

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

**Faculdade de Medicina**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas**

**Distribuição de Radioisótopo Inalatório com Ventilação Mecânica**

**Não Invasiva em Indivíduos com Pulmão Normal**

**TESE DE DOUTORADO**

Juçara Gasparetto Maccari

Porto Alegre, 2013

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

**Faculdade de Medicina**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas**

**Distribuição de Radioisótopo Inalatório com Ventilação Mecânica**

**Não Invasiva em Indivíduos com Pulmão Normal**

Juçara Gasparetto Maccari

Orientadora: Profa. Dra. Marli Maria Knorst

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre, 2013

Gasparetto Maccari, Juçara  
Distribuição de Radioisótopo Inalatório com  
Ventilação Mecânica Não Invasiva em Indivíduos com  
Pulmão Normal / Juçara Gasparetto Maccari. -- 2013.  
66 f.

Orientadora: Marli Maria Knorst.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-  
Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-  
RS, 2013.

1. ventilação não invasiva. 2. nebulização. 3.  
terapia inalatória. 4. distribuição pulmonar de  
aerossol. I. Knorst, Marli Maria, orient. II. Título.

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Luiz e Maria, exemplos de amor e de dedicação, que me transmitiram o valor do trabalho, da amizade e do estudo. Aos meus irmãos, Letícia e Maurício, companheiros de todas as horas, obrigada pelo incentivo.

Ao meu esposo, Eduardo, pelo amor, incentivo e compreensão sempre, obrigada por acreditar no meu potencial.

Ao Hospital Moinhos de Vento, e aos colegas e amigos do Centro de Tratamento Intensivo Adulto deste hospital, que tornaram possível a realização do presente trabalho, obrigada pela parceria. Em especial, ao Dr. Cassiano Teixeira, pelo profissionalismo e empenho na realização deste estudo, e ao Dr. Nilton Brandão, exemplo de médico e pesquisador, obrigada pelo estímulo.

À minha orientadora, Prof. Dra. Marli Maria Knorst, pela confiança e ensinamentos nesta jornada.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, por oportunizar a formação científica com qualidade.

## RESUMO

**Base Teórica:** A exacerbação de doenças pulmonares obstrutivas, tais como a doença pulmonar obstrutiva crônica ou a asma, frequentemente exige suporte ventilatório e administração de broncodilatadores. Existem poucos estudos sobre a oferta de drogas inalatórias em pacientes necessitando de ventilação mecânica, especialmente ventilação não invasiva. **Objetivo:** Determinar o efeito da ventilação espontânea e da ventilação não invasiva na distribuição pulmonar de radioisótopo Tecnécio<sup>99m</sup> em indivíduos com pulmão normal. **Pacientes e métodos:** Treze indivíduos saudáveis foram submetidos à nebulização com tecnécio<sup>99m</sup> durante ventilação espontânea e ventilação não invasiva com pressão positiva contínua – CPAP (10 cmH<sub>2</sub>O) e com dois níveis de pressão positiva – BiPAP (pressões inspiratória e expiratória de 15 e 5 cmH<sub>2</sub>O, respectivamente), em ordem randomizada. A deposição do aerossol foi avaliada por cintilografia pulmonar 10 minutos após a inalação. Foram medidas regiões de interesse nos pulmões esquerdo, direito e na traqueia, sendo calculada uma razão entre a deposição pulmonar e traqueal. **Resultados:** Todos os participantes tinham provas de função pulmonar normais e toleraram o uso da ventilação não invasiva. Cada indivíduo realizou a inalação nos três modos ventilatórios, sendo cada um o seu próprio controle. Não foi encontrada diferença entre a deposição no pulmão direito, no pulmão esquerdo ou na traqueia nos três modos estudados. Também não foi encontrada diferença quando calculada a relação entre a deposição periférica (pulmão direito + esquerdo) e central (traqueia). **Conclusão:** De acordo com os nossos resultados, a deposição de substâncias inaladas em indivíduos com pulmão normal é equivalente quando comparado ventilação espontânea com ventilação não invasiva com o uso de CPAP ou BiPAP.

## ABSTRACT

**Rationale:** The exacerbation of obstructive lung diseases, such as chronic obstructive pulmonary disease or asthma, often requires ventilatory support and administration of bronchodilators. There have been few reports of factors affecting aerosol delivery during noninvasive ventilation (NIV). **Objective:** To determine the effect of spontaneous breathing and non-invasive ventilation mode on <sup>99m</sup>-Technetium lung deposition in subjects with normal lungs. **Patients and Methods:** Thirteen healthy volunteers were submitted to a randomized radioaerosol nebulization with <sup>99m</sup>-Technetium during spontaneous breathing, continuous positive airway pressure – CPAP (10 cmH<sub>2</sub>O) and bilevel positive pressure ventilation – Bilevel (inspiratory/expiratory pressures of 15/5 cmH<sub>2</sub>O). The radioaerosol deposition was evaluated by pulmonary scintigraphy after 10 minutes of inhalation. Regions of interest (ROI) were outlined on left lung (LL) and right lung (RL) and trachea (TRQ). The average number of counts per pixel in each ROI was determined and the ratio of lung and trachea was calculated. **Results:** All participants had normal pulmonary function tests and tolerated the use of noninvasive ventilation. Each subject performed the inhalation in the three ventilation modes, each being his own control. There was no difference between the means of radioaerosol deposition in the RL, LL or TRQ, as well as in the lung calculated ratio [LCR = (RL + LL) / TRQ], when the different ventilatory strategies were compared. **Conclusions:** Based on our data, there is an equivalent deposition of inhaled substances in individuals with healthy lungs when spontaneous breathing, CPAP and Bilevel are compared.

**LISTA DE ABREVIATURAS**

**<sup>99m</sup>Tc** = *Technetium 99-metastable*

**ARF** = *acute respiratory failure*

**BiPAP** = pressão positiva em dois níveis

**BMI** = *body mass index*

**COPD** = *chronic obstructive pulmonary disease*

**CPAP** = pressão positiva contínua nas vias aéreas / *continuous positive airway pressure*

**CVF** = capacidade vital forçada

**DPI** = *dry powder inhaler*

**DPOC** = doença pulmonar obstrutiva crônica

**DTPA-<sup>99m</sup>Tc** = dietileno triamina penta-acético tecnésio<sup>99m</sup>

**FEV<sub>1</sub>** = *forced expiratory volume in 1 second*

**FiO<sub>2</sub>** = fração inspirada de oxigênio

**FR** = frequência respiratória

**FVC** = *forced vital capacity*

**IC** = intervalo de confiança

**ICU** = *intensive care unit*

**IMC** = índice de massa corporal

**LCR** = *lung calculated ratio*

**LL** = *left lung*

**MDI** = *metered-dose inhaler*

**MEP** = *maximal expiratory pressure*

**MIP** = *maximal inspiratory pressure*

**NIV** = *noninvasive ventilation*

**NNT** = número necessário para tratar

**PaCO<sub>2</sub>** = pressão parcial de gás carbônico

**PaO<sub>2</sub>** = pressão parcial de oxigênio

**PEEP** = pressão positiva no final da expiração

**PEFR** = *peak expiratory flow rate*

**PEmáx** = pressão expiratória máxima

**pH** = potencial de hidrogênio

**PImáx** = pressão inspiratória máxima

**pMDI** = inalador dosimetrado pressurizado

**RL** = *right lung*

**ROI** = *regions of interest*

**RR** = risco relativo

**SB** = *spontaneous breathing*

**SD** = *standart deviation*

**Tc-99m** = tecnécio 99-metaestável

**TRQ** = *trachea*

**UTI** = unidade de terapia intensiva

**VAC** = volume de ar corrente

**VEF<sub>1</sub>** = volume expiratório forçado no primeiro segundo

**VM** = ventilação mecânica

**VNI** = ventilação não invasiva

**VT** = *tidal volume*



**LISTA DE FIGURAS****FIGURAS DO ARTIGO**

<b>Figure 1:</b> Schematic representation of the circuit of inhalation. ....	59
<b>Figure 2:</b> Image obtained by lung scintigraphy of subject #5. ....	60
<b>Figure 3:</b> Schematic representation of right (RL) and left (LL) lung areas and of trachea (TRQ) for radiation counting.....	61

## LISTA DE TABELAS

### TABELAS DA REVISÃO DA LITERATURA

<b>Tabela 1:</b> Ventilação não invasiva na exacerbação da DPOC: resultados dos principais estudos de metanálise. ....	18
<b>Tabela 2:</b> Estratégias para melhorar a distribuição da droga inalatória durante ventilação mecânica. ....	21
<b>Tabela 3:</b> Doses e duração de ação dos principais broncodilatadores administrados em pacientes em ventilação mecânica. ....	23
<b>Tabela 4:</b> Fatores que influenciam a deposição do aerossol nas vias aéreas durante ventilação mecânica. ....	27

### TABELAS DO ARTIGO

<b>Table 1:</b> Data of age, body mass index (BMI), maximal expiratory pressure (MEP), maximal inspiratory pressure (MIP), forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in 1s (FEV <sub>1</sub> ), peak expiratory flow rate (PEFR) for the group of subjects. ....	62
<b>Table 2:</b> Data of lung calculated ratio (LCR) and ratio between lung and stomach, mouth and all values using Friedman test (repeated measures). ....	63
<b>Table 3:</b> Data of lung calculated ratio (LCR) and the ratio between lung and stomach, mouth and all values using Wilcoxon test (paired samples). ....	64

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>14</b>
2.1 Relevância Clínica .....	14
2.2 Ventilação não Invasiva na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica .....	15
2.3 Ventilação não Invasiva na Asma Aguda Grave .....	18
2.4 Terapia Inalatória.....	20
2.4.1 Agentes farmacológicos.....	22
2.4.2 Uso clínico dos broncodilatadores.....	23
2.4.3 Fatores que influenciam a oferta das drogas inalatórias durante a ventilação mecânica.....	24
2.4.4 Resposta ao broncodilatador na ventilação mecânica.....	28
2.4.5 Terapia broncodilatadora durante ventilação não invasiva.....	28
2.5 Uso de radiofármacos na avaliação da deposição pulmonar .....	30
<b>3. JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>33</b>
<b>4. OBJETIVO.....</b>	<b>34</b>
<b>5. MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>35</b>
5.1 Análise estatística .....	37
<b>7. ARTIGO EM INGLÊS .....</b>	<b>46</b>
<b>8. CONCLUSÕES.....</b>	<b>65</b>
<b>9. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS.....</b>	<b>66</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Pacientes com doenças pulmonares obstrutivas, tais como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e asma, nas exacerbações ou crises, frequentemente necessitam de suporte ventilatório, com ventilação mecânica (VM) invasiva ou não invasiva, dependendo da gravidade do caso. Muitos desses pacientes apresentam sinais clínicos de broncoconstrição, com sibilância, sinais de hiperinsuflação dinâmica e elevação sustentada da pressão de pico inspiratória, circunstâncias que indicam o aumento da resistência das vias aéreas. O uso de broncodilatadores inalatórios pode reduzir significativamente a resistência das vias aéreas, contribuindo para a melhora da mecânica respiratória e da sincronia do paciente com o respirador.

O tratamento seletivo pulmonar e a elevada concentração da medicação nas vias aéreas são vantagens importantes do uso da terapia inalatória nestes pacientes. As propriedades farmacológicas conferidas pela via de administração incluem um início de ação mais rápido e poucos efeitos adversos sistêmicos. Porém, para melhor efetividade das drogas, existe a necessidade de técnicas específicas de inalação e de uso frequente da medicação, uma vez que a meia-vida das drogas também é reduzida.

