

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Valdecir Castor Galindo Filho



**ANÁLISE DOS EFEITOS DA ASSOCIAÇÃO DA
NEBULIZAÇÃO À VENTILAÇÃO NÃO-INVASIVA NA
DEPOSIÇÃO DO RADIAEROSSOL ATRAVÉS DE
CINTILOGRAFIA PULMONAR DURANTE AS
EXACERBAÇÕES AGUDAS DA ASMA**

Recife, 2008

Valdecir Castor Galindo Filho



**ANÁLISE DOS EFEITOS DA ASSOCIAÇÃO DA
NEBULIZAÇÃO À VENTILAÇÃO NÃO-INVASIVA NA
DEPOSIÇÃO DO RADIAEROSSOL ATRAVÉS DE
CINTILOGRAFIA PULMONAR DURANTE AS
EXACERBAÇÕES AGUDAS DA ASMA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, orientada pela Prof^a. Dr^a. Armêle de Fátima Dornelas de Andrade e pela Prof^a. Dr^a. Verônica Franco Parreira, como requisito parcial para a obtenção do grau de mestre.

Recife, 2008

Galindo Filho, Valdecir Castor

Análise dos efeitos da associação da nebulização à ventilação não-invasiva na deposição do radiaerossol através de cintilografia pulmonar durante as exacerbações agudas da asma / Valdecir Castor Galindo Filho. – Recife : O Autor, 2008.

154 folhas. Il: fig., tab.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Ciências da Saúde, 2008.

Inclui bibliografia anexos e apêndices.

1. Asma – VNI - Nebulização. 2. Radioaerossol – Deposição pulmonar. I. Título.

616.248

CDU (2. ed)

UFPE

616.238

CDD (22.ed.)

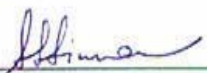
CCS2008-066

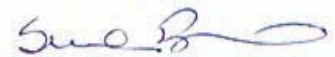


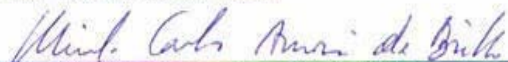
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**RELATÓRIO DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE VALDECIR CASTOR GALINDO FILHO,
ALUNO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, TURMA
INICIADA EM 2006 (DOIS MIL E SEIS)**

As treze horas, do dia doze de março de dois mil e oito, no Auditório do Prédio das Pós-Graduações do CCS, tiveram início, pelo Coordenador do Curso, Prof^o. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto, o trabalho de Defesa de Dissertação, do mestrando Valdecir Castor Galindo Filho, para obtenção do **Grau de Mestre em Ciências da Saúde** do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. A Comissão Julgadora eleita pelo Colegiado do Curso e homologada pelas Câmaras de Pesquisa e Pós-Graduação foi formada pelos professores: **Dra Luciane Soares de Lima**, na qualidade de Presidente, do Departamento de Enfermagem da UFPE, **Dra. Selma Sousa Bruno**, do Departamento de Fisioterapia da UFRN e **Dr. Murilo Carlos Amorim de Britto**, do Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira - IMIP. A Dissertação apresentada versou sobre: "Análise dos Efeitos da Associação da Nebulização à VNI da Deposição do Radioaerossol através de Cintilografia Pulmonar durante as Exacerbações Agudas da Asma", tendo como orientadora a Prof^a. Dr^a. Armêle de Fátima Dornelas de Andrade, do Departamento de Fisioterapia da UFPE. Após a explanação de 30 minutos feita pelo candidato, justificando a escolha do assunto, objetivos da Dissertação, metodologia empregada e resultados obtidos, ilustrados com diapositivos, foram realizadas as arguições pela Banca Examinadora, todos no tempo regulamentar e respondido pelo candidato. Ao término das arguições, a Banca avaliou em secreto e proferiu o seguinte resultado: Aprovado com distinção. Nada mais havendo a registrar, foram encerrados os trabalhos, do que, para constar, foi elaborado o presente relatório que vai assinado pelo Senhor Presidente e demais membros da Comissão Julgadora. Recife, 12 de março de 2008.


Prof^a. Dr^a. Luciane Soares de Lima (Presidente)


Prof^a. Dr^a. Selma Sousa Bruno


Prof. Dr. Murilo Carlos Amorim de Britto

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Amaro Henrique Pessoa Lins

VICE-REITOR

Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. José Thadeu Pinheiro

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

DIRETOR SUPERINTENDENTE

Prof. George da Silva Telles

DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA

Prof^a. Jocelene Madruga

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
MEDICINA INTERNA**

COORDENADOR

Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

VICE-COORDENADORA

Prof^a. Ana Lúcia Coutinho Domingues

CORPO DOCENTE

Prof^a. Ana Lúcia Coutinho Domingues

Prof^a. Ângela Luiza Pinto Duarte

Prof. Antônio Roberto Leite Campelo

Prof^a. Armêle de Fátima Dornelas de Andrade

Prof. Brivaldo Markman Filho

Prof. Edgar Guimarães Victor

Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Prof. Ênio Torreão Soares Castellar

Prof. Fernando Tarcísio Miranda Cordeiro

Prof^a. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Prof. Hilton de Castro Chaves Jr.

Prof. José Ricardo Barros Pernambuco

Prof. Lurildo Cleano Ribeiro Saraiva

Prof^a. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

Dedicatória

À minha **esposa**, aos meus **pais** e
irmãos, aos meus **familiares**,
aos meus **amigos**,
aos **professores**, aos **pacientes**
e a **todos** que contribuíram
nessa minha jornada.

Agradecimentos

A **DEUS** por esta dádiva maravilhosa que é a vida e pela possibilidade constante de evoluirmos espiritualmente.

À minha esposa, **Adriana e seus familiares**, pelo apoio dado nos momentos de dificuldade, paciência e aceitação, nos momentos em que precisei estar ausente.

Aos **meus irmãos, sobrinhos e sobrinhas**, em especial aos **meus pais, Valdecir e Djanira**, princípio e fundamento de tudo na minha vida.

À **Prof^a. Dr^a. Armêle de Fátima Dornelas de Andrade**, orientadora, que desde o início abraçou o projeto e me permitiu a execução, com observações e orientações pertinentes e preciosas. Obrigado pelo apoio e pela dedicação desde o período da graduação, incentivando-me na docência e na pesquisa científica.

A **Prof^a. Dr^a. Verônica Franco Parreira**, co-orientadora, agradeço pela atenção e observações pertinentes ao tema pesquisado, inclusive pela sua vasta experiência com o uso da pressão positiva não-invasiva.

Ao **Prof. Dr. Edmundo Lopes**, Coordenador do Programa de Mestrado, pela atenção e empenho durante todo o mestrado, tentando simplificar e solucionar nossas dificuldades.

Aos **Professores das Disciplinas do Mestrado**, os quais contribuíram com o ensino e com as orientações valiosas para a conclusão deste trabalho. Em especial a **Prof^a. Zulma Maria de Medeiros**, minha eterna gratidão pela atenção e admiração não só pelos conteúdos de sala, mas pelo aprendizado e exemplo de vida. **Prof^a. Gisélia Alves**, minha admiração e agradecimento pelos estímulos dados em sala, sempre em busca do saber.

Aos **Colegas de Mestrado**, com os quais tive a honra e a oportunidade de compartilhar as atividades diárias do aprendizado da pós-graduação. Em especial a amiga **Rita de Cássia Ferreira** pelo apoio e valiosas sugestões na Área de Pneumologia.

Às secretárias do Programa do Mestrado, **Andréa** e **Esmeralda**, pela colaboração constante nesses dois anos.

Aos amigos **Thayse Neves**, **André Martins**, **Andréia Lemos** que tanto me têm incentivado e motivado.

Ao colega e amigo **Eduardo Ériko de França**, pela atenção prestada e informações acerca do tema estudado.

À **Prof^a. Patrícia Érika de Melo Marinho**, pelo carinho e atenção, e também por ter partilhado junto conosco em algumas disciplinas do mestrado.

À **Prof^a. Maria da Glória Rodrigues Machado**, pelo incentivo e exemplo de profissionalismo na área da Fisioterapia Respiratória.

Aos funcionários da **Emergência da Policlínica Professor Barros Lima** pelo acolhimento e incentivo durante os experimentos.

A todos que compõem a **ATENDO Home Care**, em especial ao **Dr. Rivanildo de Santana** e à **Dr^a. Edilmar Nery** por ter colocado o serviço a disposição para a realização deste trabalho.

A todos que compõem o **Setor de Imageologia do Real Hospital Português**, em especial a **Maria José Clemente Menezes** pela competência técnica e extrema atenção para comigo e com os pacientes durante a realização das cintilografias e **Dr. Paulo Almeida**, pelos ricos momentos de discussão acerca dos aspectos metodológicos e análise dos exames realizados.

A todos que compõem a **KESA** e **WHITE MARTINS**, por terem fornecido os equipamentos necessários para a realização dos experimentos.

A todos os amigos e colegas da **FIR**, **FAPE**, **PULMOCARDIO** e **FISIOCOR** que colaboraram durante a fase de aulas no mestrado.

Enfim, aos **pacientes**, sem os quais não seria possível o presente estudo, contribuindo, assim, para a busca de novos conhecimentos na Área de Saúde.

