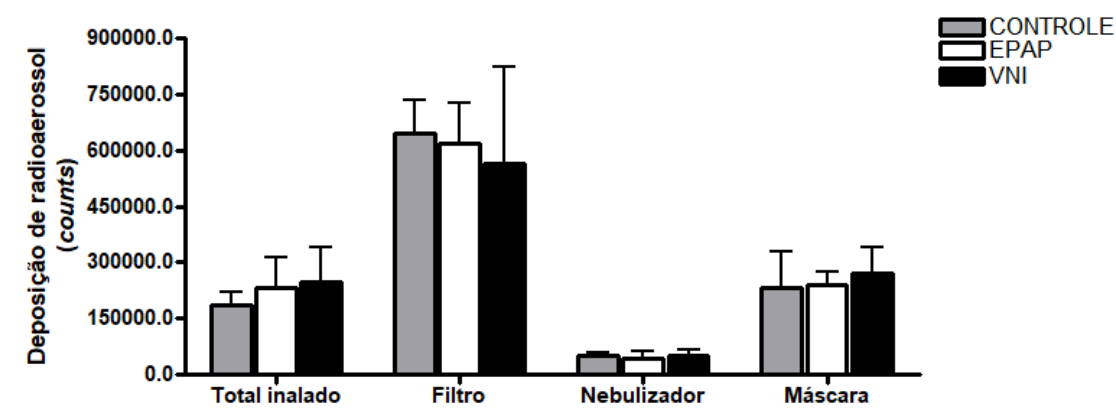


Figura 3.

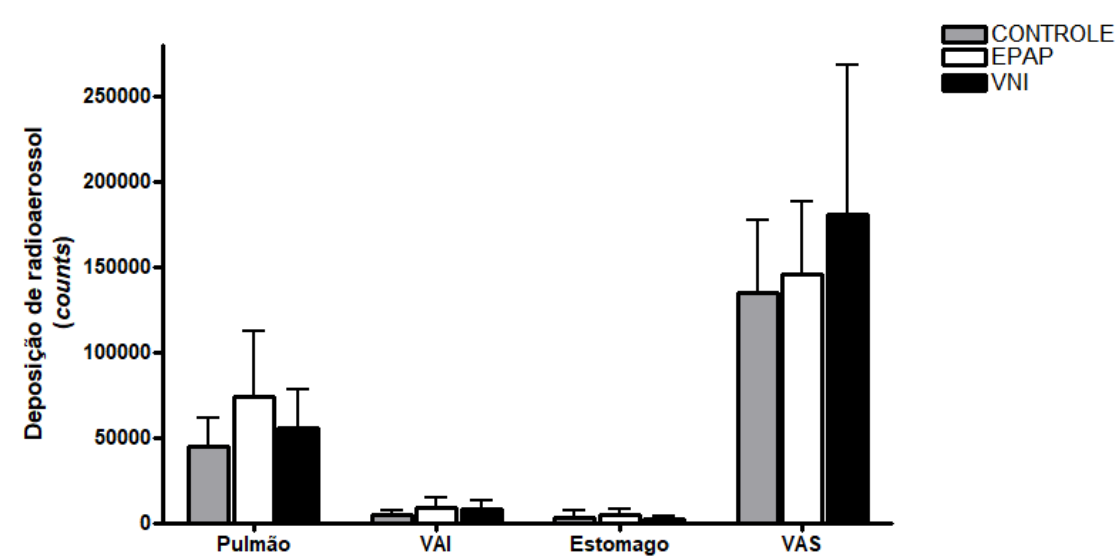


Figura 4.