Um estudo publicado recentemente avaliou a prática diária de prescrição de drogas inalatórias em 70 países<sup>1</sup>. Dos 854 médicos intensivistas avaliados, 99% prescreviam aerossol para pacientes em VM (incluindo não invasiva), sendo 43% exclusivamente nebulização. Durante a nebulização, os parâmetros do respirador não foram alterados em 77% dos casos, e 87% dos médicos consideraram nebulização ultrassônica superior à nebulização por ar comprimido. Este estudo evidencia a heterogeneidade na prescrição de drogas inalatórias, demonstrando a pobre aplicação do conhecimento científico atual.

Apesar dos diversos estudos publicados na literatura, pouco se conhece sobre a eficácia dos broncodilatadores rotineiramente prescritos para pacientes em ventilação mecânica, bem como a sua distribuição pulmonar. Desafio ainda maior é a administração de drogas inalatórias em pacientes com necessidade de ventilação não invasiva (VNI).

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Relevância Clínica

A DPOC, quarta causa de morte no mundo, representa um importante problema de saúde pública<sup>2</sup>. É caracterizada por limitação de fluxo persistente da via aérea, podendo ser progressiva e associada à resposta inflamatória crônica. A limitação ao fluxo de ar é causada por doença obstrutiva de vias aéreas distais (bronquiolite obstrutiva) e por destruição do parênquima pulmonar (enfisema), com contribuições variáveis de cada componente, conforme o indivíduo<sup>2</sup>.

O principal fator de risco para DPOC é o tabagismo, sendo a doença resultado da exposição aos agentes do tabaco por décadas. Desta maneira, a prevalência da doença está relacionada com o hábito de tabagismo de cada população. Pelo aumento na expectativa de vida, existe uma projeção de aumento na prevalência desta patologia nos próximos anos. Estima-se que 5,5 milhões de pessoas sejam acometidas por DPOC no Brasil e 52 milhões em todo o mundo<sup>3</sup>.

As exacerbações são frequentes, 2 a 3 episódios por paciente a cada ano. Quando há necessidade de internação, a mortalidade hospitalar é de 3 a 4%, chegando a 11 a 24% nos pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI)<sup>3</sup>. Um estudo realizado em Porto Alegre demonstrou redução da qualidade de vida dos pacientes com DPOC após alta hospitalar, com redução significativa da capacidade funcional 2 anos após a alta da UTI<sup>4</sup>. Neste estudo, dos 231 pacientes incluídos, 81,8% necessitaram suporte ventilatório, sendo 40,7% VNI e 59,3% ventilação mecânica invasiva. A mortalidade hospitalar foi 37,7% e, dois anos após a alta da UTI, foi de 30,3%<sup>4</sup>.

A asma brônquica é caracterizada pela obstrução reversível das vias aéreas, por contração da musculatura lisa, por inflamação das vias aéreas e por acúmulo de secreção respiratória<sup>5</sup>. Na maioria dos casos, o controle da doença é relativamente fácil. Entretanto, uma pequena porção dos pacientes vai necessitar internação hospitalar e suporte ventilatório. A crise de asma aguda é responsável por cerca de 2% das admissões em UTI, com mortalidade hospitalar de cerca de 10%<sup>6</sup>. A adequação da ventilação mecânica no paciente com asma é um desafio para o intensivista, frequentemente necessitando de sedação profunda e de bloqueio neuromuscular. A identificação precoce dos pacientes potencialmente mais graves, com risco aumentado de insuficiência ventilatória, possibilita o uso de ventilação não invasiva como uma tentativa de evitar intubação traqueal<sup>5,6</sup>.

## **2.2 Ventilação não Invasiva na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica**

Existe evidência robusta para o uso de VNI em pacientes com exacerbação aguda da DPOC<sup>7-11</sup>. O aumento da resistência das vias aéreas, com conseqüente obstrução ao fluxo expiratório, resulta em aumento da pressão positiva no final da expiração (PEEP), gerando auto-PEEP, fenômeno também conhecido como hiperinsuflação dinâmica. A presença de auto-PEEP ocasiona um aumento do esforço ventilatório, contribuindo para a fadiga muscular nestes pacientes. Desta maneira, o uso da ventilação com pressão positiva pode aliviar a disfunção ventilatória, melhorando o desfecho nos pacientes descompensados.

Diversos estudos apontam o benefício do uso da VNI nos pacientes portadores de DPOC, com taxas de sucesso entre 58 e 93%<sup>12</sup>. Em um estudo publicado em 1995, Kramer e colaboradores<sup>13</sup> randomizaram 30 pacientes com insuficiência ventilatória aguda, incluindo 21 pacientes com DPOC, para uso de VNI ou tratamento convencional. Nos pacientes com

DPOC, a PaCO<sub>2</sub> normalizou mais rapidamente no grupo tratado com VNI, e as taxas de intubação foram reduzidas para 9%, comparado com 67% do grupo controle<sup>13</sup>. No mesmo ano, o grupo do Brochard<sup>14</sup> publicou um estudo multicêntrico europeu com 85 pacientes com DPOC, randomizados para VNI ou tratamento convencional, demonstrando redução da necessidade de intubação (26% vs. 74%), redução do tempo de internação hospitalar (23±17 vs. 35±33 dias, p = 0,005) e redução de mortalidade (9% vs. 29%)<sup>14</sup>.

Outro estudo randomizado, publicado em 1998, comparou VNI com tratamento padrão em 30 pacientes com falência respiratória hipercápnica causada por exacerbação de DPOC, por pneumonia ou por insuficiência cardíaca<sup>15</sup>. Assim como nos estudos anteriores, os pacientes randomizados para uso de VNI apresentaram melhora significativa na frequência respiratória e no pH, com elevada taxa de sucesso (93%) e redução no tempo de internação hospitalar (11,7 vs. 14,6 dias, p < 0,05)<sup>15</sup>. Em um estudo maior, foram randomizados 236 pacientes com DPOC, tratados na unidade de internação, confirmando os achados anteriores com menor taxa de intubação nos pacientes tratados com VNI quando em comparação com o grupo controle (15% vs. 27%)<sup>16</sup>.

A existência de diversos estudos comparando VNI com tratamento convencional em pacientes com DPOC leva à avaliação das evidências através de estudos de revisão sistemática. A primeira metanálise neste assunto foi publicada em 1997, demonstrando a redução da mortalidade e a redução do custo da hospitalização quando os pacientes foram tratados com VNI<sup>17</sup>. Em outra metanálise, Peter e colaboradores<sup>18</sup> encontraram redução na necessidade de intubação e na mortalidade com o uso de VNI em pacientes com insuficiência respiratória, com ou sem DPOC.

Outros estudos de metanálises, publicados no início dos anos 2000, reforçaram o benefício do uso de VNI nos pacientes com DPOC. Keenan e colaboradores<sup>11</sup> concluíram que o uso de VNI reduziu risco de intubação em 28% (IC 95%: 15-40%), com redução absoluta



no tempo de internação hospitalar em 4,57 dias (IC 95%: 2,3-6,8 dias) e redução de risco de mortalidade de 10% (IC 95%: 5-15%).

Ainda em 2003, Lightowler e colaboradores<sup>10</sup> avaliaram, através de uma metanálise, 8 estudos comparando VNI com manejo convencional, deixando evidenciada uma menor mortalidade no grupo tratado com VNI, com redução de risco relativo (RR) de 0,41 (IC 95%: 0,26-0,64) e redução na necessidade de intubação (RR de 0,42, com IC 95%: 0,31-0,67), apresentando melhora da PaCO<sub>2</sub> e do pH na primeira hora. Posteriormente, o mesmo grupo de pesquisadores publicou uma atualização dessa metanálise<sup>7</sup>, incluindo 14 ensaios clínicos randomizados. O uso da VNI reduziu a necessidade de intubação com RR de 0,41 (IC 95%: 0,33-0,53), o que traduz um número necessário para tratar (NNT) de 4 (IC 95%: 4-5). Além disso, o uso da VNI reduziu a mortalidade com RR de 0,52 (IC 95%: 0,35-0,76), com NNT de 10 (IC 95%: 7-20)<sup>7</sup>.

Mais recentemente, outra metanálise foi publicada, confirmando os achados anteriores, com redução do risco de intubação em 65%, redução da mortalidade hospitalar em 55% e do tempo de internação em 1,9 dias (IC 95%: 0-3,9 dias)<sup>19</sup>. É importante ressaltar que os critérios de inclusão e de exclusão destes estudos são variáveis. Porém, a maioria deles incluiu pacientes com exacerbação grave e com acidose respiratória (pH inicial < 7,35).

O Consenso Canadense de VNI<sup>9</sup>, publicado em 2011, e o Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica<sup>8</sup>, publicado em 2007, recomendam o uso de VNI em pacientes com exacerbação aguda do DPOC, com grau de recomendação A<sup>20</sup> (recomendação forte, com estudos de alta qualidade) para pacientes com pH < 7,35 e hipercapnia relativa. As evidências reforçam a indicação de VNI nos pacientes com exacerbação aguda do DPOC, com necessidade de suporte ventilatório<sup>21</sup>. A tabela 1 resume os benefícios do uso de VNI na exacerbação aguda da DPOC, conforme as principais metanálises.

**Tabela 1:** Ventilação não invasiva na exacerbação da DPOC: resultados dos principais estudos de metanálise.

Autor	Ano	Intubação	Mortalidade	Número de estudos incluídos
Keenan <sup>11</sup>	2003	Redução de risco: 28% IC95%: 15-40%	Redução de risco: 10% IC95%: 5-15%	13
Lightowler <sup>10</sup>	2003	RR: 0,42 IC95%: 0,31-0,67	RR: 0,41 IC95%: 0,26-0,64	8
Ram <sup>7</sup>	2004	RR: 0,41 IC95%: 0,33-0,53	RR: 0,52 IC95%: 0,35-0,76	14
Quon <sup>19</sup>	2008	RR: 0,35 IC95%: 0,26-0,47	RR: 0,45 IC95%: 0,30-0,66	12

RR = risco relativo IC= intervalo de confiança

### 2.3 Ventilação não Invasiva na Asma Aguda Grave

O uso da VNI nos pacientes com asma grave não está tão bem definido quanto nos pacientes com DPOC. Existem poucos ensaios clínicos randomizados comparando VNI com manejo convencional, e o uso da VNI ainda é controverso nestes pacientes.

Dois estudos observacionais demonstraram benefício no uso de VNI nos pacientes com asma aguda grave<sup>22,23</sup>. Meduri e colaboradores<sup>22</sup> avaliaram o uso de VNI em 17 pacientes asmáticos com uso de pressão positiva contínua (CPAP) e observaram melhora na troca gasosa, com redução significativa da PaCO<sub>2</sub>. Em outro estudo, Fernández e

colaboradores<sup>23</sup> fizeram uma análise retrospectiva, num período de 7 anos, incluindo 33 pacientes asmáticos atendidos na emergência. Destes, 22 usaram VNI e tiveram os desfechos comparados com os 11 que não usaram, demonstrando também melhora na troca gasosa. Ambos são estudos observacionais, com amostra pequena de pacientes.

Em um estudo piloto, Soroksky e colaboradores<sup>24</sup> randomizaram 30 pacientes com asma aguda grave para terapia convencional ou VNI. O uso da VNI com dois níveis de pressão (BiPAP) melhorou significativamente a função pulmonar, com aumento do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) (53,5% vs. 28,5%, p=0,0006), reduzindo necessidade de internação hospitalar (18% vs. 63%, p<0,03)<sup>24</sup>. Um outro estudo incluiu 53 pacientes e comparou VNI com tratamento convencional, demonstrando melhora da frequência respiratória, do VEF<sub>1</sub> e da relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, sem modificar pH ou PaCO<sub>2</sub> e sem diferença de mortalidade<sup>25</sup>.