Resumo da Dissertação

Fundamento: A asma é uma doença inflamatória crônica multifatorial, caracterizada pela obstrução ao fluxo aéreo e hiperreatividade das vias aéreas. A inaloterapia é a primeira opção na tentativa de reverter o broncoespasmo apresentado pelos pacientes e a ventilação não-invasiva (VNI) por pressão positiva tem sido utilizada em associação às nebulizações, porém poucos e controversos são os dados disponíveis na literatura acerca desta associação na crise de asma. **Objetivos:** Analisar a eficácia da inalação e da VNI durante as crises de asma, bem como o nível de evidência científica atingido com o uso destes recursos; e avaliar o efeito da nebulização associada à VNI durante a crise de asma na deposição do radioaerossol e nos parâmetros cardiopulmonares; correlacionar os dados da função pulmonar com o índice de deposição pulmonar (IDP), índice de penetração do radioaerossol (IPR) e o clareamento pulmonar (CP). **Métodos:** Para a realização da revisão do tema foram utilizados artigos publicados em periódicos científicos através da base de dados Lilacs e Pubmed. Posteriormente, foram estudados 21 pacientes asmáticos de ambos os sexos, idade média de $46,71 \pm 9,83$ anos e atendidos na emergência de um serviço público na cidade de Recife. Após randomização, os pacientes foram distribuídos em dois grupos: grupo controle que recebeu apenas nebulização (NEB - 11 pacientes) e grupo experimental, no qual foi associado à nebulização com a VNI (VNI + NEB - 10 pacientes). Foram mensurados os parâmetros cardiopulmonares (frequência respiratória - FR; saturação periférica de oxigênio - SpO_2 ; volume corrente - VC; volume minuto - VM; frequência cardíaca - FC; pressão arterial sistólica - PAS e pressão arterial diastólica - PAD), prova de função pulmonar e através de cintilografia pulmonar verificou-se o IDR, o IPR e o CP. **Resultados:** No artigo de revisão foram discutidas as formas de inalação e sua eficácia no tratamento da asma, além do uso da VNI associada às nebulizações durante as exacerbações da asma e os níveis de evidências científicas reportados na literatura em relação a esses dois recursos. Com relação ao artigo original, foram observados redução da FR ($p=0.00$) e do VM ($p=0.01$), além do aumento do VC ($p=0.01$) no grupo VNI + NEB quando comparado ao grupo NEB. Similarmente o grupo VNI + NEB apresentou ganhos percentuais no VEF1 de 24.05 ± 7.86 ($p=0.00$), na CVF de 20.67 ± 8.88 ($p=0.00$), no PFE de 27.26 ± 11.14 ($p=0.00$) e na CI de 32.82 ± 17.55 ($p=0.01$). Não foi evidenciada diferenças com relação ao IDR e IPR entre os grupos, mas houve variação intragrupo com relação ao IDR. Ainda, houve correlação positiva do IPR com alguns dados espirométricos, sendo observada maior deposição pulmonar na região central em ambos os grupos. O tempo de CP foi de 34 min no grupo VNI + NEB e de 39 min para o grupo. **Conclusão:** A terapia inalatória mostra-se eficaz no tratamento das exacerbações da asma, mas a associação das nebulizações à VNI ainda necessita de maiores esclarecimentos devido aos poucos estudos relatados na literatura. Foi demonstrado que apesar da redução na deposição pulmonar, o principal efeito da associação da nebulização à VNI é a broncodilatação mecânica, devido ao uso da pressão positiva aplicada diretamente nas vias aéreas obstruídas.

Palavras-chave: Terapia inalatória, nebulizadores, aerossóis, ventilação não-invasiva, exacerbações da asma, cintilografia pulmonar e deposição do radioaerossol.

Dissertation Abstract

Background: Asthma is a multifactorial and chronic disease, characterized by airflow obstruction and airways hyperresponsiveness. Inhalation therapy is the first option to revert the bronchospasm presented by patients and noninvasive ventilation (NV) through positive pressure have been used coupling to nebulizations, but there are few and controversial data available in the literature about NV in asthma crisis. **Objectives:** Analyze inhalation and NV efficacy during asthma crisis, as well scientific evidence levels reached by using these resources; and assess the effects of coupling nebulization to NV during asthma exacerbations on radioaerosol pulmonary deposition and cardiopulmonary parameters; correlate pulmonary function with radioaerosol deposition index (RDI), radioaerosol penetration index (RPI) and pulmonary clearance (PC). **Methods:** The review included articles published in scientific periodicals and technical books gathered through data from Medline, Lilacs and PubMed. After, were studied 21 asthmatic patients from both sexes, mean age of 46.71 ± 9.83 years and treated at a public emergency service in Recife. Patients were randomized into two groups: control group to receive nebulization (NEB - 11 patients) and experimental group, coupling nebulization to NV (NEB + NV, 10 patients). We measured cardiopulmonary parameters (breathing rate – BR; peripheral oxygen saturation – SpO₂; tidal volume – TV; minute ventilation – MV; heart beating – RB; systolic blood pressure – SBP and diastolic blood pressure – DBP), pulmonary function test and through pulmonary scintigraphy were measured RDI, RPI and PC. **Results:** In the article reviews we discussed about the types of inhalers and their efficacy treating asthma, apart the NV coupling to nebulizations during asthma exacerbations. Regarding to the original article, we observed a reduction in RB ($p=0.00$) and MV ($p=0.01$), as well as a rise in TV ($p=0.01$) in the VNI + NEB group when compared to NEB group. Similarly NV group presented percentage gains in the VEF1 of 24.05 ± 7.86 ($p=0.00$), in the FVC of 20.67 ± 8.88 ($p=0.00$), in the PEF of 27.26 ± 11.14 ($p=0.00$) and in the IC of 32.82 ± 17.55 ($p=0.01$). None difference was found regarding RDI and RPI between groups, but we found intra-group variation to ID. Thus, negative correlations were presented by some spirometric data and a higher pulmonary deposition in central region for both groups. PC was observed after 34 min to VNI + NEB group and 39 min to NEB group. **Conclusão:** Inhalation therapy seems to be efficient to treat asthma exacerbations, but coupling nebulizations to NV still needs further more information due to the few studies published in the literature. We demonstrated that despite pulmonary deposition reduction, the main effect of coupling nebulization to NV is the mechanical bronchodilation due to positive pressure directly applied to the obstructed airways.

Keywords: Inhalation therapy, nebulizers, aerosols, noninvasive ventilation, asthma exacerbations, pulmonary scintigraphy and radioaerosol deposition.

Lista de Figuras

Artigo Original

- Figura 1** Padrão de deposição heterogêneo observado nas imagens cintilográficas dos pacientes asmáticos com predomínio da deposição do radioaerossol nas regiões centrais em um paciente do grupo NEB (A) e outro do grupo VNI + NEB (B)..... 82
- Figura 2** Deposição pulmonar do radioaerossol (número de contagens) em função do tempo de clareamento pulmonar (min) de ambos os grupos de asmáticos atendidos no setor de emergência. Losangos preto, representa o grupo VNI + NEB e quadrados cinza, representa o grupo NEB..... 83
- Figura 3** Imagens obtidas durante o clareamento pulmonar de pacientes asmáticos, cuja classificação da crise foi severa (A) e moderada (B)..... 84

Lista de Tabelas

Artigo Original

Tabela 1	Características antropométricas e cardiopulmonares obtidas na admissão dos pacientes asmáticos, randomicamente distribuídos no grupo controle (NEB) e no grupo experimental (VNI + NEB).....	77
Tabela 2	Medidas dos parâmetros ventilatórios obtidos antes e depois do experimento em ambos os grupos controle (NEB) e experimental (VNI + NEB).....	78
Tabela 3	Ganhos percentuais alcançados na prova de função pulmonar e capacidade inspiratória em ambos os grupos de asmáticos atendidos na emergência.....	79
Tabela 4	Índice de deposição do radioaerossol nos gradientes vertical e horizontal para cada região pulmonar em ambos os grupos de pacientes atendidos na emergência durante a crise de asma.....	80
Tabela 5	Correlações entre o índice de penetração do radioaerossol e os parâmetros da função pulmonar obtidas nos dois grupos de asmáticos.....	81

Lista de Abreviaturas

BIPAP	<i>“bilevel positive airway pressure”</i>
CI	capacidade inspiratória
CP	clareamento pulmonar
CPAP	<i>“continuous positive airway pressure”</i>
CRF	capacidade residual funcional
CVF	capacidade vital forçada
DPI	<i>“dry-powder inhaler”</i>
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crônica
EPAP	<i>“expiratory positive airway pressure”</i>
EPC	edema pulmonar cardiogênico
FEF _{25-75%}	fluxo expiratório forçado entre 25-75%
FI	fluxo inspiratório
FR	frequência respiratória
IDP	índice de deposição pulmonar
IMC	índice de massa corporal
IPAP	<i>“inspiratory positive airway pressure”</i>
IPPB	<i>“intermittent positive pressure breathing”</i>
IPR	índice de penetração do radioaerossol
IRA	insuficiência respiratória aguda
IRC	insuficiência respiratória crônica
MDI	<i>“metered-dose inhaler”</i>

NBJ	nebulizador de jato
NBU	nebulizador ultrassônico
$\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$	índice de oxigenação
PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
PEEP	<i>“positive end-expiratory pressure”</i>
PEEPi	<i>“intrinsic positive end-expiratory pressure”</i>
PAV	<i>“proportional airway ventilation”</i>
PFE	pico de fluxo expiratório
PSV	<i>“pressure support ventilation”</i>
ROI	<i>“region of interest”</i>
SaO_2	saturação arterial de oxigênio
SpO_2	saturação periférica de oxigênio
T 1/2	tempo de meia vida
VC	volume corrente
VEF_1	volume expiratório forçado no primeiro segundo
VM	volume minuto
VNI	ventilação não-invasiva
VR	volume residual
$^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$	ácido dietilnotriaminopentaacético marcado com Tecnésio