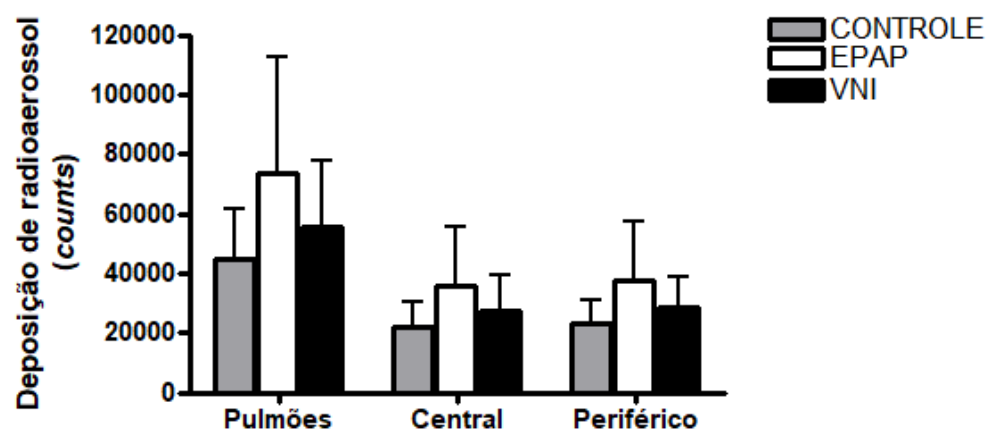


Figura 5.

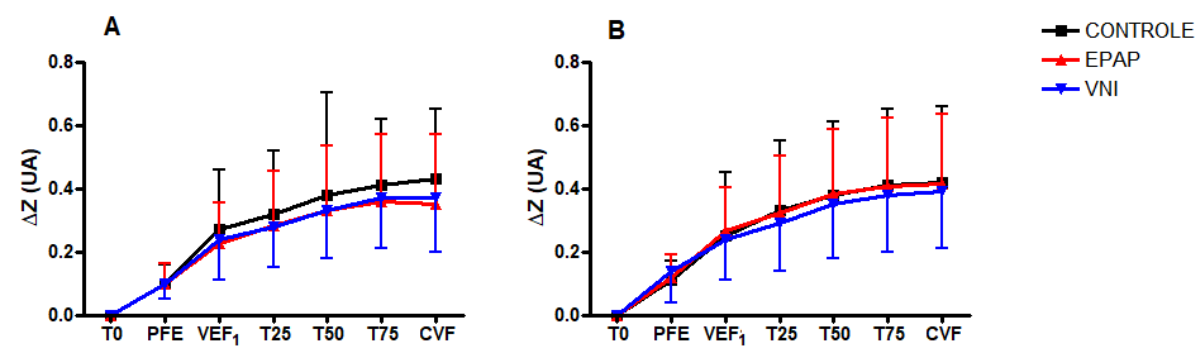


Figura 6.

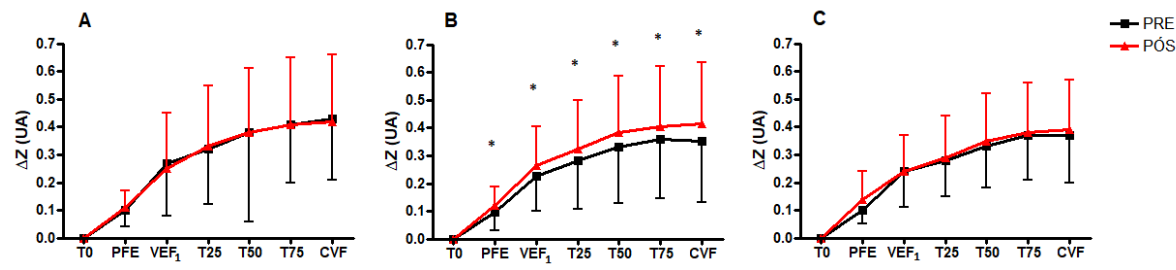


Figura 7.