Num estudo mais recente, Soma e colaboradores<sup>26</sup> randomizaram 44 pacientes com asma aguda para VNI (30 pacientes, ventilados com BiPAP e divididos em 2 grupos: alta e baixa pressão) e grupo controle (14 pacientes). Os pacientes do grupo da VNI apresentaram melhora importante do FEV1 (p<0,0001), especialmente no grupo em que foram usadas pressões mais elevadas: pressão inspiratória de 8 cmH<sub>2</sub>O e expiratória de 6 cmH<sub>2</sub>O.

Diante da fraca evidência, ocasionada pelos estudos pequenos e de baixa qualidade metodológica, em um artigo de revisão, os autores questionam se o uso da VNI deve ser rotina nos pacientes com asma grave atendidos na emergência<sup>5</sup>. Em um editorial, Scala<sup>27</sup> refere que a VNI é usada com objetivos diferentes no paciente com asma: como alternativa à intubação em pacientes que não respondem ao tratamento convencional, para prevenir intubação em pacientes com asma leve a moderada que ainda não necessitam de suporte ventilatório ou para acelerar a broncodilatação nos pacientes que não necessitam de ventilação mecânica. O pequeno número de pacientes incluídos nos estudos e a heterogeneidade de

gravidade e de objetivos do uso da VNI tornam ainda mais difícil a interpretação dos resultados.

O Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica recomenda o uso de VNI nos pacientes com crise aguda de asma, em conjunto com o tratamento medicamentoso convencional, em pacientes selecionados<sup>8</sup>.

## **2.4 Terapia Inalatória**

O uso de medicações por via inalatória apresentam como vantagem a possibilidade do tratamento pulmonar seletivo, disponibilizando uma concentração elevada da medicação nas vias aéreas e permitindo um início de ação rápido, com poucos efeitos adversos sistêmicos. Acredita-se que as drogas administradas durante a ventilação mecânica têm benefício menor do que nos pacientes em ventilação espontânea. Em um estudo antigo, apenas 2,9% da dose administrada alcançava a via aérea distal, comparado com 11,9% quando a administração ocorria sem via aérea artificial<sup>28</sup>, o que pode ser justificado por perda substancial da droga pelo fluxo turbilhonado causado pela presença da prótese respiratória. Entretanto, alguns cuidados a serem observados no momento da administração da droga podem melhorar a distribuição do fármaco<sup>29</sup>, conforme demonstrado na tabela 2.

**Tabela 2:** Estratégias para melhorar a distribuição da droga inalatória durante ventilação mecânica.

---

*Relacionadas ao ventilador:*

- Ofertar volume de ar corrente maior de 500 mL
- Manter fluxo inspiratório de 30 a 50 L/min
- Evitar assincronia de disparo do ciclo inspiratório

*Relacionadas ao circuito:*

- Remover o filtro ou aplicar a medicação mais proximal ao filtro
- Desligar o umidificador 10 minutos antes da nebulização
- Instalar o nebulizador 20 cm proximal à peça em Y

*Relacionadas ao dispositivo usado para administração:*

*Inalador dosimetrado pressurizado (pMDI):*

- Aquecer e agitar antes da administração
- Usar conector apropriado
- Usar espaçador
- Sincronizar a administração com inspiração

*Nebulizador:*

- Preferir nebulização com fluxo intermitente apenas se a fonte de gás for maior que 15 psi
  - Quando usada uma fonte externa de fluxo, usar de 6 a 8 L/min
  - Completar o volume adicionando 2,5 ml de solução salina
- 

psi = *pound force per square inch*

Quanto ao dispositivo para administração da droga, inicialmente se acreditava que o uso de inaladores dosimetrados pressurizados (pMDI) proporcionaria uma melhor distribuição pulmonar do que a nebulização convencional<sup>30</sup>. Entretanto, em condições adequadas de administração, os resultados são similares<sup>31,32</sup>. Em geral, a terapia por pMDI é considerada mais econômica, com possível menor risco de pneumonia nosocomial<sup>29,32</sup>. Em estudos clínicos, a administração por nebulização ou pMDI produz efeitos similares na função pulmonar, com alterações equivalentes no VEF<sub>1</sub><sup>31</sup>.

A via inalatória permite a administração de broncodilatadores, corticóides, antibióticos, prostaglandinas, óxido nítrico, drogas anticoagulantes e heliox. Entretanto, é para o uso dos broncodilatadores que a via inalatória é mais utilizada, podendo melhorar os parâmetros ventilatórios e a sincronia do paciente com o respirador quando há constrição da via aérea<sup>33</sup>. Os broncodilatadores relaxam a musculatura lisa da via aérea, revertendo obstrução e prevenindo broncoconstrição<sup>31</sup>. Pacientes portadores de DPOC ou asma em VM recebem rotineiramente broncodilatadores inalatórios.

#### **2.4.1 Agentes farmacológicos**

Os agonistas beta-adrenérgicos e as drogas anticolinérgicas são os broncodilatadores inalatórios mais usados na unidade de terapia intensiva<sup>33</sup>. Os agentes beta-adrenérgicos também podem ser administrados por via intravenosa, subcutânea e oral. No entanto, a via inalatória é preferida pela disponibilidade direta pulmonar, necessidade de dose menor, início de ação rápido e menor absorção sistêmica, reduzindo efeitos adversos<sup>31,33,34</sup>. Um estudo avaliou o tratamento de pacientes asmáticos na sala de emergência e demonstrou não haver evidência para o uso de beta-agonista endovenoso até mesmo em pacientes refratários à

mesma medicação inalatória<sup>35</sup>. Na tabela 3 estão os principais broncodilatadores inalatórios usados na UTI, com dose e características farmacológicas, tais como tempo de início, pico e duração da ação.

**Tabela 3:** Doses e duração de ação dos principais broncodilatadores administrados em pacientes em ventilação mecânica.

Agente	Apresentação	Dose	Início de ação	Pico de ação	Frequência
Bromidrato de Fenoterol	Solução: 5mg/ml	5-8 gotas	5-10 minutos	15 minutos	3 a 6 x/dia
	Aerossol: 100 mcg/jato	1 jato a cada 5 minutos			
Salbutamol	Aerossol: 100 mcg/jato	2 jatos	5-15 minutos	30-60 minutos	4 a 6 x/dia
Brometo de Ipratrópio	Solução: 0,25mg/mL	20-40 gotas	15 minutos	90-120 minutos	4 a 6 x/dia
	Aerossol: 20 mcg/jato	4 jatos			

#### 2.4.2 Uso clínico dos broncodilatadores

O uso de beta<sub>2</sub>-agonistas de longa duração e corticóide inalatório em pacientes com DPOC tem como objetivos o alívio dos sintomas, a melhora da qualidade de vida e da função pulmonar, e a prevenção da descompensação<sup>33</sup>. Pacientes com exacerbação de DPOC ou de asma grave necessitam administração urgente de drogas broncodilatadoras. A droga de primeira escolha é o beta<sub>2</sub>-agonista de curta duração (ex. salbutamol), por ter início de ação

mais rápido e melhor efeito broncodilatador, podendo ser repetido em curtos intervalos de tempo na crise de broncoespasmo<sup>31</sup>. A necessidade de altas doses em pacientes muito graves estimulou o estudo do uso de nebulização contínua em pacientes selecionados. Entretanto, os resultados são conflitantes, sem evidência comprovada de benefício com essa estratégia<sup>31,36</sup>.

Em geral, a gravidade da descompensação da asma ou da DPOC pode ser melhor avaliada pela gravidade da crise e pela resposta ao broncodilatador do que pela função pulmonar prévia.

#### **2.4.3 Fatores que influenciam a oferta das drogas inalatórias durante a ventilação mecânica**

Em pacientes em VM, as drogas broncodilatadoras podem ser ofertadas através de nebulizadores que usam ar comprimido, de nebulizadores ultrassônicos ou de pMDI. Quando se utilizam nebulizadores de ar comprimido, a compressão do gás cria partículas de aerossol que são ofertadas com o volume de ar corrente. Essa técnica, necessariamente, aumenta o volume de ar corrente oferecido ao paciente em cada ciclo inspiratório. Já os nebulizadores ultrassônicos, disponíveis em alguns respiradores, aerolizam o líquido através de vibrações de alta frequência e não aumentam o volume de ar corrente do paciente durante a inspiração.

Até o presente momento, não foi demonstrada diferença clínica entre o uso de um ou outro tipo de nebulizador<sup>31</sup>. Os nebulizadores convencionais têm como potenciais desvantagens a necessidade de fonte de fluxo externa ao respirador, além da necessidade de instalação do equipamento e de rigorosa higienização. Por sua vez, os nebulizadores ultrassônicos podem proporcionar uma maior taxa de nebulização em menor tempo, ainda que tenham disponibilidade restrita pelo maior custo<sup>31</sup>.



Os resultados dos estudos são também inconsistentes sobre as diferenças clínicas entre o uso de nebulização ou de pMDI. A eficiência da droga administrada por pMDI depende especialmente da adaptação do tubo ao circuito do respirador. Para administração de broncodilatadores por este dispositivo, é fundamental a presença da aerocâmara, também conhecida como espaçador, o que pode aumentar em 4 a 6 vezes a deposição do aerossol nas vias aéreas<sup>37-39</sup>. Uma variedade de modelos de espaçadores está disponível. Atualmente, acredita-se que o uso de pMDI com espaçador é tão eficaz quanto o uso de nebulização, além de ser mais prático, exigir menos tempo para administração e não ter a necessidade de desconexão do circuito ventilatório a cada dose do tratamento.

Muitos outros fatores influenciam a deposição do aerossol nas vias aéreas inferiores, como demonstrado na tabela 4. Entre eles, estão as propriedades relacionadas às drogas, incluindo propriedades físicas e químicas, as características dos geradores de aerossol, a posição do gerador em relação ao circuito do respirador, os parâmetros e modos ventilatórios, a umidificação e aquecimento do ar inspirado, as características do tubo endotraqueal e a anatomia das vias aéreas, bem como a presença de secreção respiratória<sup>40-42</sup>.

Mesmo em pacientes dependentes de ventilação mecânica, prefere-se a posição com cabeça elevada para administração do broncodilatador, uma vez que a posição sentada melhora a oferta da medicação<sup>41</sup>. O aquecimento e a umidificação do ar inspirado são elementos necessários durante o suporte ventilatório pela redução do risco de pneumonia associada à VM. Entretanto, é importante lembrar que essas propriedades aumentam o impacto das partículas no circuito ventilatório, reduzindo em até 40% a deposição do aerossol nas vias aéreas mais distais<sup>37,38</sup>.

O gerador de partículas inaladas deve ficar posicionado a uma distância de 20 a 30 cm do tubo endotraqueal, entre o tubo e o Y do circuito<sup>41,43,44</sup>. Isso porque a via inspiratória do circuito respiratório funciona como um reservatório do aerossol durante a fase expiratória<sup>44</sup>. A

sincronização da geração do aerossol com o início do fluxo inspiratório aumenta a taxa de deposição pulmonar em até 30%, quando comparada com a liberação não sincronizada. Um atraso de 1 a 1,5 segundos em relação ao ciclo inspiratório pode reduzir a eficácia da distribuição da droga<sup>38</sup>.

Os parâmetros respiratórios são igualmente importantes na oferta da medicação inalada. Um volume de ar corrente mínimo de 500 mL<sup>45</sup>, associado ao tempo inspiratório maior e de fluxo inspiratório baixo (30 a 50 L/min), são recomendados para otimizar a distribuição pulmonar da droga<sup>41,43,45</sup>. De acordo com dados de um estudo *in vitro*, a distribuição da droga nebulizada também pode variar conforme o modo ventilatório: pressão ou volume controlado<sup>46</sup>. Entretanto, não existe estudo clínico que comprove benefício de algum modo ventilatório específico na administração de drogas inalatórias<sup>31</sup>.