Sumário

Apresentação.....	17
Referências Bibliográficas.....	20
 Artigo de Revisão – Evidências científicas do uso da inaloterpia e da ventilação não-invasiva por pressão positiva nas exacerbações da asma.....	22
Resumo.....	23
Abstract.....	24
Introdução.....	25
Metodologia.....	27
Inaloterapia na asma.....	27
Nebulizadores	29
Estudos comparativos entre os nebulizadores e nebulímetros.....	31
Aspectos técnicos relacionados ao uso da VNI.....	33
Indicações e contra-indicações da VNI.....	35
Benefícios da VNI na insuficiência respiratória aguda.....	36
Associação da nebulização à VNI nas exacerbações da asma.....	38
Considerações finais.....	41
Referências bibliográficas.....	42
 Artigo original - Análise dos efeitos da associação da nebulização à ventilação não-invasiva na deposição do radioaerossol através de cintilografia pulmonar durante as exacerbações agudas da asma.....	52
Resumo.....	53
Abstract.....	54
Introdução.....	55
Métodos.....	57
<i>Amostra estudada.....</i>	<i>57</i>
<i>Critérios de inclusão.....</i>	<i>57</i>

<i>Crêterios de exclusão.....</i>	58
<i>Protocolo.....</i>	58
<i>Análise estatística.....</i>	60
Resultados.....	60
<i>Parâmetros cardiopulmonares.....</i>	61
<i>Prova de função pulmonar e capacidade inspiratória.....</i>	61
<i>Volume corrente e fluxo inspiratório durante a inalação.....</i>	61
<i>Índice de deposição do radioaerossol.....</i>	61
<i>Índice de penetração do radioaerossol.....</i>	62
<i>Clareamento pulmonar.....</i>	62
Discussão.....	63
Agradecimentos.....	71
Referências Bibliográficas.....	72
Lista de tabelas e figuras.....	77
Legenda das tabelas.....	85
Legenda das figuras.....	86
 Original article – Analising the effects of coupling nebulization to noninvasive ventilation through pulmonary scintigraphy on the radioaerossol deposition during acute asthma exarcebations.....	87
Abstract.....	88
Introduction.....	89
Methods.....	91
<i>Studied sample.....</i>	91
<i>Inclusion criteria.....</i>	91
<i>Exclusion criteria.....</i>	92
<i>Protocol.....</i>	92
<i>Statistical analysis.....</i>	93
Results.....	94
<i>Cardiopulmonary parameters.....</i>	94
<i>Pulmonary function test and inspiratory capacity.....</i>	94
<i>Tidal volume and inspiratory flow during inhalation.....</i>	95
<i>Radioaerosol pulmonary index.....</i>	95

<i>Radioaerosol penetration index</i>	95
Discussion.....	96
Acknowledgements.....	104
References.....	105
Tables and figures.....	110
Legends of tables	118
Legends of figures.....	119
Apêndices	120
Anexos	132

Apresentação

A presente pesquisa tem por tema a abordagem dos recursos utilizados durante as exacerbações da asma nos serviços de emergência, cuja persistência e gravidade da crise em determinadas circunstâncias pode ocasionar o surgimento da insuficiência respiratória aguda (IRA).

A asma apresenta altas cifras de prevalência tanto nos países desenvolvidos como naqueles em desenvolvimento¹. No Brasil, esta prevalência tem aumentado em algumas regiões do país nas crianças e adultos, favorecendo ao maior número de hospitalizações e conseqüentes gastos por parte do Sistema Único de Saúde (SUS)². Entretanto, a taxa de prevalência da doença na cidade do Recife é considerada a segunda mais alta do Brasil, apesar de inquéritos realizados nos períodos de 1994-95 e 2002 não terem evidenciado aumento desta prevalência em escolares. Esta redução na prevalência poderia ser justificada devido ao aumento na proporção de alunos de escolas públicas, concentrando um maior número de indivíduos de baixa renda³.

Durante as crises, ocorre aumento da resistência ao fluxo aéreo e hiperreatividade das vias aéreas, ocasionando aumento do trabalho respiratório e piora das trocas gasosas^{1,4,5}. Atualmente o primeiro recurso utilizado no tratamento dos pacientes asmáticos atendidos nas emergências tem sido a inalação dos agonistas β_2 -adrenérgicos, cujo efeito é rápido e bastante eficaz⁶⁻¹⁰. Além disso, nos pacientes que evoluem com piora da dispnéia, os profissionais de saúde têm utilizado a inalação associada à VNI, tendo alguns estudos evidenciado redução da carga imposta à musculatura respiratória e melhora de alguns parâmetros mensurados através da prova de

função pulmonar, tais como: o pico de fluxo expiratório (PFE), a capacidade vital forçada (CVF) e o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1)¹¹⁻¹⁶.

Apesar da melhora clínica apresentada pelos pacientes, esses resultados ainda são escassos e devido às diferentes metodologias aplicadas nos estudos, são considerados controversos, principalmente no que concerne na análise da deposição de radioaerossois em asmáticos e a padronização deste recurso associado à nebulização. Com o objetivo de analisar os efeitos da associação da nebulização à VNI através de cintilografia pulmonar em pacientes asmáticos, foi realizada uma revisão da literatura sobre o tema e, posteriormente, estudou-se um grupo de adultos asmáticos atendidos num serviço público de emergência da cidade de Recife durante a exacerbação da asma. Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e, para participação no estudo, os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, além de terem sido obtidas as cartas de anuência da Emergência da Policlínica Barros Lima, do Real Nuclear e da ATENDO Home Care (apêndices 1-7). Com isso, o desenvolvimento dessa pesquisa resultou em dois artigos: um primeiro artigo, de revisão, intitulado “Eficácia da inaloterapia com VNI nas exacerbações da asma: Revisão de Literatura”, o qual teve o objetivo de apresentar a importância da inaloterapia na asma, destacando os tipos de inaladores utilizados e sua efetividade no tratamento da asma, os aspectos técnicos pertinentes ao sucesso da VNI na IRA, as modalidades ventilatórias usadas nos estudos publicados na literatura e a associação das nebulizações à VNI durante a crise de asma. Finalizando, foram discutidos os níveis de evidências científicas com as respectivas recomendações quanto ao uso desses recursos no tratamento da asma.

O segundo artigo, original, intitulado “Análise dos efeitos da associação da nebulização à ventilação não-invasiva na deposição do radioaerosol através de cintilografia pulmonar durante as exacerbações agudas da asma”, consistiu em um estudo prospectivo, controlado e randomizado que teve como objetivos específicos: avaliar os efeitos da nebulização associada à VNI durante a crise de asma na deposição pulmonar do radioaerosol e dessa associação nos parâmetros cardiopulmonares, correlacionando os dados da função pulmonar com o índice de deposição pulmonar (IDP), índice de penetração do radioaerosol (IPR) e o clareamento pulmonar (CP). Além disso, também foram anexadas as normas para publicação de ambos os artigos nas respectivas revistas selecionadas (Anexos 1 e 2).

Referências Bibliográficas

1. RODRIGO, G. J.; RODRIGO, C.; HALL, J. B. Acute asthma in adults: a review. **Chest**, Montevideo, v. 125, n. 3, p. 1081-1102, 2004.
2. ASHER, M.I. et al. The International Study of Asthma in Childhood (ISSAC) Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). **European Respiratory Journal**, München, v. 12, n. 2, p. 315-335, 1998.
3. BRITTO, M. C. A. et al. Asma em escolares de Recife – comparação de prevalências: 1994-95 e 2002. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 50, n. 5, p.391-400, 2004.
4. ZAMBONI, M. M. et al. IV Diretrizes Brasileiras para o manejo da asma. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 32, Supl. 7, p. S447-S74, 2006.
5. McFADDEN, E. R. Acute severe asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, Cleveland, v. 168, n. 7, p. 740-759, 2003.
6. ROY, S.R; MILGROM, H. Management of the acute exacerbation of asthma. **Journal of Asthma**, Denver, v.40, n.6, p.593-604, 2003.
7. 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**, Hamilton, v. 127, n. 1, p. 335-371, 2005.
8. ANDERSON, P.J. History of aerosol therapy: liquid nebulization to MDIs to DPIs. **Respiratory Care**, Arkansas, v. 50, n. 9, p. 1139-1149, 2005.