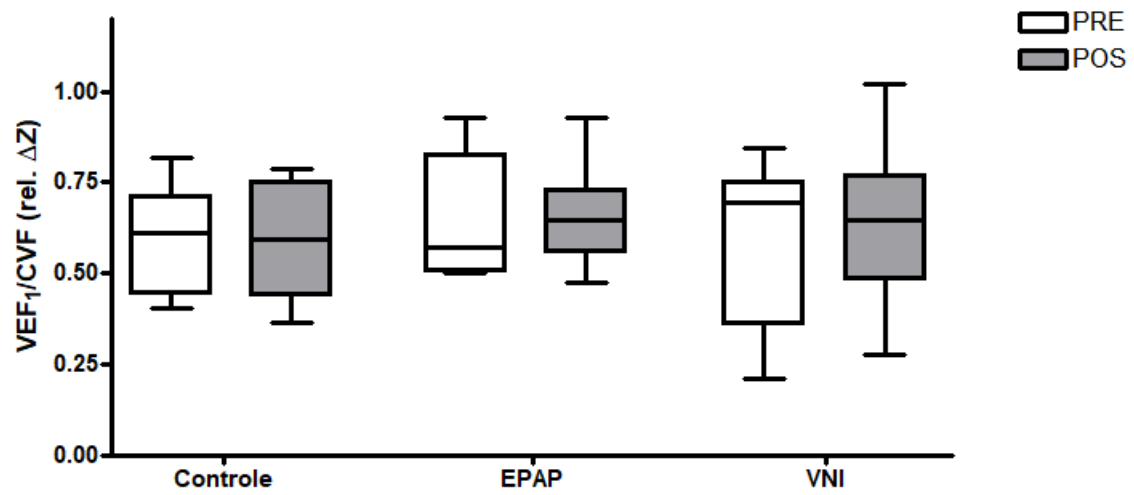
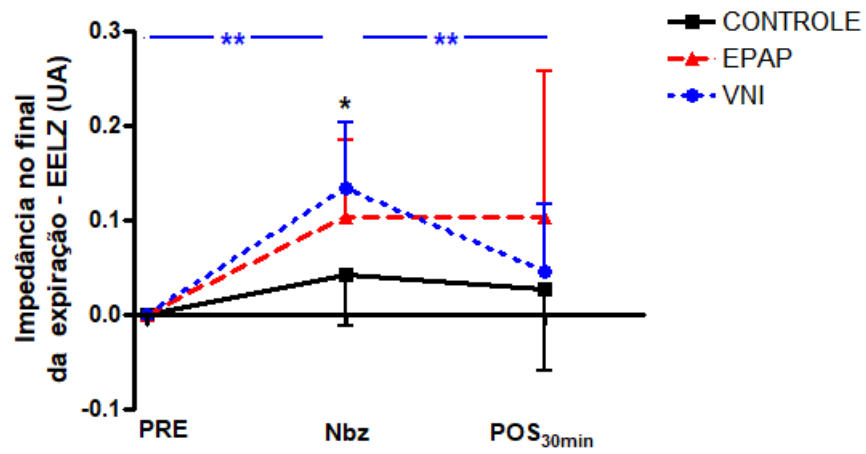


Figura 8.



**ANEXO A – APROVAÇÃO CEP****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** IDENTIFICAÇÃO DO NÍVEL DE APRISIONAMENTO AÉREO E EFEITOS DE DIFERENTES MODOS DE VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA ASSOCIADA À AEROSSOLTERAPIA EM PACIENTES COM DPOC EM RESPIRAÇÃO