Fluxos altos e turbulentos podem levar a maior impacto das partículas, conduzindo à maior deposição nas vias aéreas proximais<sup>42</sup>. A densidade do gás inalado também influencia na distribuição da droga. A inalação de gás menos denso, como a mistura hélio-oxigênio 70/30, torna o fluxo menos turbulento e mais linear, facilitando a distribuição da droga inalatória<sup>47,48</sup>.

**Tabela 4:** Fatores que influenciam a deposição do aerossol nas vias aéreas durante ventilação mecânica.

Relacionados ao ventilador	Modo ventilatório
	Volume de ar corrente
	Frequência respiratória
	Relação tempo inspiratório/expiratório
	Forma do fluxo inspiratório
Relacionados ao circuito	Mecanismo de disparo inspiratório
	Tamanho do tubo endotraqueal
	Umidade do gás inalado
Relacionados ao nebulizador	Densidade do gás inalado
	Tipo de nebulizador
	Volume inalado
	Fluxo de gás
	Ciclagem da nebulização: inspiratório vs. contínua
Relacionados ao pMDI	Duração da nebulização
	Posição do circuito
	Tipo de espaçador e de conector
	Posição do espaçador
Relacionados à droga	Sincronização do jato com a inspiração
	Tipo de pMDI
	Dose
	Formulação
Relacionados ao paciente	Tamanho da partícula aerossol
	Duração da ação
	Gravidade da obstrução da via aérea
	Mecanismo da obstrução
	Presença de hiperinsuflação dinâmica
	Sincronia do paciente com respirador

pMDI = inalador dosimetrado pressurizado      Adaptado de Dhand R, 2004<sup>40</sup>

#### **2.4.4 Resposta ao broncodilatador na ventilação mecânica**

Como não é possível a avaliação do  $VEF_1$  ou da capacidade vital forçada (CVF) nos pacientes submetidos à VM, a resposta ao tratamento é baseada em parâmetros de mecânica respiratória. O objetivo do tratamento deve incluir redução da resistência inspiratória das vias aéreas, o que pode ser confirmado pela redução na pressão de pico ou na diferença entre a pressão de pico e a de platô durante uma pausa inspiratória. Redução de mais de 10% na variação da resistência indica resposta significativa ao broncodilatador<sup>31</sup>. Na avaliação da curva de fluxo, pode-se também observar uma redução na PEEP intrínseca, ou seja, auto-PEEP<sup>31</sup>.

#### **2.4.5 Terapia broncodilatadora durante ventilação não invasiva**

Diante da evidência científica para uso de VNI em pacientes com DPOC e com asma, torna-se obrigatório o estudo da administração de broncodilatadores durante VNI. Atualmente, na prática diária, para o uso de broncodilatadores em pacientes com VNI, a máscara é removida e a medicação é inalada como o habitual (nebulização ou pMDI) ou então o dispositivo é adaptado à máscara ou ao circuito do respirador. Até o presente momento, não há disponibilidade de sistemas específicos para uso de terapia inalatória em VNI<sup>49</sup>.

Assim como na ventilação mecânica invasiva, o efeito da droga inalada vai depender das propriedades farmacológicas e da distribuição pulmonar da mesma. Para uma melhor deposição, as partículas de aerossol devem ser pequenas o suficiente para penetrar através das vias aéreas superiores e grandes o bastante para evitar que sejam eliminadas pelo fluxo

expiratório. Dispositivos que produzem aerossóis com massa menor de 2  $\mu\text{m}$  são mais eficientes para deposição pulmonar durante VNI<sup>42</sup>.

Em pacientes dependentes de VNI, na administração de broncodilatadores por pMDI, o uso de espaçador aumenta a oferta da droga aos pulmões, ampliando a sua eficácia em 4 a 6 vezes quando comparado com a aplicação sem o espaçador<sup>42</sup>. Em um estudo, Nava e colaboradores<sup>50</sup> avaliaram a aplicação de broncodilatador por pMDI em pacientes com DPOC clinicamente estáveis, com e sem VNI. Foi demonstrado aumento significativo do VEF<sub>1</sub> com a administração do salbutamol, independente do modo de aplicação<sup>50</sup>.

A deposição do aerossol na máscara e nas cavidades nasais reduz significativamente a distribuição pulmonar da droga<sup>42,51-53</sup>, podendo reduzir a sua eficácia. Entretanto, o uso da máscara é necessário para suporte ventilatório em alguns pacientes com broncoespasmo, podendo evitar a intubação<sup>7,10,11,19</sup>. Para melhor eficácia, a máscara deve estar bem fixada. A presença de escape pode reduzir de forma significativa a oferta da medicação para o paciente<sup>54</sup>.

Em respiradores exclusivos de VNI (circuitos com apenas uma traqueia), a posição da válvula de exalação pode influenciar a eficiência da nebulização, fato não observado na administração por pMDI<sup>42</sup>. Branconnier e Hess<sup>55</sup> estudaram, em modelo experimental, a oferta de salbutamol por nebulização e por pMDI, testados em modelos com exalação na máscara ou no circuito. Neste estudo, a nebulização foi mais eficaz quando a exalação foi posicionada no circuito de traqueia ao invés de na máscara<sup>55</sup>. Calvert e colaboradores<sup>56</sup> relataram que a nebulização entre a exalação e o respirador de VNI tem melhor eficiência do que a colocada entre a exalação e a máscara. Em contraste, Abdelrahim e colaboradores<sup>57</sup> encontraram uma maior deposição de aerossol com a nebulização posicionada entre a exalação e a máscara. Os resultados divergentes confirmam a controvérsia sobre o assunto e demonstram a necessidade de mais estudos.

A orientação do nebulímetro em relação à máscara é essencial para a deposição do aerossol, sendo que os nebulímetros frontais apresentam melhor distribuição da droga do que nebulímetros localizados lateralmente à máscara<sup>58</sup>. Um estudo *in vitro* que avaliou os parâmetros ventilatórios e a posição do nebulímetro na oferta do fármaco demonstrou uma variação importante na oferta do salbutamol dependendo do local do nebulímetro no circuito, das pressões inspiratórias e expiratórias e da frequência respiratória. A oferta foi melhor (alcançando 25% da dose) quando o nebulímetro foi colocado mais próximo ao paciente (entre a máscara e o circuito), quando a pressão inspiratória foi maior (20 cmH<sub>2</sub>O) e quando a pressão expiratória foi menor (5 cmH<sub>2</sub>O)<sup>59</sup>.

A extensão da doença pulmonar e a habilidade do paciente de tolerar a máscara são fatores decisivos no sucesso do tratamento com VNI combinado com terapia inalatória. A sincronização da ventilação do paciente com o respirador melhora a distribuição pulmonar do aerossol. Um atraso de 1 a 1,5 segundos na administração da droga em relação ao início da inspiração pode reduzir significativamente a sua eficiência<sup>38,42</sup>.

## **2.5 Uso de radiofármacos na avaliação da deposição pulmonar**

Muitos estudos utilizam radiofármacos inalatórios para avaliação da distribuição pulmonar. Deposição pulmonar heterogênea tem sido demonstrada *in vitro*<sup>55,59-61</sup> e *in vivo*: em indivíduos com pulmão normal<sup>62</sup>, fibrose cística<sup>63</sup>, asma<sup>64</sup> e DPOC<sup>50</sup>.

A cintilografia pode ser utilizada para avaliação da deposição pulmonar periférica durante VNI, comparando com ventilação espontânea. Em um estudo brasileiro, a distribuição pulmonar, avaliada em indivíduos saudáveis, foi pior nos indivíduos ventilados com pressão positiva com dois níveis de pressão (BiPAP)<sup>62</sup>. Outro estudo comparou a distribuição de

solução salina de pertecnetato tecnécio-99-metaestável (Tc-99m) com ventilação não invasiva e ventilação espontânea em indivíduos com DPOC. Neste estudo, a aplicação da pressão positiva aumentou o impacto do aerossol nas vias aéreas superiores e aumentou a deposição deste na via aérea central, reduzindo em 32% a deposição periférica<sup>65</sup>. Por ser um estudo antigo, publicado em 1977, muitos fatores podem estar envolvidos nesta diferença, inclusive a técnica de aplicação dos agentes inalatórios, o aparelho de VNI e o estudo cintilográfico. Entretanto, este é um dos poucos estudos que avaliou a deposição de aerossol com o uso de VNI em pacientes com DPOC. Resultados contraditórios foram encontrados em crianças com fibrose cística, sendo demonstrado 30% de aumento de deposição de aerossol quando aplicado com VNI, sem aumento na deposição central do radioisótopo<sup>63</sup>.

Galindo-Filho e colaboradores<sup>64</sup> publicaram recentemente um estudo que avalia a distribuição de radioisótopo em pacientes com asma, comparando VNI com nebulização convencional<sup>64</sup>. Foram incluídos 21 pacientes atendidos na emergência com crise de asma aguda, randomizados para grupo controle (nebulização, n=11) ou grupo intervenção (nebulização acoplada com VNI – BiPAP com pressão inspiratória de 12 cmH<sub>2</sub>O e expiratória de 5 cmH<sub>2</sub>O, n=10). Todos os pacientes inalaram salbutamol e ipratrópio, conforme prescrição médica, com dietileno triamina penta-acético tecnécio-99m (DTPA-Tc-99m), por 9 minutos. Não foi encontrada diferença na deposição pulmonar de radioisótopo. Entretanto, os pacientes do grupo intervenção apresentaram melhora da função pulmonar após inalação quando comparados com o grupo da nebulização convencional<sup>64</sup>. De fato, a melhora da função pulmonar deve ser atribuída à ventilação com pressão positiva, uma vez que a dose de broncodilatador e a distribuição pulmonar da droga não foram diferentes entre os grupos<sup>64</sup>.

Resultados similares foram encontrados por Pollack e colaboradores<sup>66</sup> quando avaliaram o tratamento de broncoespasmo na sala de emergência, comparando broncodilatador beta-agonista administrado com ou sem o uso de VNI. Foi demonstrada

melhora da função pulmonar, com aumento significativo do pico de fluxo expiratório, nos pacientes tratados com VNI. Contudo, como não foi avaliada a distribuição pulmonar da droga, não se sabe se o efeito foi secundário ao uso da VNI ou ao efeito da melhor entrega do broncodilatador no pulmão<sup>66</sup>. A melhora da função pulmonar com a administração de broncodilatador com VNI foi confirmada em outro estudo publicado recentemente<sup>67</sup>. Os autores demonstraram melhora no pico de fluxo expiratório em pacientes com asma atendidos com crise de broncoespasmo na emergência. Porém, a distribuição pulmonar da droga também não foi avaliada<sup>67</sup>.

Como a distribuição pulmonar do fármaco pode ser influenciada por múltiplos fatores, a avaliação em indivíduos com pulmão normal elimina os fatores intrínsecos à doença estrutural pulmonar, permitindo melhor avaliação do efeito do modo ventilatório.



### 3. JUSTIFICATIVA

A VNI é considerada terapia padrão em pacientes com DPOC, sendo recomendada em todos que necessitam de suporte ventilatório com nível de evidência A, com comprovada redução da necessidade de intubação e da mortalidade<sup>7,8,11,19</sup>. A VNI também é aconselhada em casos de pacientes com asma aguda grave<sup>6</sup>. Tanto a DPOC quanto a asma têm como características a presença de broncoespasmo e a necessidade de tratamento com broncodilatador inalatório.