9. RAU, J.L. The inhalation of drugs: advantages and problems. **Respiratory Care**, Georgia, v. 50, n. 3, p. 367-382, 2005.
10. HANANIA, N.A. et al. The role of intrinsic efficacy in determining response to a β_2 -agonist in acute severe asthma. **Respiratory Medicine**, v. 101, n. 5, p. 1007-1014, 2007.
11. POLLACK, C.V.; FLEISCH, K.B.; DOWSEY, K. Treatment of acute bronchospasm with β -adrenergic agonist aerosols delivered by a nasal bilevel positive airway pressure circuit. **Annals of Emergency Medicine**, Phoenix, v. 26, n. 5, p. 552-557, 1995.
12. SOROKSKY, A.; STAV, D.; SHPIRER, I. A pilot prospective, randomized, placebo-controlled trial of bilevel positive airway pressure in acute asthmatic attack. **Chest**, Tel Aviv, v. 123, n. 4, p. 1018-1025, 2003.
13. THILL, P.J. et al. Noninvasive positive pressure ventilation in children with lower airway obstruction. **Pediatric Critical Care Medicine**, Minneapolis/St. Paul, v. 5, n. 4, p. 337-342, 2004.
14. CARROLL, C.L.; SCHRAMM, C.M. Noninvasive positive pressure ventilation for the treatment of status asthmaticus in children. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, Connecticut, v. 96, n. 3, p.454-459, 2006.
15. BEERS, S.L. et al. Bilevel positive airway pressure in the treatment of status asthmaticus in pediatrics. **The American Journal of Emergency Medicine**, Dallas, v. 25, n. 1, p. 6-9, 2007.
16. SOMA, T. et al. A prospective and randomized study for improvement of acute asthma by non-invasive positive pressure ventilation (NPPV). **Inter Med**, Tokyo, v.47, p.493-501, 2008.

Artigo de Revisão

Eficácia da inaloterapia com VNI nas exacerbações da asma:

Revisão de Liteatura

Efficacy of inhalation therapy with noninvasive ventilation during asthma exacerbations: Review of the literature

Título resumido: Inaloterapia e ventilação não-invasiva nas agudizações da asma: Revisão de Literatura

Valdecir Castor Galindo Filho⁽¹⁾, Verônica Franco Parreria⁽²⁾ Armèle de Fátima Dornelas de Andrade⁽³⁾

¹Mestrando em Ciências da Saúde, Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco e Docente da Faculdade Integrada do Recife - FIR

²Professor Associado do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Minas Gerais.

³Professor Associado do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco,

Endereço para correspondência: Profa. Dra. Armèle Dornelas de Andrade, Depto. de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco, Av. Prof. Moraes do Rego, S/N, Cidade Universitária, Recife, PE – Brasil, email: armele@pesquisador.cnpq.br

Palavras-chave: Terapia inalatória, nebulizadores, aerossóis, ventilação não-invasiva e exacerbações da asma.

Keywords: Inhalation therapy, nebulizers, aerosols, noninvasive ventilation and asthma exacerbations.

* Artigo de Revisão a ser submetido para publicação e formatado de acordo com as normas da Revista Brasileira de Fisioterapia.

RESUMO

A inaloterapia tem sido usada no tratamento das exacerbações da asma nos setores de emergência, principalmente através do uso dos nebulizadores de jato (NBJ) que parecem favorecer alívio rápido dos sintomas e redução dos efeitos sistêmicos quando comparado a outros tipos de os inaladores. Outro recurso terapêutico utilizado é a ventilação não-invasiva (VNI) por pressão positiva, porém são poucos e controversos os estudos reportados na literatura quanto ao uso da VNI durante a crise de asma. O objetivo deste artigo de revisão foi abordar a eficácia da inalação e da VNI durante as crises de asma, bem como os níveis de evidências científicas atingido com o uso desses recursos. Foram utilizados artigos publicados em periódicos científicos das bases de dados Medline, Lilacs e PubMed nos últimos 20 anos. Abordou-se a importância da inaloterapia na asma, destacando os tipos de inaladores utilizados e sua efetividade no tratamento da crise de asma, os aspectos técnicos inerentes ao sucesso da VNI na insuficiência respiratória aguda (IRA), as modalidades ventilatórias utilizadas nos vários estudos realizados e a associação da nebulização à VNI durante a crise de asma. Além disso, são abordados os níveis de evidências científicas e a recomendação quanto ao uso desses recursos na crise de asma aguda. As nebulizações realizadas nos setores de emergência apresentaram forte nível de recomendação, mas o uso da VNI nas crises de asma ainda necessita de maiores esclarecimentos e devido aos poucos trabalhos publicados alcançou recomendação moderada.

ABSTRACT

Inhalation therapy have been used to treat asthma exacerbations at the emergency department, mainly through jet nebulizers (JN) that propitiate rapid symptoms relief and systemic effects reduction when compared to the others inhaler devices. Another therapeutic feature used is noninvasive ventilation (NV) through positive pressure, however there are few and controversial studies reported in the literature regarding the use of NV during asthma attacks. The aim of this present literature review was to address inhalation and NV efficacy during asthma attacks and levels of scientific evidences reached by these resources. The review included articles published in scientific periodicals and technical books gathered through dada from Medline, Lilacs and PubMed in the last 20 years. We addressed inhalation therapy importance in asthma, highlighting the types of inhalers and its effectiveness treating asthma crisis, technical aspects inherent to NV success in respiratory failure, ventilatory modalities used in several studies performed and coupling nebulization to NV during asthma crisis. Furthemore, we analyzed levels of scientific evidences and recommendation regarding to the use of these resources during asthma exacerbations. The nebulizatioes carried out at the emergency sectors showed strong level of recommendation, but the use of the NIV during asthma exacerbations need further more information and due to the few published studies reached a moderate recommendation.

INTRODUÇÃO

A asma é uma síndrome caracterizada pela inflamação crônica das vias aéreas ocasionando o remodelamento das estruturas do trato respiratório através das alterações na musculatura lisa dos brônquios e da deposição de proteínas na matriz celular. Esse processo inflamatório envolve mastócitos, linfócitos, eosinófilos, macrófagos e neutrófilos, além de elementos mesenquimais como fibroblastos, células endoteliais e musculares^{1,2}.

As alterações estruturais nas vias aéreas dos asmáticos foram evidenciadas a partir da observação da queda da função pulmonar, a qual apresenta-se de forma irreversível ao longo do tempo. Estudos recentes observaram diferentes modificações nas paredes das vias aéreas de asmáticos atópicos e não-atópicos, além de correlação entre a intensidade do processo inflamatório e a gravidade da doença, mesmo na vigência do uso de corticóides^{3,4}.

Do ponto de vista epidemiológico, a asma é considerada uma das doenças pulmonares mais comuns nos países desenvolvidos e subdesenvolvidos, tendo nos últimos anos aumentado sua prevalência em todo o mundo⁵. Diferentemente de outras regiões do país, a cidade do Recife apresentou queda na prevalência da asma em escolares nos inquéritos realizados nos períodos de 1994-95 e 2002⁶. De acordo com as IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma, no Brasil tem aumentado o número de internações devido as agudizações desta doença, sendo a quarta causa de hospitalização pelo Sistema Único de Saúde e a terceira que acomete crianças e adultos jovens⁷.

Os pacientes asmáticos apresentam alto risco de desenvolverem exacerbações, as quais se caracterizam por aumento progressivo da dispnéia, tosse, sibilância, opressão torácica e redução expressiva do fluxo expiratório, que poderá ser quantificado de forma

simples através da mensuração do pico de fluxo expiratório (PFE) e o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1)⁸. Caso o processo obstrutivo não seja revertido, poderá ocasionar insuficiência respiratória aguda (IRA), denotando significativo aumento no trabalho respiratório, ineficácia no intercâmbio gasoso e exaustão da musculatura respiratória⁹. Além disso, ocorrerá hiperinsuflação dinâmica, o que dificulta a desinsuflação pulmonar e promove aprisionamento aéreo com aumento da capacidade residual funcional (CRF) e do volume residual (VR), favorecendo o aumento da pressão positiva expiratória final nas unidades alveolares - PEEP (*positive end-expiratory pressure*), designada de PEEP-intrínseca (PEEPi)¹⁰.

A severidade na agudização da asma determinará o tratamento, cujo principal objetivo é a manutenção adequada da saturação arterial de oxigênio (SaO_2) através da administração de oxigênio suplementar, do alívio da obstrução ao fluxo aéreo com o emprego de broncodilatadores de ação rápida (drogas agonistas e anticolinérgicas), do uso de heliox na nebulização, da redução do processo inflamatório das vias aéreas e da prevenção de novas intercorrências com a administração precoce dos corticóides sistêmicos^{7,8,11}.

A via inalatória é preferencialmente utilizada para administração de fármacos na reversão da obstrução brônquica nos pacientes atendidos nos serviços de emergência hospitalares¹². Aliado a isso, a ventilação não-invasiva (VNI) tem sido utilizada como terapia coadjuvante no tratamento clínico de vários tipos de IRA, demonstrando efetividade em condições patológicas como o edema pulmonar cardiogênico (EPC) e nas exacerbações da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)¹³⁻¹⁸.

No que se refere ao tratamento da asma, são escassos e controversos os estudos envolvendo a VNI nas exacerbações da asma. Alguns autores têm demonstrado redução

do desconforto respiratório, melhora das trocas gasosas e reversão do padrão de obstrução, evidenciado por melhora significativa no VEF1 e PFE¹⁹⁻²⁶.

Este artigo de revisão teve por objetivo analisar dados disponíveis na literatura acerca da eficácia da inalação e da VNI durante as crises de asma, além de analisar os níveis de evidências científicas alcançados com o uso desses recursos terapêuticos.

METODOLOGIA

Foram consultadas as bases de dados Medline, Lilacs e PubMed nos últimos 20 anos; e a partir desses, novos artigos foram consultados. Foram utilizadas todas as combinações entre as seguintes palavras-chave para busca dos artigos de interesse: terapia inalatória, nebulizadores, aerossóis, ventilação não-invasiva e exacerbações da asma. Utilizamos também, os mesmos unitermos correspondentes na língua inglesa: inhalation therapy, nebulizers, aerosols, noninvasive ventilation e asthma exacerbations.