ESPONTÂNEA: ANÁLISE DE CINTILOGRAFIA E DE TOMOGRAFIA POR

**Pesquisador:** CATARINA RATTES **Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 05870312.6.0000.5208

**Instituição Proponente:** CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:**

116.596 **Data da**

**Relatoria:** 03/10/2012

**Apresentação do Projeto:**

A doença pulmonar obstrutiva crônica(DPOC) caracteriza-se pela limitação crônica ao fluxo aéreo pouco reversível(GOLD,2011), devido a processo inflamatório crônico que causa estreitamento das pequenas vias aéreas, destruição do parênquima e perda da retração elástica pulmonar(SPIETH,2012). O paciente apresenta-se com dispneia progressiva e tosse crônica, com ou sem expectoração(SPIETH,2012;WEDZICHA et al,2006) e pode passar por períodos de exacerbações que produzem um efeito nocivo sobre a progressão da doença, com uma piora da fraqueza muscular, redução das atividades de vida diária e da qualidade de vida, maior necessidade de internação hospitalar e aumento da mortalidade(WEDZICHA et al,2006). Esses pacientes, durante a exacerbação ou atividade física, podem apresentar aprisionamento aéreo e,consequentemente, hiperinsuflação dinâmica(BLANCH et al,2005; MUGHAL et al,2005), com consequente comprometimento dos músculos respiratórios, redução da complacência do sistema respiratório e a utilização um padrão respiratório costal superior(MUGHAL et al,2005). Clinicamente, o paciente apresenta-se com dispneia progressiva, e a respiração espontânea pode não ser sustentada por um muito tempo, podendo

chegar à exaustão ou insuficiência respiratória(BLANCH et al,2005). Dentre as formas de administração medicamentosa, a via aerossol inalatória é a terapia de preferência na gestão dos sintomas destes pacientes, instituída nos períodos de agudização, na manutenção e na profilaxia

da doença(DOLOVICH et al,2005). A terapia com pressão positiva quando associada à nebulização em pacientes com DPOC, além de otimizar a deposição de broncodilatadores, favorece a troca gasosa, reduz a hiperinsuflação pulmonar, atua no tratamento ou prevenção de atelectasias e promove remoção de secreção brônquica em pacientes hipersecretivos(AARC Guideline,2003 e 1993). Dentre as formas de aplicação de pressão positiva nas vias aéreas, a ventilação não invasiva (VNI) tem sido cada vez mais utilizada no ambiente hospitalar, ambulatorial e em abordagens de tratamento

domiciliar. Atualmente, segundo Ram Felix et al (2012), a VNI é considerada a intervenção de primeira linha como terapia adjuvante à assistência médica habitual em todos os pacientes adequados para o tratamento de insuficiência respiratória secundária a uma exacerbação aguda de DPOC, como meio de evitar a necessidade de intubação endotraqueal, reduzir falha no tratamento e mortalidade desses pacientes (RAM et al, 2012). Embora a aplicação da pressão positiva expiratória final (PEEP) seja amplamente utilizada na prática clínica, ainda permanece um debate sobre a forma de dosar o nível de PEEP adequada para os indivíduos (ROUBY et al, 2002). Apesar dos efeitos benéficos da PEEP, sabe-se também que níveis inadequados podem levar a hiperdistensão de áreas não dependentes com suas consequências deletérias (ZHAO et al, 2010), e, particularmente na DPOC, pode aumentar a hiperinsuflação dinâmica. Atualmente, ainda permanece a controvérsia de qual melhor nível de PEEP externa que deve ser adicionado para compensar o aprisionamento de ar na DPOC, sem, contraditoriamente, otimizar a hiperinsuflação dinâmica e favorecer áreas de hiperdistensão, bem como, quando a PEEP é aplicada associada à aerossolterapia, um nível de PEEP que favoreça uma melhor deposição do aerossol no pulmão obstrutivo. A tomografia de impedância elétrica tem se mostrado um instrumento útil para monitorização da ventilação regional pulmonar (COSTA et al, 2010; ZHAO et al, 2010). Sua vantagem reside no fato de permitir uma avaliação não invasiva da ventilação regional do pulmão com grande resolução temporal em tempo real, com o potencial para o controle da aeração pulmonar regional de forma dinâmica (RIERA et al, 2011; ZHAO et al, 2010). A TIE já é útil na titulação adaptativa da PEEP em pacientes em ventilação mecânica e, assim, pode desempenhar um papel importante na individualização de estratégias de ventilação não invasiva em pacientes com DPOC.

### **Objetivo da Pesquisa:**

#### **Objetivo Primário:**

Etapa 1: Desenvolver um método de identificação do aprisionamento aéreo de pacientes com DPOC moderada e grave no período de intercrise em respiração espontânea e em ventilação não invasiva através da Tomografia de Impedância Elétrica. Etapa 2: Comparar os efeitos de diferentes modos de VNI associada à aerossolterapia através da Cintilografia Pulmonar e da Tomografia de Impedância Elétrica em pacientes com DPOC no período de intercrise.