Pouco se sabe sobre o uso das terapias inalatórias em pacientes dependentes de ventilação mecânica não invasiva. Na prática clínica diária, pode-se retirar a máscara para administração dos broncodilatadores por nebulização convencional, ou adaptar o nebulímetro à máscara, ou, ainda, adaptar o pMDI ao circuito do respirador<sup>42</sup>. Os estudos publicados até o presente momento apresentam resultados controversos. Teoricamente, os fluxos inspiratórios elevados e turbulentos reduzem a deposição de aerossol nas vias aéreas mais distais<sup>29,42</sup>. No entanto, a melhora do padrão ventilatório no pacientes com disfunção aguda pode facilitar a oferta do broncodilatador, melhorando a sua eficácia<sup>42</sup>.

Até o presente momento, não existem estudos clínicos avaliando qual o melhor método em relação à distribuição pulmonar das drogas inaladas em vigência de VNI. O estudo em indivíduos com função pulmonar normal permite avaliar a deposição pulmonar de aerossol de acordo com a técnica de administração, evitando o viés da alteração da distribuição por doença estrutural pulmonar.

#### **4. OBJETIVO**

O objetivo principal do estudo é avaliar a distribuição de radioisótopo pulmonar em indivíduos com pulmão normal, comparando nebulização convencional com ventilação mecânica não invasiva através de dois modos ventilatórios: pressão positiva contínua (CPAP) e pressão positiva com dois níveis (BiPAP).

## 5. MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 13 indivíduos com pulmão normal. Os critérios de exclusão foram: idade inferior a 18 ou superior a 60 anos; história clínica de doença pulmonar (asma brônquica, DPOC ou pneumonia no último ano); gestação ou amamentação; história de tuberculose pulmonar ou pleural no passado; história de tabagismo atual ou no passado; uso crônico de corticóides;  $VEF_1 < 2$  litros; pico de fluxo expiratório  $< 300$  L/minuto; história de doença cardíaca; índice de massa corporal (IMC)  $> 30$  Kg/m<sup>2</sup>; doença neuromuscular clínica ou pressão inspiratória (P<sub>Imáx.</sub>) ou expiratória máxima (P<sub>Emáx.</sub>)  $> - 80$  cmH<sub>2</sub>O ou  $< 80$ cmH<sub>2</sub>O, respectivamente; presença de sintomas de doença respiratória aguda (gripe, resfriado, pneumonia, sinusite, faringoamigdalite); intolerância aos métodos do estudo; negativa do Termo de Consentimento Informado Livre e Esclarecido.

Cada indivíduo foi submetido a três formas de inalação do radioisótopo:

1. Inalação do radioisótopo diluído em 3 mL de solução fisiológica a 0,9% por nebulímetro durante 10 minutos, com fluxo de oxigênio de 8 a 10 L/minuto.
2. Inalação do radioisótopo diluído em 3 mL de solução fisiológica a 0,9% por VNI durante 10 minutos, com CPAP de 10 cmH<sub>2</sub>O em ResMed VPAP II ST-A (ResMed Ltd – Sydney, Austrália), com máscara facial, e com leitura da frequência respiratória (FR) e do volume de ar corrente (VAC) espontâneo através do monitor do ventilador.
3. Inalação do radioisótopo diluído em 3 mL de solução fisiológica a 0,9% por VNI durante 10 minutos, com pressão inspiratória positiva de 15 cmH<sub>2</sub>O e pressão expiratória positiva de 5cmH<sub>2</sub>O ResMed VPAP II ST-A (ResMed Ltd – Sydney, Austrália), com máscara facial, e com leitura da FR e do VAC espontâneo através do monitor do ventilador.

A sequência de exames de cada indivíduo foi randomizada por sorteio, para evitar que o aprendizado fosse um fator de confusão na análise dos resultados. Todos os indivíduos foram submetidos à avaliação clínica e espirométrica protocolar antes do exame cintilográfico, visando a exclusão dos inaptos à realização do estudo.

O estudo cintilográfico ventilatório foi realizado no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital Moinhos de Vento. O radiofármaco (DTPA-Tc-99m) foi administrado ao paciente através de inalação em nebulizador ou através da VNI durante 10 minutos. Após um período de 15 a 30 minutos da inalação, foram feitas as imagens estáticas nas projeções anterior e posterior com, pelo menos, 400 mil contagens por imagens em Gama-Câmara (E-CAM Dual Head 180° - Siemens) com colimador de baixa energia e alta resolução. O processamento e a quantificação do estudo cintilográfico foi efetuado em estação de processamento de imagens (ICON – Siemens versão 9.2). Para quantificação, foram obtidas áreas de interesse envolvendo três regiões: uma central e irregular abrangendo a árvore traqueobrônquica e duas envolvendo a periferia dos pulmões (direito e esquerdo). Foi calculado um índice de relação entre a atividade pulmonar global (pulmão direito + pulmão esquerdo) com a atividade traqueobrônquica.

Foram avaliadas as seguintes características: idade, sexo, altura, peso, IMC, raça, espirometria pré-cintilografia (VEF<sub>1</sub>, pico de fluxo expiratório e CVF), PImáx, PEmáx e distribuição cintilográfica do radioisótopo.

Todos os participantes do estudo foram submetidos à ventilação mecânica não invasiva com BIPAP e com CPAP antes da realização da ventilação com radioisótopo, para avaliação da tolerância ao método.

## 5.1 Análise estatística

Os dados foram armazenados no programa de computador Excel e analisados pelo *Statistical Package for Social Science* versão 16.0 (SPSS 16.0 – SPSS Inc; Chicago, USA). As variáveis contínuas tiveram valores expressos em mediana, mínimo e máximo (variáveis não paramétricas) ou médias e desvio padrão (variáveis com distribuição normal). A deposição pulmonar foi avaliada pelo teste de Friedman (análise de medidas repetidas), com significância definida como erro tipo I menor que 0,05 ( $p < 0,05$ ). Foi usado teste de Wilcoxon para comparação de distribuição pulmonar entre BiPAP e CPAP, BiPAP e nebulização, e CPAP e nebulização. Cada indivíduo realizou três exames e foi seu próprio controle.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ehrmann S, Roche-Campo F, Sferrazza Papa GF, et al. Aerosol therapy during mechanical ventilation: an international survey. *Intensive Care Medicine* 2013;39:1048-56.
2. Vestbo J, Hurd SS, Augusti AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347-65.
3. Jezler S, Holanda MA, José A, Franca S. III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica. Ventilação mecânica na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) descompensada. *J Brasil Pneumol* 2007;33:111S-8.
4. Teixeira C, Cabral CR, Hass JS, et al. Patients admitted to the ICU for acute exacerbation of COPD: two-year mortality and functional status. *J Bras Pneumol* 2011;37:334-40.
5. Soroksky A, Klinowski E, Ilgyev E, et al. Noninvasive positive pressure ventilation in acute asthmatic attack. *Eur Respir Rev* 2010;19:39-45.
6. Barbas CSV, Pinheiro BV, Vianna A, et al. III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica. Ventilação mecânica na crise de asma aguda. *J Bras Pneumol* 2007;33:S106-S10.
7. Ram FS, Picot J, Lightowler JV, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD004104.
8. Schettino GPP, Reis MAS, Galas F, Park M, Franca S, Okamoto V. III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica. Ventilação mecânica não invasiva com pressão positiva. *J Bras Pneumol* 2007;33:S92-S105.

9. Keenan SP, Sinuff T, Burns KEA, et al. Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting. *CMAJ* 2011;183:E195-E214.
10. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FSF. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:185-9.
11. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive-pressure ventilation? A systematic review of the literature. *Ann Intern Med* 2003;138:861-70.
12. Hill NS. Noninvasive Positive-pressure ventilation. In: Tobin MJ, ed. *Principles and Practice of Mechanical Ventilation*. Chicago; 2013.
13. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1799-806.
14. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;333:817-22.
15. Çelikel T, Sungur M, Ceyhan B, Karakurt S. Comparison of noninvasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. *Chest* 1998;114:1636-42.
16. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicenter randomized, controlled trial. *Lancet* 2000;355:1931-5.

17. Keenan SP, Kernerman PD, Cook DJ, Martin CM, McCormack D, Sibbald WJ. Effect of noninvasive positive pressure ventilation on mortality in patients admitted with acute respiratory failure: A meta-analysis. *Crit Care Med* 1997;25:1685-92.
18. Peter JV, Moran JL, Philips-Hughes J, Warn D. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure: a meta-analysis update. *Crit Care Med* 2002;30:555-62.
19. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD A systematic review and metaanalysis. *Chest* 2008;133:756-66.
20. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1-3.
21. Hess DR. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Respiratory Care* 2013;58:950-72.
22. Meduri GU, Cook TR, Turner RE, Cohen M, Leeper KV. Noninvasive positive pressure ventilation in status asthmaticus. . *Chest* 1996;110:767-74.
23. Fernández MM, Villagrà A, Blanch L, Fernández R. Non-invasive mechanical ventilation in status asthmaticus. *Intensive Care Med* 2001;27:486-92.
24. Soroksky A, Stav D, Shpirer I. A pilot prospective, randomized, placebo-controlled trial of bilevel positive airway pressure in the acute asthmatic attack. *Chest* 2003;123:1018-25.
25. Gupta D, Nath A, Agarwal R, Behera D. A prospective randomized controlled trial on the efficacy of noninvasive ventilation in severe acute asthma. *Respir Care* 2010;55:536-43.
26. Soma T, Hino M, Kida K, Kudoh S. A prospective and randomized study for improvement of acute asthma by non-invasive positive pressure ventilation (NPPV). *Intern Med* 2008;47:493-501.



27. Scala R. Noninvasive ventilation in severe acute asthma? Still far from the truth. *Respir Care* 2010;55:630-7.
28. MacIntyre NR, Silver RM, Miller CW, Schuler F, Coleman RE. Aerosol delivery in intubated, mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 1985;13:81-4.
29. Kallet RH. Adjunct therapies during mechanical ventilation: airway clearance techniques, therapeutic aerosols, and gases. *Respir Care* 2013;58:1053-71.
30. Marik P, Hogan J, Krikorian J. A comparison of bronchodilator therapy delivered by nebulization and metered-dose inhaler in mechanically ventilated patients. *Chest* 1999;115:1653-7.
31. Dhand R. Bronchodilator Therapy. In: MJ T, ed. *Principles and Practice of Mechanical Ventilation*. Chicago; 2013.
32. Duarte AG. Inhaled bronchodilator administration during mechanical ventilation. *Respir Care* 2004;49:623-34.
33. Menezes AMB, Macedo SEC, Noal RB, et al. Pharmacological treatment of COPD. *J Bras Pneumol* 2011;37:527-43.
34. Sears MR, Lotvall J. Past, present and future - beta2 adrenoceptor agonists in asthma management. *Respir Med* 2005;99:152-70.
35. Travers AH, Rowe BH, Barker S, Jones A, Camargo CA. The effectiveness of IV beta-agonists in treating patients with acute asthma in the emergency department: a meta-analysis. *Chest* 2002;122:1200-7.
36. Camargo CA, Spooner CH, Rowe BH. Continuous versus intermittent beta-agonists in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001115.

37. Dhand R, Tobin MJ. Inhaled bronchodilator therapy in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:3-10.
38. Diot P, Morra L, Smaldone GC. Albuterol delivery in a model of mechanical ventilation. Comparison of metered-dose inhaler and nebulizer efficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1391-4.
39. Bishop MJ, Larson RP, Buschman DL. Metered dose inhaler aerosol characteristics are affected by the endotracheal tube actuator/adaptor used. *Anesthesiology* 1990;73:1263-5.
40. Dhand R. Basics techniques for aerosol delivery during mechanical ventilation. *Respir Care* 2004;49:611-2.
41. Dhand R, Guntur VP. How Best to Deliver Aerosol Medications to Mechanically Ventilated Patients. *Clin Chest Med* 2008;29:277-96.
42. Dhand R. Aerosol therapy in patients receiving noninvasive positive pressure ventilation. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2012;25:63-8.
43. Guerin C, Fassier T, Bayle F, Lemasson S, Richard JC. Inhaled bronchodilator administration during mechanical ventilation: how to optimize it, and for which clinical benefit? *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery* 2008;21:85-95.
44. Ari A, Areabi H, Fink JB. Evaluation of aerosol generator devices at 3 locations in humidified and non-humidified circuits during adult mechanical ventilation. *Respir Care* 2010;55:837-44.
45. Fink JB, Dhand R, Duarte AG, Jenne JW, Tobin MJ. Aerosol delivery from a metered-dose inhaler during mechanical ventilation. An in vitro model. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:382-7.