Foram analisados os artigos que atendiam aos seguintes critérios: fossem enquadrados dentro dos objetivos desta revisão; estivessem escritos em língua portuguesa ou inglesa e estivessem disponíveis em formato impresso ou em arquivo computadorizado.

INALOTERAPIA NA ASMA

O uso de medicamentos em forma de aerossol no tratamento das infecções do sistema respiratório tem uma longa história na medicina, sendo considerada uma das mais antigas formas terapêuticas de liberação de drogas diretamente no trato respiratório²⁷.

De acordo com relatos históricos encontrados na literatura, o emprego da inaloterapia na asma surgiu em torno de 2000 d.C., a partir da tradicional Medicina Ayurvédica indiana através do uso de ervas anticolinérgicas para inalação²⁷. No Egito, utilizava-se a inalação de vapores provenientes de ervas com propriedades anticolinérgicas, mas um dos pioneiros no emprego terapêutico da inalação dispondo de dispositivos rústicos foi Hipócrates²⁸. A inalação da fumaça emanada de ervas era uma prática constante, incluindo o uso de outras substâncias como *datura*, *lobelia* e *belladonna* adicionada ao bálsamo, resinas e arsênicos. Ainda no século XIX, essa prática retornou com o uso de cigarros, contendo folhas de *Datura stramonium* com efeitos atropínicos^{27,28}.

O marco da terapia inalatória deu-se através do uso da norepinefrina inalada produzida pelo nebulizador DeVilbiss no.40²⁹. Na década de 1950, surgiu o nebulizador de Wright e, na década seguinte, os nebulizadores ultrassônicos (NBU), cuja eficácia é ainda amplamente questionada²⁷.

Com o desenvolvimento tecnológico, surgiram os nebulímetros dosimetrados - MDI (*metered-dose inhaler*)³⁰. Apesar de sua praticidade, esses aparelhos apresentam algumas limitações, como a dificuldade em coordenar o momento do disparo do spray com o início da inspiração. Na tentativa de minimizar esta incoordenação e a deposição do fármaco na orofaringe foram desenvolvidos os espaçadores e as câmaras para uso em associação aos MDIs²⁷. Posteriormente, surgiram os nebulímetros liofilizados ou de pó seco – DPI (*dry-powder inhaler*), porém era necessária a geração de um fluxo inspiratório (FI) na ordem de 50 l/min. Além disso, foram fabricadas as válvulas inspiratórias unidirecionais de maneira que o aerossol fosse liberado apenas quando o

paciente inalasse, permitindo assim diminuída deposição das partículas na orofaringe^{27,31}.

Desta forma, o uso da via inalatória para administração de fármacos propicia efeitos quase imediatos, devido à atuação da droga diretamente no sítio de ação, sendo por isto preconizada nas exacerbações da asma. Deve-se considerar também como vantagem a redução dos efeitos colaterais quando comparada a administração oral das drogas, minimizando prováveis repercussões sistêmicas, e podendo também alterar a reologia do muco através da hidratação das secreções ressecadas^{28,29,32}.

Dulfano e Glass³³ avaliaram os efeitos da terbutalina na função pulmonar de indivíduos asmáticos e verificaram significativa melhora do VEF1 através da via inalatória com doses mais baixas da droga, quando comparada às vias subcutânea e oral. Em outro estudo, Grimwood et al.³⁴ analisaram preparações de albuterol aplicadas através do nebulizador de jato (NBj), DPI e pela via oral. Observaram melhora significativa no PFE quando a droga foi administrada pela via inalatória ao invés da oral.

NEBULIZADORES

Dentre os dispositivos utilizados para inalação de drogas agonistas β_2 -adrenérgicos, durante a crise de asma, os nebulizadores têm sido preconizados e demonstram melhora da função pulmonar³⁵. Entretanto, alguns fatores podem influenciar na deposição das partículas, tais como: o tamanho das partículas, os mecanismos físicos (impactação, sedimentação e difusão browniana), a anatomia do trato respiratório, o padrão ventilatório usado durante a inalação e a interface paciente-nebulizador (máscara ou boquilha)³².

Além disso, outras condições podem afetar diretamente o desempenho dos nebulizadores como: titulação do fluxo de gás, volume da solução, volume morto, condições ambientais, temperatura da solução, tempo de nebulização, *design* dos aparelhos e tempo de vida útil dos nebulizadores^{32,36-38}.

Na prática clínica, dois tipos de nebulizadores são rotineiramente utilizados: o NBJ e o NBU, cuja diferença entre eles é feita através do princípio biofísico capaz de gerar o aerossol^{28,39}. No NBJ o princípio biofísico responsável pela produção da névoa é o efeito Bernoulli, no qual ocorre a passagem do gás através de um orifício estreito, favorecendo uma queda da pressão e um aumento na velocidade do gás que suga o líquido pelo orifício do capilar, quebrando em partículas que serão inaladas pelo paciente^{12,36}.

Com o desenvolvimento tecnológico, os NBJs evoluíram quanto ao seu *design* e operação, com o intuito de evitar perda da névoa produzida durante a fase exalatória, melhorando assim o aproveitamento dos fármacos administrados nas afecções respiratórias. Surgiram outras categorias diferentes de NBJs: nebulizadores com débito constante, nebulizadores com ventilação assistida (*open vent*) e nebulizadores dosimetrados²⁸.

Nos nebulizadores de débito constante ocorre liberação contínua do aerossol, durante o ciclo respiratório, ocasionando perda significativa da névoa durante a exalação (aproximadamente 20%) e pelo dispositivo para o meio externo (em torno de 60-70%), ocasionando perda da medicação durante a inalação. Entretanto, tem sido o dispositivo mais utilizado nas enfermarias hospitalares e nas emergências^{28,36}.

O nebulizador com ventilação assistida possui uma válvula inspiratória que favorece o aumento na quantidade de partículas contidas no volume corrente inspirado

pelo paciente de acordo com o fluxo gerado. O aerossol é gerado durante a exalação, mas permanece relativamente contido dentro da câmara de inalação, como no caso do nebulizador Pari LC Plus^{12,28,36}.

Teoricamente, o nebulizador dosimetrado é mais eficaz com ativação e liberação do aerossol durante a inspiração do paciente, pois contém uma válvula com sistema de mola (*spring-loaded*) que interrompe a névoa durante a fase expiratória, no caso das marcas Monaghan Aero-Eclipse, Medicator e Circulaire^{28,36}.

Por outro lado, os NBUs têm como princípio biofísico o efeito piezoelétrico responsável pela formação dos aerossóis, a partir da vibração de um cristal na frequência de 1 a 3 MHz, o qual transmite essa vibração até a superfície do líquido com pulverização desse, originando pequenas partículas^{12,28}.

Atualmente, duas teorias são aceitas para explicar o mecanismo de desintegração e produção do aerossol nos NBUs. A teoria da onda capilar fala a favor da formação da névoa como resultante da produção de ondas capilares sobre a superfície do líquido contido no interior do nebulizador, quebrando-se e originando as partículas respiráveis. Já a teoria da cavitação alternativa aponta a produção do aerossol a partir de choques produzidos pela explosão de bolhas de ar próximo à superfície do líquido. Essas duas teorias foram incorporadas, sendo proposta a formação da névoa proveniente das ondas capilares e impelidas pelas bolhas de ar³⁶.

ESTUDOS COMPARATIVOS ENTRE OS NEBULIZADORES E NEBULÍMETROS

A comparação entre três NBJs e um NBU demonstrou variação considerável na deposição pulmonar do aerossol, comprovando, inclusive, que o NBU apresentou baixa

eficácia quando comparado aos demais, já que depositou apenas 2% das partículas inaladas⁴⁰. Foi possível verificar ainda que a deposição do radioaerosol em indivíduos saudáveis foi maior com o uso do NBJ em comparação ao NBU⁴¹.

Estudo realizado por Rau et al.⁴² comparou *in vitro* três categorias diferentes de nebulizadores, Misty-Neb (nebulizador de débito), Pari LC Plus (ventilação assistida) e Monaghan Aero-Eclipse (dosimetrado) na liberação de albuterol, evidenciou que o nebulizador dosimetrado emitiu maior massa da droga inalada, além de redução da névoa perdida pelo aparelho e durante a exalação do paciente.

De acordo com Amirav et al.⁴³, observou-se maior deposição do radioaerosol em lactentes com obstrução das vias aéreas com o uso da tenda quando comparado ao NBJ. Porém, ambos os modos de inalação demonstraram aumento da SaO₂, redução da frequência respiratória (FR) e correlação negativa entre a não aceitação e a deposição das partículas nas vias aéreas superiores e estômago.

Por outro lado, o MDI pode alcançar efeitos clínicos semelhantes às liberadas pelos nebulizadores, através do aumento no número de *puffs*, demonstrando-se que 5 *puffs* (1.25 mg) de terbutalina tiveram o mesmo efeito no VEF₁ quando comparada a 2.5 mg dessa droga utilizada pelo NBJ⁴⁴. A deposição da mesma dose de albuterol foi praticamente idêntica com o uso do MDI, NBZ e DPI, porém apresentou um aumento significativo no VEF₁ com o uso do MDI⁴⁵. Contudo, outro estudo comparando a liberação de albuterol através do MDI com câmara, do NBJ e do DPI não observou diferença significativa no VEF₁⁴⁶.