#### **Objetivo Secundário:**

Etapa 1:- Adequar a malha tridimensional da circunferência torácica para pacientes com DPOC pela TIE e

Pletismografia Óptico-Eletrônica (POE):- Caracterizar as curvas inspiratórias e expiratórias do paciente DPOC moderada e grave no período de intercrise em respiração espontânea e em ventilação não invasiva através da Tomografia de Impedância Elétrica por meio da criação de uma ferramenta de análise ciclo-aciclo da curva de

impedância elétrica no tempo (AZ/t):- Verificar a correlação entre as pressões inspiratórias (IPAP) e pressões expiratórias (EPAP) instituídas pela VNI e as pressões de pico e expiratórias detectadas pela TIE; Desenvolver um comando no software TIE Analysis Tools para fragmentar a análise de cada ciclo da curva (AZ/tempo), em AZ na fase inspiratória (AZins, resultante da variação entre o início e final da inspiração, AZins2 - AZins1) e AZ na fase expiratória (AZexp, resultante da variação entre o início e final da expiração, AZexp2 - AZexp1);- Gerar um algoritmo matemático de correlações entre AZins e Volume Corrente inspiratório, AZins e pressão inspiratória, AZexp2 e Volume expiratório final e AZexp2 e a pressão expiratória final;- Criar um algoritmo de detecção automática do aprisionamento aéreo em pacientes com DPOC. Etapa 2:- Comparar a distribuição do radioaerossol intrapulmonar, extrapulmonar e no circuito do dispositivo de VNI em pacientes com DPOC no período de intercrise

em cada modo ventilatório;- Comparar a deposição do radioaerossol nos diferentes segmentos pulmonares em pacientes com DPOC no período de intercrise em cada modo ventilatório.Avaliar a penetração do radioaerossol nos diferentes segmentos pulmonares em pacientes com DPOC no período de intercrise em cada modo ventilatório.- Comparar antes, durante e após a VNI associada à aerossolterapia a variação global da impedância respiratória, porcentagem de colapso e hiperdistensão pulmonar em cada modo ventilatório;- Avaliar antes, durante e após a VNI associada à aerossolterapia as variáveis do padrão respiratório (frequência respiratória, volume corrente, volume minuto) em cada modo ventilatório;- Avaliar e comparar antes, durante e após a VNI associada à aerossolterapia as variáveis clínicas (frequência cardíaca, pressão arterial e saturação periférica de oxigênio) em cada modo ventilatório.

### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

1) Inconveniência pela necessidade de despir a parte superior do tronco (tirar camisa, camiseta ou vestido) para avaliação através da Pletismografia óptico-eletrônica e Tomografia de Impedância Elétrica;2) Desconforto na região da face pela pressão causada pela fixação da máscara de Ventilação Não Invasiva (VNI). Os riscos serão minimizados através das seguintes providências: participação de equipe qualificada e o mínimo de exposição do paciente, adequação e adaptação da máscara à face do paciente, e caso for necessário, interrupção ou suspensão do procedimento.

Benefícios:

1) Melhora do sensação cansaço respiratório e dispnéia após nebulização; 2)Melhora das trocas gasosas e prevenção de atelectasias com a utilização da pressão positiva nas vias aéreas; 3)Ampliação do conhecimento sobre métodos de avaliação das alterações respiratórias e adequação das técnicas terapêuticas e preventivas a fim de melhorar a qualidade de sobrevida destes pacientes.

### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto de pesquisa de interesse clínico.

### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Apresenta TCLE de fácil compreensão. Cronograma e orçamento compatíveis. Carta de anuência da instituição onde será desenvolvido projeto.

### **Recomendações:**

Nenhuma.

### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Nenhuma.

### **Situação do Parecer:**

Aprovado

### **Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

### **Considerações Finais a critério do CEP:**

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

Projeto foi avaliado e sua APROVAÇÃO definitiva será dada, por meio de ofício impresso, após a entrega do relatório final ao Comitê de Ética em Pesquisa/UFPE.