46. Hess DR, Dillman C, Kacmarek RM. In vitro evaluation of aerosol bronchodilator delivery during mechanical ventilation: pressure-control vs. volume control ventilation. *Intensive Care Med* 2003;29:1145-50.
47. Goode ML, Fink JB, Dhand R, Tobin MJ. Improvement in aerosol delivery with helium-oxygen mixtures during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care* 2001;163:109-14.
48. Hess DR, Acosta FL, Ritz RH, Kacmarek RM, Camargo CAJ. The effect of heliox on nebulizer function using a beta-agonist bronchodilator. *Chest* 1999;115:184-9.
49. Hess DR. The mask for noninvasive ventilation: principles of design and effects on aerosol delivery. *J Aerosol Med* 2007;20:S85-98.
50. Nava S, Karakurt S, Rampulla C, Braschi A, Fanfulla F. Salbutamol delivery during non-invasive mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled study. *Intensive Care Med* 2001;27:1627-35.
51. Chua HL, Collis GG, Newbury AM, et al. The influence of age on aerosol deposition in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1994;7:2185-91.
52. Everard ML, Hardy JG, Milner AD. Comparison of nebulized aerosol deposition in the lungs of healthy adults following oral and nasal inhalation. *Thorax* 1993;48:1045-6.
53. Kishida M, Suzuki I, Kabayama H, et al. Mouthpiece versus facemask for delivery of nebulized salbutamol in exacerbated childhood asthma. *J Asthma* 2002;39:337-9.
54. Erzinger S, Schuepp KG, Brooks-Wildhaber J, Devadason SG, Wildhaber JH. Facemasks and aerosol delivery in vivo. *J Aerosol Med* 2007;20:S78-83.
55. Branconnier MP, Hess DH. Albuterol delivery during noninvasive ventilation. *Respir Care* 2005;50:1649-53.

56. Calvert LD, Jackson JM, White JA, Barry PW, Kinnear WJ, O'Callaghan C. Enhanced delivery of nebulized salbutamol during non-invasive ventilation. *J Pharm Pharmacol* 2006;58:1553-7.
57. Abdelrahim ME, Plant P, Chrystyn H. In-vitro characterization of the nebulized dose during non-invasive ventilation. *J Pharm Pharmacol* 2010;62:966.
58. Smaldone GC, Sangwan S, Shah A. Facemask design, facial deposition, and delivered dose of nebulized aerosols. *J Aerosol Med* 2007;20:S66-S75.
59. Chatmongkolchart S, Schettino GPP, Dillman C, Kacmarek RM, Hess DR. In vitro evaluation of aerosol bronchodilator delivery during noninvasive positive pressure ventilation: effect of ventilator settings and nebulizer position. *Crit Care Med* 2002;30:2515-9.
60. Parkes SN, Bersten AD. Aerosol kinetics and bronchodilator efficacy during continuous positive airway pressure delivered by face mask. *Thorax* 1997;52:171-5.
61. Schettino GPP, Chatmongkolchart S, Hess DR, Kacmarek RM. Position of exhalation port and mask design affect CO<sub>2</sub> rebreathing during noninvasive positive pressure ventilation. *Crit Care Med* 2003;31:2178-82.
62. França EET, Andrade AFD, Cabral G, et al. Nebulization associated with Bi-level noninvasive ventilation: analysis of pulmonary radioaerosol deposition. *Respir Med* 2006;100:721-8.
63. Fauroux B, Itti E, Pigeot J, et al. Optimization of aerosol deposition by pressure support in children with cystic fibrosis: an experimental and clinical study. *Am J Respir Crit Med* 2000;162:2265-71.

64. Galindo-Filho VC, Brandão DC, Ferreira RCS, et al. Noninvasive ventilation coupled with nebulization during asthma crises: a randomized controlled trial. *Respir Care* 2013;58:241-9.
65. Dolovich MB, Killian D, Wolff RK, Obminski G, Newhouse MT. Pulmonary aerosol deposition in chronic bronchitis: intermittent positive pressure breathing versus quiet breathing. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:397-402.
66. Pollack CV, Fleisch KB, Dowsey K. Treatment of acute bronchospasm with beta-adrenergic agonist aerosols delivered by a nasal bilevel positive airway pressure circuit. *Ann Emerg Med* 1995;26:552-7.
67. Brandao DC, Lima VM, Galindo-Filho V, et al. Reversal of bronchial obstruction with bi-level positive airway pressure and nebulization in patients with acute asthma. *J Asthma* 2009;46:356-61.

## 7. ARTIGO EM INGLÊS

### **Nebulization during spontaneous breathing, CPAP and Bilevel: a randomized analysis of pulmonar radioaerosol deposition\***

Juçara Gasparetto Maccari<sup>1,2</sup>, Cassiano Teixeira<sup>2</sup>, Augusto Savi<sup>2</sup>, Roselaine Pinheiro de Oliveira<sup>2</sup>, André Sant'Ana Machado<sup>2</sup>, Tulio Frederico Tonietto<sup>2</sup>, Eduardo Ludwig<sup>3</sup>, Paulo José Zimmermann Teixeira<sup>1</sup>, Marli Maria Knorst<sup>1</sup>

1. Graduate Program in Pneumology, Department of Pulmonary Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul School of Medicine, Brazil

2. Department of Intensive Care, Moinhos de Vento Hospital, Porto Alegre, Brazilb Federal University of Health Sciences School of Medicine, Porto Alegre

3. Department of Nuclear Medicine, Moinhos de Vento Hospital, Porto Alegre, Brazil

**Keywords:** Nebulization during spontaneous breathing, nonivansive ventilation, aerosol therapy, radioaerosol deposition

**The authors have no conflict of interest.**

#### **Address for correspondence**

Juçara Gasparetto Maccari

Ramiro Barcelos, 910 / CTI-Adulto

Porto Alegre, RS – Brasil – Zip-Code: 90035-001

Phone: +55 (51) 3314.3387 / +55 (51) 8426 4286

E-mail: ju.maccari@hotmail.com

**\*Published online before print September 3, 2013, doi: 10.4187/respcare.02518**

## ABSTRACT

**Rationale:** There have been few reports of factors affecting aerosol delivery during noninvasive ventilation (NIV). Nebulization is a standard practice and our objective was to determine the effect of spontaneous breathing and NIV mode on 99m-Technetium (99m-Tc) lung deposition in subjects with normal lung.

**Methods:** Thirteen healthcare volunteers were submitted to a randomized radioaerosol nebulization with 99m-Tc during spontaneous breathing (SB), continuous positive airway pressure – CPAP (10 cmH<sub>2</sub>O) and bilevel positive pressure ventilation – Bilevel (Inspiratory/Expiratory pressures of 15/5 cmH<sub>2</sub>O). NIV was performed by a ResMed VPAP II ST-A. The radioaerosol deposition was evaluated by pulmonary scintigraphy after 10 minutes of inhalation. Regions of interest (ROI) were outlined on left lung (LL) and right lung (RL) and trachea (TRQ). The average number of counts per pixel in each ROI was determined and the ratio of lung and trachea was calculated.

**Measurements and Main Results:** The three techniques showed comparable lung deposition. Analysis of radioaerosol deposition in the lungs showed a mean count at RL of 108.7±40 with CPAP, 111.5±15 with Bilevel, and 196.6±167 with SB. At LL, the finding values were 92.7±15 with CPAP, 98.4±14 with Bilevel and 225.0±293 with SB. There was no difference between the means of radioaerosol deposition in the RL, LL or TRQ, as well as the lung calculated ratio [LCR = (RL + LL) / TRQ], which was similar comparing ventilatory strategies.

**Conclusions:** Based on our data, there is an equivalent deposition of inhaled substances in individuals with healthy lungs, when spontaneous breathing, CPAP and Bilevel are compared.

## INTRODUCTION

Many patients suffering from acute respiratory failure (ARF) due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) require some form of ventilatory support<sup>1,2</sup>. The ventilatory strategy employed in such patients has evolved over the last few years, and noninvasive ventilation (NIV) is now considered as a first-line modality of ventilatory support for patients with exacerbations of COPD<sup>2-6</sup>. NIV has been successfully used to improve gas exchange and avoid intubation<sup>2,3,6</sup>. NIV also reduces the work of breathing and averts the circle leading to ARF by counterbalancing intrinsic positive end-expiratory pressure (PEEP) with extrinsic PEEP, by unloading respiratory muscles and by augmenting tidal volume (VT)<sup>5</sup>.

Despite the amount of therapies used to treat respiratory diseases, inhalation therapy is usually focused on our clinical practice using metered-dose inhaler (MDI), dry powder inhaler (DPI) or nebulizers<sup>7</sup>. COPD patients receiving NIV also require inhaled bronchodilators for relief of airway obstruction<sup>5,8</sup>. Nebulization associated with NIV is used in emergency services and intensive care units (ICUs), not only as a form of reverting bronchial obstruction but also of reducing work of breathing; in fact, the efficiency of nebulized drug during nebulization with NIV depends on the effectiveness of the drug deposition in the lungs<sup>8,9</sup>. The deposition of an aerosol in the lung may widely vary according to many parameters including the type of nebulizer and the type of compressor used to produce the aerosol, the nebulizer fill, the injected flow and the breathing pattern<sup>9,10</sup>. Unfortunately, there is a paucity of information regarding the use of aerosol therapy in patients receiving NIV, and the development of guidelines needs better understanding of the factors influencing aerosol drug delivery during this mode of ventilation<sup>7-14</sup>. Thus, heterogeneous drug deposition has been



demonstrated in-vitro<sup>9,12,14,15,16</sup> and in-vivo, such as healthy<sup>11</sup>, cystic fibrosis<sup>17</sup>, asthma<sup>8,18,19</sup>, and COPD individuals<sup>13,20</sup>.

Scintigraphy has been used to analyze peripheral deposition of aerosol during NIV compared with spontaneous breathing (SB)<sup>19</sup>. Previous studies have compared bilevel positive pressure ventilation (Bilevel) with SB<sup>7,11,19,20</sup>, and continuous positive airway pressure (CPAP) with SB<sup>12</sup>, but the comparison of the three methods has not been carried out until now. Therefore, the objective of this study was to analyze the pulmonary regional deposition of radioaerosol administered by nebulization to healthy individuals, during SB and during two modes of NIV (CPAP and Bilevel).

## **METHODS**

### *Subjects*

Thirteen healthy volunteers (10 men and 3 women) were studied. Exclusion criteria were: < 18 or > 60 years, history of smoking or respiratory diseases (COPD, asthma or tuberculosis), cardiac disease, pregnancy, conditions requiring systemic corticosteroids, forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>) < 2 L, peak expiratory flow < 300 Liters/min, body mass index (BMI) > 30 Kg/m<sup>2</sup>, neuromuscular disease diagnosis or maximal inspiratory pressure (MIP) > -30 cmH<sub>2</sub>O.