Com relação às evidências científicas do uso dos agonistas β 2-adrenérgicos liberados através dos NBJs e MDIs com câmaras em crianças e adultos atendidos nos serviços de emergência, foi demonstrado bom nível de evidência com grau de

recomendação “A”. No entanto, no que tange aos DPIs, os níveis de evidência são baixos e o seu uso não é recomendado durante os episódios de exacerbação da asma, apesar de ensaios clínicos em adultos terem sugerido que esses inaladores tem eficiência semelhante à do NBJ e à dos MDIs com espaçadores ou câmaras³⁹.

Recentemente, a realização de uma revisão sistemática da literatura verificou não haver diferença na eficácia entre os NBJs e MDIs utilizados em adultos e crianças na agudização da asma nas emergências, pois ambos os dispositivos apresentaram equivalência quanto à taxa de admissão, ao tempo de permanência na emergência, além de redução do PFE e VEF₁⁴⁷.

Outra alternativa na abordagem dos pacientes durante a crise de asma tem sido a associação das nebulizações à VNI por pressão positiva, tendo alguns estudos evidenciado melhora dos parâmetros da função pulmonar, aliviando o broncoespasmo e reduzindo o desconforto respiratório. Porém, são poucos e controversos os estudos disponíveis na literatura a cerca da junção destes dois recursos terapêuticos^{19-22,24-26}.

ASPECTOS TÉCNICOS RELACIONADOS AO USO DA VNI

De acordo com o *International Consensus Conference in Intensive Care Medicine*, a VNI corresponde à aplicação de pressão positiva nas vias aéreas de indivíduos sem a necessidade de um tubo endotraqueal⁴⁸. Esse recurso tem sido utilizado para o tratamento de pacientes com IRA ou insuficiência respiratória crônica (IRC), através do uso de diferentes *interfaces*, tais como: máscaras nasais, oronasais, facial total e capacetes^{49,50}. Nos casos de IRA, observa-se melhor adaptação dos pacientes através do uso de máscara oronasal devido ao vazamento do fluxo de ar pela

cavidade oral, sendo as máscaras nasais indicadas para os pacientes com insuficiência IRC⁴⁹.

Dentre outros acessórios disponibilizados para aplicação desse suporte, temos as pressilhas e válvulas exalatórias. Com relação a essas últimas, apesar do maior volume de ar contido no interior da máscara, a reinalação durante o uso deste tipo de interface é semelhante às máscaras oronasais, porém os capacetes podem aumentar a reinalação devido ao elevado espaço-morto e maior complacência de suas paredes^{51,52}.

A VNI pode ser aplicada com sucesso, dispondo-se dos seguintes modos ventilatórios: pressão contínua nas vias aéreas – CPAP (*continuous positive airway pressure*), volume controlado, pressão controlada, ventilação com pressão de suporte – PSV (*pressure suport ventilation*), ventilação assistida proporcional – PAV (*proportional assited ventilation*) e do *bilevel*, também designado de BIPAP ou dois níveis pressóricos (*bilevel positive airway pressure*)^{49,50}.

Entretanto, a maioria dos estudos envolvendo DPOC e EPC utilizaram as modalidades CPAP ou *bilevel*¹³⁻¹⁸. Na CPAP utiliza-se apenas um nível de pressão, a qual é mantida durante todo o ciclo respiratório, objetivando o aumento da CRF, o recrutamento das unidades alveolares colapsadas e pouco ventiladas, a redução do *shunt* intrapulmonar, melhora na oxigenação e redução do trabalho respiratório^{10,49,50}. Recomenda-se um valor mínimo de 10 cmH₂O para garantir os efeitos acima descritos, porém a utilização de $5,3 \pm 2,8$ cmH₂O foi apontado como melhor nível de conforto pelos pacientes asmáticos²¹.

No caso do *bilevel*, é instituído um nível mais elevado de pressão inspiratória (IPAP, *inspiratory positive airway pressure*), objetivando reduzir o trabalho da musculatura inspiratória, diminuindo a carga imposta a estes músculos e a outro nível

menor durante a fase expiratória (EPAP – *expiratory positive airway pressure*), na tentativa de recrutar os alvéolos, revertendo as alterações da relação ventilação/perfusão e também vencendo os níveis de PEEPi ocasionados pelo aprisionamento aéreo nas afecções obstrutivas^{10,25,49,53}. Recomenda-se uma IPAP ajustada de forma a garantir 6-8 ml/kg e FR < 30 ipm, sendo o valor da EPAP inferior ao da PEEPi, sugerindo-se iniciar com 5-6 cmH₂O⁵⁰.

INDICAÇÕES E CONTRA-INDICAÇÕES DA VNI

A VNI está indicada nas exacerbações da DPOC, asma, imunossupressão, pós-transplantes, pneumonia, pós-redução pulmonar, pós-operatório de cirurgias abdominais e torácicas, pós-extubação, como estratégia de desmame da ventilação mecânica e em pacientes terminais⁴⁸⁻⁵⁰. Entretanto, o nível de evidência alcançado em cada uma das indicações é variável, tendo em algumas destas situações clínicas necessidade de mais informações, na tentativa de alcançar maior evidência científica⁵⁰.

A adequada seleção dos pacientes para o uso da VNI é imprescindível, mas esta é uma modalidade de suporte parcial diferentemente da ventilação invasiva^{49,50}. Assim, a utilização da VNI parece ter grande eficácia na correção das trocas gasosas e evita a intubação de pacientes com exacerbação da asma moderada a severa, apesar da ausência de uma melhor definição quanto aos critérios de seleção destes pacientes^{25,49}. Entretanto, os critérios de seleção dos asmáticos seriam semelhantes aqueles apontados na IRA, tais como: sinais e sintomas de desconforto respiratório (dispnéia, FR > 24 ipm, uso da musculatura acessória ou respiração paradoxal) e anormalidades nas trocas gasosas (PaCO₂ > 45 mmHg, pH < 7.35 ou PaO₂ / FiO₂ < 200)⁴⁹.

Por outro lado, a VNI estaria contra-indicada em situações como: rebaixamento do nível de consciência ou agitação psicomotora; dificuldade em manter a permeabilidade da via aérea superior (inclusive com integridade dos mecanismos de deglutição e tosse eficaz); instabilidade hemodinâmica severa (uso de aminas vasoativas); arritmias complexas; distensão abdominal, náuseas ou vômitos (facilidade de broncoaspiração); trauma facial; lesão aguda e/ou sangramento de via aérea; sangramento digestivo alto e infarto agudo do miocárdio. O uso desse tipo de suporte ventilatório ainda é controverso no pós-operatório de cirurgia gástrica e durante o período gestacional^{49,50}.

BENEFÍCIOS DA VNI NA INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA AGUDA

A VNI tem demonstrado cada vez mais sua aplicabilidade clínica no tratamento da IRA, através de evidências satisfatórias quanto à melhora das trocas gasosas, a redução da fadiga muscular respiratória e à necessidade de intubação traqueal^{13-17,23-26,53}. Alguns autores relataram redução da mortalidade e diminuição do tempo de hospitalização em pacientes selecionados com IRA secundária a DPOC, EPC e imunossuprimidos^{49,50,54-58}.

A utilização da CPAP por máscara facial como primeira linha de tratamento nos pacientes com IRA hipercápnica e hipoxêmica, apresentou importante efetividade clínica e melhora hemogasimétrica dentro de um intervalo de 2 horas⁵⁹. Da mesma forma, o uso da VNI com dois níveis pressóricos no tratamento da IRA, foi capaz de reverter o quadro clínico dos pacientes, evitando a intubação e a utilização da ventilação convencional⁶⁰. Além disso, a comparação da VNI com a ventilação convencional na

abordagem de pacientes com IRA, evidenciou melhor eficácia nas trocas gasosas, redução das complicações pulmonares e menor tempo de estadia na UTI¹³.

Uma revisão sistemática da literatura⁶¹ sobre o uso da VNI na IRA, demonstrou que até o momento existem três meta-análises baseadas em estudos prospectivos e randomizados, realizados exclusivamente em pacientes com DPOC agudizada, evidenciando a redução da necessidade de intubação e diminuição da mortalidade hospitalar.

No EPC também tem-se demonstrado êxito do uso da VNI, tendo a aplicação da CPAP alcançado grau de recomendação “A” e sido considerada como terapêutica segura e aconselhada a sua utilização precocemente, mas o modo com dois níveis pressóricos apresenta grau de recomendação “B”⁵⁰. Apesar dos benefícios obtidos no EPC, foi evidenciado aumento da taxa de infarto do miocárdio no grupo que utilizou a VNI com dois níveis de pressão quando comparado ao grupo CPAP¹⁵. Por outro lado, dois ensaios clínicos comparando a CPAP e o BIPAP em pacientes com EPC não constatou diferença intergrupo com relação aos níveis de troponina, ao tempo de estabilização clínica, a taxa de intubação e a mortalidade^{62,63}.

A meta-análise sobre o uso da VNI em emergências no tratamento do EPC constatou redução significativa da mortalidade hospitalar comparada ao tratamento conservador e diminuição da taxa de intubação⁶⁴. Além disso, um estudo randomizado e multicêntrico, verificou redução significativa da FR e melhora das trocas gasosas após 1 hora de aplicação tanto da CPAP quanto do BIPAP, sem diferenças quanto às complicações, o tempo de uso do suporte, o tempo de hospitalizar e a mortalidade no tratamento do EPC⁶⁵.