RECIFE, 06 de Outubro de 2012

---

**Assinador por:**  
**GERALDO BOSCO LINDOSO COUTO**  
**(Coordenador)**

## ANEXO B – APROVAÇÃO CEP

### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** AEROSSOLTERAPIA COM PRESSÃO EXPIRATÓRIA POSITIVA EM INDIVÍDUOS OBESOS COM DPOC: EFICÁCIA SOBRE O PADRÃO DE DEPOSIÇÃO PULMONAR E DETERMINAÇÃO DE FATORES PREDITORES. **Pesquisador:** Taciano Dias de Souza Rocha **Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 57946516.0.0000.5537

**Instituição Proponente:** Pós-Graduação em Fisioterapia

**Patrocinador Principal:** FUNDACAO DE AMPARO A CIENCIA E TECNOLOGIA - FACEPE  
Conselho Nacional de Desenvolvimento e Tecnologia

#### DADOS DO

#### PARECER

**Número do Parecer:**

1.953.825

#### Apresentação do Projeto:

O presente projeto tem nível de abrangência de Doutorado e visa a compreensão dos fatores que influenciam diretamente na efetividade da deposição de drogas inalatórias em pacientes obesos com doença pulmonar obstrutiva crônica e a formulação de estratégias alternativas específicas que potencializem o controle da evolução da doença. Um ensaio clínico do tipo crossover do qual se derivarão dois artigos distintos. A população será composta por homens e mulheres com idade entre 45– 70 anos que formarão quatro grupos distintos: obesos sem DPOC; obesos com DPOC; não obesos sem DPOC; não obesos com DPOC. Destes, serão avaliadas as seguintes variáveis: Medidas Antropométricas; Função pulmonar (espirometria); Padrão de deposição de aerossol (Cintilografia); Anatomia de Vias Aéreas Superiores (por tomografia computadorizada e Ultrassonografia). O Pesquisador responsável solicita interposição de emenda ao projeto original, visando a inclusão Tomografia de Impedância Elétrica (TIE) com o objetivo de avaliar a ventilação pulmonar em respiração espontânea, dos indivíduos incluídos na pesquisa como forma de correlacionar com o padrão de deposição pulmonar do aerossol.

#### Objetivo da Pesquisa:

Hipótese:

Página 01 de

2.1. Hipótese 1 (estudo 1): Há relação das variáveis anatômicas de vias aéreas superiores (orofaringe) com o padrão de deposição de medicamentos inalatórios em pacientes com DPOC, obesos e não obesos.

2.2. Hipótese 2 (estudo 2): O uso da válvula EPAP durante a inalação de broncodilatadores em pacientes obesos com DPOC é capaz de reduzir a impactação da medicação em vias aéreas superiores e, conseqüentemente, melhorar a deposição em vias aéreas mais distais.

**Objetivo Primário:**

Determinar as características anatômicas de vias aéreas superiores que influenciam na deposição pulmonar de aerossol em indivíduos obesos com DPOC e utilizar a válvula EPAP como recurso para otimização da qualidade dessa deposição.

**Objetivos Secundários:**

- a) Avaliar a relação entre as medidas anatômicas das vias superiores (Volume da via aérea; Área dasuperfície; Comprimento; Área de secção transversal média; Espaço retropalatar; Área de secção transversal mínima; Área retropalatar mínima; Área retrofaríngea mínima; Espaço Retrofaríngeo) e o padrão de deposição de fármaco inalatório (quantidade de fármaco em relação às regiões pulmonares, central e periférica) em indivíduos obesos e não obesos, com DPOC, comparados a indivíduos obesos e não obesos, sem DPOC.
- b) Definir se há, entre as características antropométricas da amostra e suas variáveis anatômicas de viasaéreas superiores, fatores que sejam capazes de prever a quantidade de fármaco depositado

que será depositado em vias aéreas inferiores (distais), assim como da quantidade de fármaco impactado nas vias aéreas superiores (proximais) em indivíduos obesos e não obesos, com DPOC.