### *Measurements and procedures*

Volunteers were enquired about their age, history of smoking and any previous pulmonary illness. Anthropometric data (weight, height and BMI) were collected and cardiopulmonary assessment was then carried out. MIP was obtained using a manometer

(Support Famabra, Brazil); forced vital capacity (FVC) and FEV<sub>1</sub> were measured using a spirometer (Satellite, Subminiature ad Jones Spirometer, Windsor, England).

All volunteers were randomly submitted (at least 1 week apart) to Bilevel (Inspiratory/Expiratory pressures of 15/5 cmH<sub>2</sub>O), CPAP (pressure of 10 cmH<sub>2</sub>O) and SB. The NIV was performed by a ResMed VPAP II ST-A (ResMed Ltd – Sydney, Australia). In both phases, the radioaerosol used was the 99m-Technetium (99m-Tc), generated by jet nebulizer (micronebulizer, NS – São Paulo, Brasil), diluted in 0.9% saline solution to a volume of 3 mL and placed in a leaded box. Aerosol flow was set at 7 L/min coming from an oxygen tank. The tests were all performed in the nuclear medicine department (Moinhos de Vento Hospital). Radioaerosol inhalation was carried out with subjects using a facemask (Anesthesia Air Cushion Mask), attached by straps on volunteers' head, in seated position. All volunteers were previously trained for mask adaptation and breathing pattern. The circuit is shown schematically in Figure 1.

The 99m-Tc deposition was evaluated with pulmonary scintigraphy after 10 minutes of inhalation. Regions of interest (ROI) were outlined on left lung (LL), right lung (RL), trachea (TRQ), mouth and stomach. The average number of counts per pixel in each ROI was determined and the ratio of RL, LL and TRQ was calculated by: lung calculated ratio (LCR) = (RL + LL) / TRQ. The ratio of lung deposition (LL and RL) and number of counts per pixel in mouth, stomach and all sites (TRQ, mouth and stomach) were also calculated.

The study protocol was approved by the institutional ethics committee. All volunteers gave informed consent.

#### *Statistical analysis*

Data were presented as mean  $\pm$  standart deviation (SD) or median [minimum-maximum]. Lung deposition was analyzed using the Friedman test (repeated measures), with

a level of significance of  $p < 0.05$ , for the comparisons of scintigraphic parameters. We used Wilcoxon to compare the lung deposition between Bilevel and CPAP, SB and CPAP, SB and Bilevel. Each subject was his/her own control. The statistical analysis was performed using the program SPSS 16.0.

## RESULTS

All 13 subjects were able to perform measurements without problems. The clinical status remained stable during inhalation in all subjects. Table 1 shows the baseline data of subjects. All volunteers had normal spirometric values. Figure 2 represents an example of lung scan obtained at the end of the inhalation (subject #5).

The three techniques showed comparable lung deposition. Analysis of radioaerosol deposition in the lungs showed a mean count at RL of  $108.7 \pm 40$  with CPAP,  $111.5 \pm 15$  with Bilevel and  $196.6 \pm 167$  with SB. At left lung, the finding values were  $92.7 \pm 15$  with CPAP,  $98.4 \pm 14$  with Bilevel and  $225.0 \pm 293$  with SB. The trachea deposition was also similar:  $29.8 \pm 25$  in CPAP,  $28.3 \pm 19$  in Bilevel, and  $39.8 \pm 26$  in SB. Table 2 shows no differences in radioaerosol deposition when the lung calculated ratio and its comparison with mouth and stomach are evaluated.

Table 3 shows that the LCR was similar in all comparisons and that there was more deposition of radioaerosol in the stomach (ratio  $[RL + LL]/\text{stomach}$ ) when Bilevel ventilatory strategy was compared with CPAP ( $p = 0.03$ ).

## DISCUSSION

There was no difference in lung regional deposition of radioaerosol delivered via nebulization to healthy individuals, during SB, Bilevel and CPAP. Previous studies have compared Bilevel with SB<sup>8,11,20</sup>, and CPAP with SB<sup>12</sup>, but this is the first study that compares the three ventilatory methods, each subject being his/her own control.

A small number of papers have been published about the treatment of patients who need NIV and bronchodilators, and some authors demonstrated that the delivery of aerosol was enhanced by intermittent positive pressure respiration<sup>18</sup> while other investigators did not<sup>20</sup>. França et al.<sup>11</sup> studied the pulmonary radioaerosol deposition during jet nebulization in thirteen healthy volunteers and demonstrated a decrease in deposition during Bilevel ventilation when compared to SB nebulization. This study has an important standardization bias, because the absolute count was used in scintigraphy. We believe that the use of a ratio between lung and trachea deposition is more reliable, because there is no influence of little variations on radioisotope amount.

Dolovich et al.<sup>20</sup> studied the distribution of saline <sup>99m</sup>Tc pertechnetate in a group of stable COPD patients. In this study, the positive pressure implied a rapid initial flow rate during inspiration with subsequent increased impaction of aerosol against tubing, mouth and proximal airway and overall reduced deposition in the distal bronchi. Our study also evaluated the deposition of aerosol in trachea, mouth and stomach, and the Bilevel strategy increased the deposition of radioaerosol in stomach (based on ratio  $[RL + LL] / \text{stomach}$ ), when compared with CPAP. However, we believe that this difference is not clinically significant because there was no difference between groups (CPAP, Bilevel or SB) when the ratio of deposition in right and left lung over trachea was compared.

Some authors evaluated the lung drug deposition. Pollack et al.<sup>8</sup> proved a significantly increase in peak expiratory flow rate with Bilevel ventilation versus SB during the administration of beta-agonist aerosol, in wheezing patients in the emergency department. Whether aerosol particles were penetrating more deeply with Bilevel ventilatory support could not be determined. In the absence of data on drug deposition, they were unable to discriminate whether the effect was due to NIV itself or to a synergistic action of NIV and beta-adrenergic drug delivery. According to the results of our study, we could assume that there was no difference in aerosol deposition.

Parkes et al.<sup>12</sup> evaluated how CPAP delivered by facemask at a flow of 50 L/min and at a pressure of 10 cmH<sub>2</sub>O could influence aerosol kinetics and bronchodilator efficacy in a group of stable asthmatic subjects. They found that in the CPAP-treated group the availability of aerosolized drug was significantly reduced compared to what happened to the same patients inhaling bronchodilators through the same mask without CPAP. Nevertheless, the bronchodilator response was identical in the two groups as far as the dose-response curve and the amelioration of forced expired volume were concerned, and the authors concluded that nebulized beta-agonists were effectively administered by CPAP. Our study included healthy volunteers with normal lung function, making it impossible to evaluate the improvement of peak expiratory flow rate. Despite the equal distribution of radioaerosol suggests the same clinical response, clinical studies in subjects with increased bronchial reactivity are needed to confirm this hypothesis.

Recently, Galindo-Filho et al.<sup>19</sup> studied 21 adults with moderate to severe asthma attack who were randomized to a control group (nebulization, n=11) or experimental group (noninvasive ventilation + nebulization, n=10). All patients inhaled bronchodilators for nine minutes, and then particles were counted with a gamma camera to analyze regions of interest and pulmonary clearance at 0, 15, 30, 45 and 60 minutes. The authors conclude that coupling

nebulization with NIV during asthma exacerbation did not improve radioaerosol pulmonary deposition, but did improve pulmonary function in patients.

In addition, there are few studies that evaluate the delivery of MDI in patients on NIV. Nava et al.<sup>13</sup> compared the bronchodilator response of salbutamol administered by MDI compared to placebo in a group of stable COPD patients in NIV and SB, and salbutamol was equally effective, whatever the mode of ventilation. Our study evaluates the distribution of radioisotopes delivered via nebulization and is not valid for MDI.

It is known that multiple factors can influence the efficiency of aerosol delivery during NIV, including the type of ventilator, mode of ventilator, ventilator circuit, type of interface, placement of nebulizer in the circuit, drug related factors, breathing parameters and patient-related factors<sup>7,21</sup>. The results of our study were not influenced by other parameters, since the only variable that changed was the ventilation mode. High inspiratory flows employed during NIV increase turbulence and the associated high inertial forces cause greater particle impaction on central airways<sup>22</sup>. However, this result was not observed in our study. The relationship between the central and peripheral distribution was equal in the three ventilatory modes.

On the other hand, application of positive pressure reduces aerosol particle size, increases tidal volume and reduces respiratory rate, all of which tend to enhance aerosol delivery<sup>23, 24, 25, 26</sup>. Moreover, an increase in expiratory time due to a slower respiratory rate could enhance particle sedimentation and alter the pattern of drug deposition during exhalation<sup>24</sup>.

Our study has some limitations. The first is the small sample; however, since all volunteers were their own control, this limitation becomes less important. Secondly, we evaluated subjects with normal lung, and the results cannot be used on patients with sick lung.

However, this allows us to better assess the effect of ventilation on distribution of radioaerosol without the influence of structural lung disease. Since the inhalation study was a radioisotope study, masks with exhalation were not used. Therefore, the results are valid for the use of NIV closed system, without regard to loss of contents. Moreover, conclusions about the different positions of exhalation port and mask design cannot be drawn.

Delivery of aerosols to patients receiving NIV is complex. We believe that our study has important clinical and research implications, considering that the use of aerosol during NIV could be effective in the delivery of drugs into lower airways. In our view, this knowledge is necessary to safely study the use of aerosol with NIV on patients with sick lung. Surely, further studies are needed to assess the efficacy of aerosol delivered on NIV in these patients.

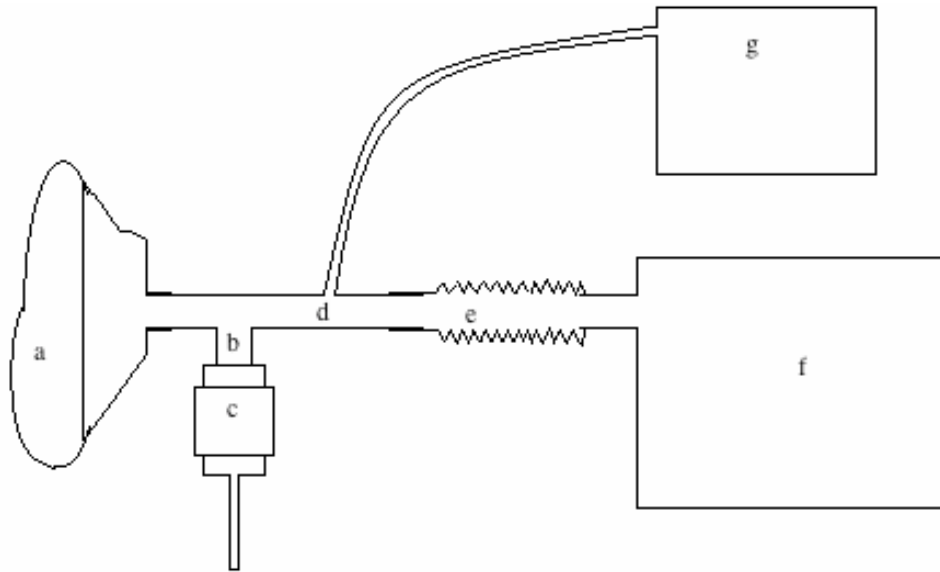
**REFERENCES**

1. Soo Hoo GW, Hakimian N, Santiago SM. Hypercapnic respiratory failure in COPD patients: response to therapy. *Chest* 2000;117:169–177.
2. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease – GOLD Executive Summary. *Am J Resp Crit Care Med* 2013;187(4):347-365.
3. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FSF. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326(3):185-189.
4. Hill NS. Noninvasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care* 2004;49(1):72-87.
5. Calverley PM. Chronic obstructive pulmonary disease. In: Fink MP, Abraham E, Vincent JL, Kochanek PM, editors. *Textbook of Critical Care*, 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005:599-608.
6. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2008;133(3):756-766.
7. Dhand R. Aerosol therapy in patients receiving noninvasive positive pressure ventilation. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2012;25(2):63-78.
8. Pollack CV Jr, Fleisch KB, Dowsey K. Treatment of acute bronchospasm with beta-adrenergic agonist aerosols delivered by a nasal bilevel positive airway pressure circuit. *Ann Emerg Med* 1995;26(5):552–557.
9. Chatmongkolchart S, Schettino GP, Dillman C, Kacmarek RM, Hess DR. In vitro evaluation of aerosol bronchodilator delivery during noninvasive positive pressure