ASSOCIAÇÃO DA NEBULIZAÇÃO À VNI NAS EXACERBAÇÕES DA ASMA

Pacientes com IRA ou IRC, em uso da VNI, requerem a inalação de broncodilatadores para alívio da obstrução das vias aéreas⁶⁶. Inicialmente, estas drogas foram administradas através do uso da respiração por pressão positiva intermitente – IPPB (*intermittent positive pressure breathing*) nos pacientes asmáticos, mas não foi evidenciado benefícios clínicos, inclusive com piora das trocas gasosas e surgimento de barotrauma. Esses resultados podem ser justificados devido a severidade da doença e os estudos não serem controlados^{67,68}.

Na tentativa de determinar qual a melhor técnica para liberação do aerossol nos pacientes com o auxílio da VNI, têm sido utilizados modelos *in vitro*, como no estudo de Parkes e Bersten²², que utilizaram a CPAP (10 cmH₂O) durante a inalação de broncodilatador num modelo que simula as vias aéreas. Além disso, neste mesmo trabalho, testaram em pacientes asmáticos a inalação do radioaerossol através do NBJ e associada à VNI, tendo sido observada uma redução da deposição no modelo *in vitro* e no estudo clínico, não houve diferença significativa quanto a reversão da obstrução.

Com relação à posição do dispositivo de inalação no circuito de ventilação, observou-se maior percentual da deposição das partículas quando o nebulizador é colocado mais próximo do paciente (entre a válvula de exalação e a conexão da máscara)⁶⁹.

A utilização da CPAP em estudos *in vivo* tem demonstrado efeito broncodilatador na reversão da obstrução brônquica na asma, reduzindo o trabalho da musculatura respiratória e melhorando as trocas gasosas^{20,21}. Desta forma, observou-se que o uso desse suporte após broncoprovocação com metacolina, melhorou o broncoespasmo e aumentou o VEF₁⁷⁰.

No entanto, nem sempre é utilizada simultaneamente a nebulização associada à VNI, mas observou-se correção das alterações hemogasimétricas, diminuição da FR, diminuição da necessidade de sedação nos pacientes e aumento do índice de oxigenação ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) apenas com a VNI (CPAP + PSV) durante as exacerbações da asma²³. Além dos benefícios clínicos acima descritos, também se observou redução do uso da musculatura acessória e da sensação de dispnéia, sem verificar associação com outras comorbidades quando comparou a VNI com o tratamento conservador em uma amostra de crianças com obstrução brônquica⁷¹. Resultados similares também foram encontrados com o uso do BIPAP em crianças asmáticas atendidas na UTI Pediátrica, inclusive com menor ou nenhuma necessidade de sedação dessas crianças⁷².

Soroksky et al²⁵ analisaram os efeitos da VNI durante 4 horas consecutivas no atendimento de asmáticos agudizados, que incluía o uso do BIPAP (IPAP = 8-14cmH₂O e EPAP = 5cmH₂O) comparado com um grupo placebo (IPAP e EPAP = 1cmH₂O). Como resultado, observaram redução da FR, aumento significativo nos parâmetros espirométricos e redução da necessidade de intubação atribuída a broncodilatação farmacológica e mecânica, a qual propiciou melhora da PEEP_i e maior recrutamento das unidades alveolares²⁵. Os efeitos mecânicos advindos do uso da pressão psositiva foram recentemente analisados por Soma et al²⁶ que verificaram melhora da função pulmonar nas exacerbações da asma de intensidade leve a moderada com o uso apenas do BIPAP por um período de 40 minutos. Estes autores chamaram atenção quanto aos níveis de IPAP e EPAP utilizados, pois houve melhora da função pulmonar mesmo com IPAP = 6 cmH₂O e EPAP = 4 cmH₂O.

Com relação à associação da nebulização com a VNI, Pollack et al.²⁴ verificaram melhora das trocas gasosas e aumento significativo do PFE durante a liberação dos

agonistas β 2-adrenérgicos em associação à VNI (IPAP=10cmH₂O e EPAP=5cmH₂O) quando comparado ao grupo que apenas inalou os β 2-adrenérgicos sem a VNI.

Nas bases de dados consultadas nessa revisão, não foi encontrado descrição quanto a análise da deposição de radioaerossóis associados à VNI em pacientes asmáticos. No entanto, estudo realizado com indivíduos saudáveis verificou maior deposição do radioaerossol pulmonar no grupo que utilizou apenas a nebulização em comparação ao grupo que associou à nebulização ao BIPAP, evidenciando altos valores de FI no grupo submetido ao uso da pressão positiva⁷³.

Em pacientes com bronquite crônica não foi evidenciada maior deposição do radioaerossol quando comparada a nebulização associada à RPPI com o grupo que apenas usou a nebulização, sendo esse achado justificado pela maior impactação das partículas nas vias aéreas superiores⁷⁴. Contrariamente, a deposição pulmonar de radioaerossóis associado à VNI em crianças com fibrose cística apresentou um aumento em 30%, sem impactação das partículas nas vias aéreas proximais⁷⁵.

O sucesso obtido com o emprego da VNI no tratamento da DPOC fez com que o seu uso fosse também encorajado no tratamento das exacerbações da asma. Entretanto, poucos são os estudos disponíveis na literatura envolvendo a aplicação da VNI em conjunto com dispositivos de inaloterapia. Apesar do baixo nível de evidência científica, de acordo com o III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica Não-Invasiva com Pressão Positiva, o grau de recomendação da VNI é “B”, podendo ser utilizada em conjunto com o tratamento medicamentoso convencional para o cuidado de pacientes selecionados com exacerbação aguda e grave da asma⁵⁰.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia inalatória tem sido a primeira linha de escolha no tratamento dos pacientes com exacerbação da asma atendidos nos serviços de emergência, devido à resposta rápida obtida com a deposição da droga diretamente no seu sítio de ação, além de minimizar os efeitos colaterais sistêmicos.

A utilização da VNI nas exacerbações da asma apresenta resultados iniciais promissores, ressaltados pela excelente melhora da função pulmonar destes pacientes. No entanto, alguns estudos que associaram esses dois recursos terapêuticos evidenciaram diminuição da deposição, mas melhora significativa do VEF₁ e do PFE. Isso sugere que o real benefício da pressão positiva nos asmáticos ocorre devido à broncodilatação mecânica somada com os efeitos da droga inalada.

Apesar disso, são poucos e controversos os resultados disponíveis na literatura no que concerne ao uso da VNI nas exacerbações da asma, necessitando de mais estudos controlados e randomizados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kumar RK. Understanding airway remodeling in asthma: a basis for improvements in therapy. *Pharmacol Ther* 2001;91:93-04.
2. Panettieri RA, Kotlikoff MI, Gerthoffer W, Hershenson MB, Woodruff PG, Hall IP, Banks-Schiegel S. Airway smooth muscle in bronchial tone, inflammation, and remodeling – Basic knowledge to clinical relevance. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:248-52.
3. Amin K, Lúdviksdóttir D, Janson C, Nettelbladt O, Björnsson E, Roomans GM, Boman G, Sevéus L, Venge P. Inflammation and structural changes in the airway of patients with atopic and nonatopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2295-01.
4. Shaw DE, Berry MA, Hargadon B, McKenna S, Shelley MJ, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord LD. Association between neutrophilic airway inflammation and airflow limitation in adults with asthma. *Chest* 2007;132:1871-75.
5. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998;12:315-35.
6. Britto MCA, Bezerra PGM, Brito RCCM, Rego JC, Burity EF, Alves JGB. Asma em escolares de Recife – comparação de prevalências: 1994-95 e 2002. *Jornal de Pediatria* 2004;50(5):391-400.
7. IV Diretrizes Brasileiras para o manejo da asma. *J Bras Pneumol* 2006;32(Supl 7):S447-S74.

8. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults: a review. *Chest* 2004;125:1081-02.
9. MaFadden ER. Acute severe asthma. *Am J Respir Crit care Med* 2003;168:740-59.
10. Blanch L, Bernabé F, Lucangelo U. Measurement of air trapping, intrinsic positive end-expiratory pressure, and dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients. *Respir Care* 2005;50(1):110-23.
11. Chua F, Lai Dilys. Acute severe asthma: triage, treatment and thereafter. *Curr Anaesth Crit Care* 2007;18:61-8.
12. O'Callaghan C, Barry PW. The science of nebulised drug delivery. *Thorax* 1997;52:31-44.
13. Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bufi M, De Blasi RA, Vinino G, Gasparetto A, Meduri GV. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1998;339(7):429-35.
14. Hess DR. The evidence for noninvasive positive-pressure ventilation in the care of patients in acute respiratory failure: a systematic review of the literature. *Respir Care* 2004;49(7):810-29.
15. Metha S, Jay GD, Woolard RH, Hipona RA, Connolly EM, Cirmini DM, Drinkwine JH, Hill NS. Randomized, prospective trial of bilivel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. *Crit Care Med* 1997;25(4):620-28.