c) Avaliar se a utilização de pressão positiva gerada pela válvula EPAP seria capaz de aumentar a quantidade de fármaco depositado em vias aéreas inferiores e, conseqüentemente, gerar melhora na função pulmonar de indivíduos obesos e não obesos, com DPOC, comparados a indivíduos obesos e não obesos, sem DPOC.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Página 02 de

a) Para a realização da tomografia o paciente deverá se manter imóvel deitado com as costas na macadurante aproximadamente 5 minutos. Esta posição pode tornar-se incômoda e desconfortável.

b) Para ser possível quantificar a medicação que realmente chegará ao pulmão, esta é enriquecida com um material capaz de emitir leve quantidade de radiação que será lida pela máquina de cintilografia. No entanto, a exposição à radiação é mantida em valores inofensivos ao voluntário e ao pesquisador, devido à grande diluição da substância utilizada.

c) A avaliação dos volumes e capacidades respiratórias (espirometria) requer esforço do paciente, a fim de obter dados fidedignos. O esforço de soprar no dispositivo poderá acarretar em cansaço temporário, que é aliviado com períodos de repouso caso necessário.

Benefícios:

a) Avaliação completa da condição respiratória e acompanhamento dos sintomas da doença.

b) Quantificação de características que permitirão ajustes (se necessário) na orientação das medicações em uso, permitindo aumentar a aderência ao tratamento e a redução da intensidade dos sintomas da DPOC.

c) Orientações e treinamento quanto à utilização de medicamentos orais e/ou inalatórios a fim de obter uma efetividade perfeita e diminuir a ocorrência de reações adversas.

d) Indicação dos participantes a grupos de reabilitação cardiopulmonar em andamento.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A interposição de emenda ao projeto original está bem justificada visto que o pesquisador ao iniciar a coleta de dados percebeu que a utilização da Tomografia de Impedância Elétrica (TIE) com o objetivo de avaliar a ventilação pulmonar em respiração espontânea, dos indivíduos incluídos na pesquisa como forma de correlacionar com o padrão de deposição pulmonar do aerossol possibilitará um resultado mais elaborado e completo. Considerando que, a Tomografia de Impedância Elétrica (TIE) tem se mostrado um instrumento útil para monitorização da ventilação regional pulmonar. É um instrumento barato, quando comparado com a tomografia computadorizada ou ressonância magnética, não invasivo, sem efeitos colaterais e permite monitorização contínua da ventilação regional pulmonar com grande resolução temporal (superior à tomografia computadorizada) em tempo real 1, 2. Sua vantagem reside no fato de permitir uma avaliação não invasiva da ventilação regional do pulmão com grande resolução temporal em tempo real e de forma dinâmica sem submeter o indivíduo à radiação. A TIE já é útil na titulação adaptativa da PEEP em pacientes em ventilação mecânica e, assim, pode desempenhar um papel importante na individualização de estratégias de ventilação não invasiva em pacientes com DPOC e indivíduos obesos.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os termos de apresentação obrigatória foram apresentados na versão original do protocolo de pesquisa que foi aprovado sob parecer substanciado nº 1.762.408, datado de 05/10/2016. Na

versão atual, por ocasião da interposição da emenda foram apresentados PB projeto de pesquisa, projeto de pesquisa completo e TCLE com as alterações propostas.

### **Recomendações:**

Enviar os relatórios da pesquisa parcial e final através da Plataforma Brasil.

### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Após análise da interposição de emenda ao projeto original, examinada tomando como base a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde – CNS e Norma operacional 001/2013, o CEP Central/UFRN considera pertinente a solicitação, visto que a inclusão da Tomografia de Impedância Elétrica (TIE) constitui um ajuste importante que contribuirá para a melhor avaliação ventilação pulmonar em respiração espontânea dos participantes da pesquisa.