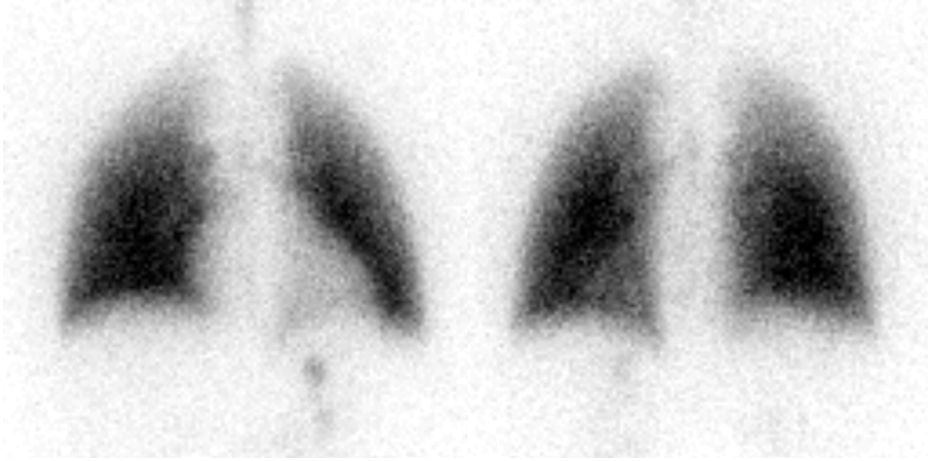
- ventilation: effect of ventilator settings and nebulizer position. *Crit Care Med* 2002;30(11):2515–2519.
10. Dhand R. Inhalation therapy in invasive and noninvasive mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care* 2007;13(1):27-38.
  11. França EET, Andrade AFD, Cabrala G, Filho PA, Silva KC, Filho VCG, et al. Nebulization associated with Bi-level noninvasive ventilation: analysis of pulmonary radioaerosol deposition. *Respir Med* 2006;100:721-728.
  12. Parkes SN, Bersten AD. Aerosol kinetics and bronchodilator efficacy during continuous positive airway pressure delivered by face mask. *Thorax* 1997;52(2):171–175.
  13. Nava S, Karakurt S, Rampulla C, Braschi A, Fanfulla F. Salbutamol delivery during non-invasive mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled study. *Intensive Care Med* 2001;27(10):1627–1635.
  14. Schettino GPP, Chatmongkolchart S, Hess DR, Kacmarek RM. Position of exhalation port and mask design affect CO<sub>2</sub> rebreathing during noninvasive positive pressure ventilation. *Crit Care Med* 2003;31(8):2178-2182.
  15. Thomas SHL, Langford JA, George RJD, Geddes DM. Aerosol deposition in the human lung: effect of high-frequency oscillation on the deposition characteristics of an inhaled nebulized aerosol. *Clin Sci* 1988;75(5):535-542.
  16. Branconnier MP, Hess DR. Albuterol delivery during noninvasive ventilation. *Respir Care* 2005;50(12):1649-1653.
  17. 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;162(6):2265–2271.

18. Shenfield GM, Evans ME, Walker SR, Paterson JW. The fate of nebulized salbutamol administered by intermittent positive pressure respiration to asthmatic patients. *Am Rev Resp Dis* 1973;108(3):501- 505.
19. Galindo-Filho VC, Dornelas-de-Andrade A, Brandão DC, de Cássia S, Ferreira R, Menezes MJ, et al. Noninvasive ventilation coupled with nebulization during asthma crises: A randomized controlled trial. *Resp Care* 2013;58(2):241-249.
20. Dolovich MB, Killian D, Wolff RK, Obminski G, Newhouse MT. Pulmonary aerosol deposition in chronic bronchitis: intermittent positive pressure breathing versus quiet breathing. *Am Rev Resp Dis* 1977;115(3):397-402.
21. Dhand R, Guntur VP. How best to deliver aerosol medications to mechanically ventilated patients. *Clin Chest Med* 2008;29(2):277-296.
22. Dolovich MA. Influence of inspiratory flow rate, particle size, and airway caliber on aerolized drug delivery to the lung. *Resp Care* 2000;45(6):597- 608.
23. Calvert LD, Jackson JM, White JA, Barry PW, Kinnear WJ, O'Callaghan C. Enhanced delivery of nebulised salbutamol during non-invasive ventilation. *J Pharm Pharmacol* 2006;58(11):1553-1557.
24. Smaldone GC. Assessing new technologies: patient-device interactions and deposition. *Resp Care* 2005;50(9):1151-1160.
25. Guerin C, Fassier T, Bayle F, Lemasson S, Richard JC. Inhaled bronchodilator administration during mechanical ventilation: how to optimize it, and for which clinical benefit? *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2008;21(1):85-95.
26. Kallet RH. Adjunct therapies during mechanical ventilation: airway clearance techniques, therapeutic aerosols, and gases. *Resp Care* 2013;58(6):1053-1071.

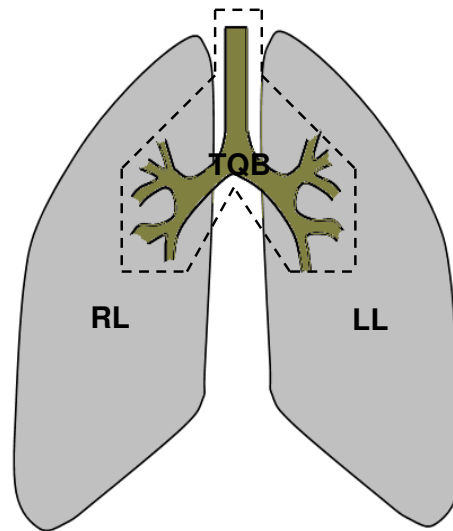


**Figure 1:** Schematic representation of the circuit of inhalation.

a. Facemask; b. T connector, c. Jet nebulizer (connected to an oxygen tank); d. Exhalation valve; e. Inspiration tube; f. NIV machine; g. Passive exhalation (with tubing going to a collection chamber for the radioaerosol particles).



**Figure 2:** Image obtained by lung scintigraphy of subject #5.



**Figure 3:** Schematic representation of right (RL) and left (LL) lung areas and of trachea (TRQ) for radiation counting.

**Table 1:** Data of age, body mass index (BMI), maximal expiratory pressure (MEP), maximal inspiratory pressure (MIP), forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in 1s (FEV<sub>1</sub>), peak expiratory flow rate (PEFR) for the group of subjects.

Subject	Aged (years)	BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	MEP (cmH <sub>2</sub> O)	MIP (cmH <sub>2</sub> O)	FVC (L)	FVC (%)	FEV <sub>1</sub> (L)	FEV <sub>1</sub> (%)	FEV <sub>1</sub> / FVC (%)	PEFR (L/min)
1	27	21.3	85	80	3.54	87.4	2.88	83.4	82	400
2	34	23.8	150	125	5.2	107.8	4.62	114.9	88	820
3	27	21.4	150	125	4.2	92.3	3.52	90.2	84	660
4	30	25.3	145	150	4.87	97.9	4.16	100	85	700
5	39	29	150	130	4.11	73.6	3.74	99	90	630
6	26	19.8	110	100	5.03	89	4.25	91	83	600
7	32	21	90	100	4.2	120	3.8	120	90	850
8	30	23.5	150	120	5.6	98.4	4.86	104.5	86	730
9	34	24.9	110	80	4.99	110.3	3.83	100.5	76	900
10	30	20.5	100	90	5.4	92.7	4.44	93.9	82	595
11	30	22.8	120	110	4.99	100.4	4.25	104.1	85	700
12	39	23.3	150	150	5.91	105.1	4.59	101.5	78	800
13	31	25.2	140	140	4.87	95.8	4	96.3	82	700
Mean	31.46	23.36	126.92	115.38	4.83	97.75	4.07	100.56	83.9	698.8
SD	4.14	2.91	25.21	24.28	0.66	11.69	0.52	10.04	4.1	130.8

**Table 2:** Data of lung calculated ratio (LCR) and ratio between lung and stomach, mouth and all values using Friedman test (repeated measures).

	SB	Bilevel	CPAP	p*
	Median	Median	Median	
	(Min – Max)	(Min – Max)	(Min – Max)	
LCR	11.0 (3.9 – 35.9)	9.8 (2.4 – 19.4)	6.0 (1.9 – 12.2)	0.6
LL + RL / stomach	14.7 (2.8 – 258)	4.9 (0.8 – 11.3)	16.6 (2.7 – 267)	0.6
LL + RL / mouth	0.9 (0.4 – 2.3)	1.3 (0.7 – 5.0)	1.0 (0.4 – 10.1)	0.6
LL + RL / (TRQ + stomach + mouth)	0.6 (0.4 – 2.0)	0.8 (0.5 – 2.1)	0.6 (0.4 – 1.9)	0.6

\*Friedman test

SB, spontaneous breathing; Bilevel, bilevel positive pressure ventilation; CPAP, continuous positive airway pressure; LCR, lung calculated ratio ([right lung + left lung] / trachea); LL, left lung; RL, right lung.

**Table 3:** Data of lung calculated ratio (LCR) and the ratio between lung and stomach, mouth and all values using Wilcoxon test (paired samples).

	p*	p*	p*
	SB vs. Bilevel	SB vs. CPAP	Bilevel vs. CPAP
LCR	0.17	0.26	0.4
LL + RL / stomach	0.06	0.89	0.03
LL + RL / mouth	0.09	0.57	0.33
LL + RL / trachea + stomach + mouth	0.86	0.89	0.48

\*Wilcoxon test

SB, spontaneous breathing; NPPV, noninvasive positive pressure ventilation; CPAP, continuous positive airway pressure; LCR, lung calculated ratio ((right lung + left lung) / trachea); LL, left lung; RL, right lung.



## 8. CONCLUSÕES

Nosso estudo incluiu 13 indivíduos com função pulmonar normal e não encontrou diferença significativa na distribuição pulmonar de aerossol quando comparados ventilação espontânea e dois modos de ventilação não invasiva. Os resultados mostram que a administração de drogas inalatórias é possível durante ventilação não invasiva. Este conhecimento se torna necessário antes da aplicação de técnicas de estudo em indivíduos com doença pulmonar, garantindo a segurança do método.

## 9. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

A administração de drogas inalatórias em pacientes com necessidade de ventilação não invasiva é um desafio para o intensivista. Uma vez encontrada distribuição equivalente com uso da VNI e ventilação espontânea em indivíduos saudáveis, o próximo passo é aplicar este mesmo protocolo para pacientes com doenças respiratórias.

Prosseguindo na mesma linha de pesquisa, um estudo em pacientes com DPOC em fase de estabilidade clínica está em elaboração. Neste grupo, será comparada a inalação com ventilação espontânea, CPAP e BiPAP, seguido de estudo cintilográfico para avaliação da distribuição pulmonar do radioisótopo. Também será avaliada a relação entre distribuição dos radioisótopos e grau de hiperinsuflação pulmonar e de alçaponamento aéreo.

A partir dessa avaliação, pode-se pensar na realização de um estudo clínico randomizado, para estudar a administração de broncodilatadores com ou sem VNI em pacientes com exacerbação aguda de DPOC.