### **Considerações Finais a critério do CEP:**

Em conformidade com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde - CNS e Manual Operacional para Comitês de Ética - CONEP é da responsabilidade do pesquisador responsável:

1. elaborar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE em duas vias, rubricadas em todas assuas páginas e assinadas, ao seu término, pelo convidado a participar da pesquisa, ou por seu representante legal, assim como pelo pesquisador responsável, ou pela (s) pessoa (s) por ele delegada(s), devendo as páginas de assinatura estar na mesma folha (Res. 466/12 - CNS, item IV.5d);
2. desenvolver o projeto conforme o delineado (Res. 466/12 - CNS, item XI.2c);
3. apresentar ao CEP eventuais emendas ou extensões com justificativa (Manual Operacional para Comitêsde Ética - CONEP, Brasília - 2007, p. 41);
4. descontinuar o estudo somente após análise e manifestação, por parte do Sistema CEP/CONEP/CNS/MSque o aprovou, das razões dessa descontinuidade, a não ser em casos de justificada urgência em benefício de seus participantes (Res. 446/12 - CNS, item III.2u) ;
5. elaborar e apresentar os relatórios parciais e finais (Res. 446/12 - CNS, item XI.2d);
6. manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por umperíodo de 5 anos após o término da pesquisa (Res. 446/12 - CNS, item XI.2f);
7. encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadoresassociados e ao pessoal técnico integrante do projeto (Res. 446/12 - CNS, item XI.2g) e,
8. justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou não publicação dosresultados (Res. 446/12 - CNS, item XI.2h).

### **Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|----------------|---------|----------|-------|----------|
|                |         |          |       |          |

|                                                           |                                                        |                     |                             |        |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------|--------|
| Informações Básicas do Projeto                            | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_857153_E1.pdf                   | 24/01/2017 11:52:17 |                             | Aceito |
| Outros                                                    | Justificativa_da_Ementa.docx                           | 24/01/2017 11:48:46 | Taciano Dias de Souza Rocha | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | Projeto_Aerossol_Taciano_CEP_Atualizado_ementa.docx    | 24/01/2017 11:47:39 | Taciano Dias de Souza Rocha | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | Termo_de_consentimento_livre_e_esclarecido.docx        | 24/01/2017 11:47:14 | Taciano Dias de Souza Rocha | Aceito |
| Outros                                                    | Resposta_pendencias_Taciano_Rocha.pdf                  | 25/08/2016 12:32:55 | Taciano Dias de Souza Rocha | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | Projeto_Aerossol_Taciano_CEP_modificado.docx           | 25/08/2016 12:30:56 | Taciano Dias de Souza Rocha | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_UFRN_Taciano_Rocha_modificado.docx                | 25/08/2016 12:30:03 | Taciano Dias de Souza Rocha | Aceito |
| Folha de Rosto                                            | Folha_de_Rosto_Preenchida_Taciano_Rocha_modificado.pdf | 25/08/2016 12:29:33 | Taciano Dias de Souza Rocha | Aceito |

Página 05 de

|                             |                         |                     |                             |        |
|-----------------------------|-------------------------|---------------------|-----------------------------|--------|
| Declaração de Pesquisadores | Formulario_CEP_UFRN.pdf | 15/06/2016 15:09:35 | Taciano Dias de Souza Rocha | Aceito |
|-----------------------------|-------------------------|---------------------|-----------------------------|--------|

|                             |                               |                        |                             |        |
|-----------------------------|-------------------------------|------------------------|-----------------------------|--------|
| Declaração de Pesquisadores | Declaracao_ao_inicio.pdf      | 15/06/2016<br>15:05:39 | Taciano Dias de Souza Rocha | Aceito |
| Outros                      | Carta_Anuencia_Dra_Simone.pdf | 15/06/2016<br>15:03:50 | Taciano Dias de Souza Rocha | Aceito |
| Outros                      | Carta_Anuencia_Dr_Angelo.pdf  | 15/06/2016<br>15:02:36 | Taciano Dias de Souza Rocha | Aceito |

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

NATAL, 08 de Março de 2017

---

**Assinado por:**  
**LÉLIA MARIA GUEDES QUEIROZ**  
**(Coordenador)**