16. Bellone A, Vettorello M, Monari A, Cortellaro F, Coen D. Noninvasive pressure support ventilation vs. continuous positive airway pressure in acute hypercapnic pulmonary edema. *Intens Care Med* 2005;31(6):807-11.
17. Collins SP, Mielniczuk LM, Whittingham HA, Boseley ME, Schramm DR, Storrow AB. The use of noninvasive ventilation in emergency department patients with acute cardiogenic pulmonary edema: a systematic review. *Ann Emerg Med* 2006;48:260-69.
18. Moritz F, Brousse B, Gellée B, Chajara A, L'Her E, Hellot M, Bénichou J. Continuous positive airway pressure versus bi-level noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: a randomized multicenter trial. *Ann Emerg Med* 2007;50:666-75.
19. Beers SL, Abramo TJ, Bracken A, Wiebe RA. Bi-level positive airway pressure in the treatment of status asthmaticus in pediatrics. *Am J Emerg Med* 2007;25:6-9.
20. Martin CH, Lin HC, Huang TJ, et al. Differential effects of nasal continuous positive airway pressure on reversible or fixed upper and lower airway obstruction. *Eur Respir J* 1996;9:952-59.
21. Shivaram U, Donath J, Khan FA et al. Effects of continuous positive airway pressure in acute asthma. *Respiration* 1987;52:157-62.
22. Parkes SN, Bersten AD. Aerosol kinetics and bronchodilator efficacy during continuous positive airway pressure delivered by face mask. *Thorax* 1997;52:171-5.
23. Meduri GU, Cook TR, Turner RE, Cohen M, Leeper KV. Noninvasive positive pressure ventilation in status asthmaticus. *Chest* 1996;110:767-74.

24. Pollack CV, Fleisch KB, Dowsey K. Treatment of acute bronchospasm with β -adrenergic agonist aerosols delivered by a nasal bi-level positive airway pressure circuit. *Ann Emerg Med* 1995;26:552-57.
25. Soroksky A, Stav D, Shpirer I. A pilot prospective, randomized, placebo-controlled trial of bilevel positive airway pressure in acute asthmatic attack. *Chest* 2003;123:1018-25.
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). *Inter Med* 2008;47:493-501.
27. Anderson PJ. History of aerosol therapy: liquid nebulization to MDIs to DPIs. *Respir Care* 2005;50(9):1139-49.
28. Rau JL. The inhalation of drugs: advantages and problems. *Respir Care* 2005;50(3):367-82.
29. Muers MF. Overview of nebuliser treatment. *Thorax* 1997;52 (Suppl 2):S25-S30.
30. Grossman J. The evolution of inhaler technology. *J Asthma* 1994; 31(1):55-64.
31. Newman SP, Pavia D, Moren F, Sheahan NF, Clarke SW. Deposition of pressured aerosols in the human respiratory tract. *Thorax* 1981;36(1):52-5.
32. Dornelas de Andrade A, Marinho PEM, Galindo Filho VC, Rodrigues-Machado MG. Terapêutica Inalatória. In: Maria da Glória Rodrigues Machado. Bases da Fisioterapia Respiratória – Terapia Intensiva e Reabilitação. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 2008:229-36.
33. Dulfano MJ, Glass P. The bronchodilator effects of terbutaline: route of administration and patterns of response. *Ann Allergy* 1976;37(5):357-66.

34. Grinwood K, Johnson-Barret JJ, Taylor B. Salbutamol: tablets, inhalational powder, or nebulizer? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282(6258):105-6.
35. Hanania NA, Moore RH, Zimmerman JLK, Miller CT, Bag R, Sharafkhaneh A, Dickey BF. The role of intrinsic efficacy in determining response to a β 2-agonist in acute severe asthma. *Respir Med* 2007;101:1007-14.
36. Rau JL. Design principles of liquid nebulization devices currently in use. *Respir Care* 2002;47(11):1257-75.
37. Dornelas de Andrade AF, Galindo Filho VC, Marinho PEM, Lima APC, Manhães de Castro RM, Bezerra A, Gusmão AL. Measuring dead volume with rate flow variation from five different jet nebulizers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(3):A121.
38. Merkus PJFM, Essen V, Zandulier EEM, Parlevliet E, Gorsboom G, Sterk PJ, Kerrebijn KF, Quajer H. Changes of nebulizer output over the years. *Eur Respir J* 1992;5:488-91.
39. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, Dhand R, Guyatt G. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines. American College of Chest Physicians / American College of Asthma, Allergy and Immunology. *Chest* 2005;127:335-71.
40. Hardy JG, Newman SP, Knoch M. Lung deposition from four nebulizers. *Respir Med* 1993;87:461-5.
41. Oliveira EGG, Dornelas de Andrade AF, Machetti F, Barros SMS, Gusmão AL, Andrade MA. Comparing scintigraphic pulmonary deposition using a jet and an ultrasonic nebulizers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(3):A121.

42. Rau JL, Ari A, Restrepo RD. Performance comparison of nebulizer designs: Constant-output, Breath-enhanced and dosimetric. *Respir Care* 2004;49(2):174-179.
43. Amirav I, Balanov I, Gorenberg M, Groshar D, Luder AS. Nebuliser hood compared to mask in wheezy infants: aerosol therapy without tears! *Arch Dis Child* 2003;88:719-23.
44. Mestitz H, Copland JM, McDonald CF. Comparison of outpatient nebulized vs metered dose inhaler terbutaline in chronic airflow obstruction. *Chest* 1989;96(6):1237-40.
45. Zainudin BM, Biddiscombe M, Tolfree SE, Short M, Spiro SG. Comparison of bronchodilator responses and deposition patterns of salbutamol inhaler from a pressurized metered dose inhaler, as dry powder, and as a nebulized solution. *Thorax* 1990;45(6):469-73.
46. Raimondi AC, Schottlender J, Lombardi D, Molino NA. Treatment of acute severe asthma with inhaled albuterol delivered via Jet nebulizer, metered dose inhaler with spacer, or dry powder. *Chest* 1997;112(1):24-8.
47. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(4):p.CD000052-ES.
48. International Consensus Conference in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;161(1):283-91.
49. Metha S, Hill NS. State of Art - Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:540-77.

50. III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica – Ventilação mecânica não invasiva com pressão positiva. J Bras Pneum 2007;33(Supl 2):S92-S5.
51. Schettino GP, Chatmongkolchart S, Hess DR, Kacmarek RM. Position of exhalation port and mask design affect CO₂ rebreathing during noninvasive positive pressure ventilation. Crit Care Med 2003;31(8):2178-82.
52. Antonelli M, Pennisi MA, Pelosi P, Gregoretti C, Squadrone V, Rocco M et al. Noninvasive positive pressure ventilation using a helmet in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a feasibility study. Anesthesiol 2004;100(1):16-24.
53. Parreira VF; Jounieaux V; Aubert G, Dury M, Delguste PE, Rodenstein DO. Nasal two-level positive-pressure ventilation in normal subjects. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:1616-1623.
54. Araújo, RB, Camisasca MT, Britto RR, Parreira VF. O uso da ventilação não-invasiva na reabilitação pulmonar em pacientes portadores da doença pulmonar obstrutiva crônica: uma revisão de literatura. Fisioterapia em Movimento 2005;18(1):49-57.
55. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, Simonneau G, Benito S, Gasparetto A, Lemaire F, Isabey D, Harf A. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 1995;333(13):817-22.
56. Masip J, Betbese A, Paez J, Vecilla F, Cañizares R, Padró J, Paz MA, Otero J, Ballús J. Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomized trial. Lancet 2000;356:2126-32.

57. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, Reiffers J, Cardinaud JP. noninvasive ventilation in immunosupressed patients with pulmonary infiltration, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;344(7):481-87.
58. Maheshwari V, Paioli D, Rothaar R, Hill NS. Utilization of noninvasive ventilation in acute care hospitals: a regional survey. *Chest* 2006;129:1226-33.
59. Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N, Wunderink R, Tolley E. Noninvasive positive pressure ventilation via face mask. First-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. *Chest* 1996;109:179-93.
60. Pinheiro BV, Pinheiro AF, Henrique DMN, Oliveira JCA, Baldi J. Ventilação não-invasiva com pressão positiva em pacientes com insuficiência respiratória aguda. *J Pneumologia* 1998; 24(1): 23-29.
61. Hess DR. The evidence for noninvasive positive-pressure ventilation in the care of patients in acute respiratory failure: a systematic review of the literature. *Respir Care* 2004;49(7):810-29.
62. Bellone A, Vettorello M, Monari A, Cortellaro F, Coen D. Noninvasive pressure support ventilation vs. continuous positive airway pressure in acute hypercapnic pulmonary edema. *Intens Care Med* 2005;31(6):807-11.
63. Ferrari G, Olliveri F, De Filippi G, Milan A, Aprà F, Boccuzzi A, Converso M, Navalesi P. Noninvasive positive airway pressure and risk of myocardial infarction in acute cardiogenic pulmonary edema – Continuous positive airway pressure vs noninvasive pressure ventilation. *Chest* 2007; 132:1804-09.

64. Collins SP, Mielniczuk LM, Whittingham HA, Boseley ME, Schramm DR, Storrow AB. The use of noninvasive ventilation in emergency department patients with acute cardiogenic pulmonary edema: a systematic review. *Ann Emerg Med* 2006;48:260-69.
65. Moritz F, Brousse B, Gellée B, Chajara A, L'Her E, Hellot M, Bénichou J. Continuous positive airway pressure versus bilevel noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: a randomized multicenter trial. *Ann Emerg Med* 2007;50:666-75.
66. Dhand R. Inhalation therapy in invasive and noninvasive mechanical ventilation. *Curr Opinion in Crit Care* 2007;13:27-38.
67. Weber R, Petty W, Nelson H. Aerolized terbutaline in asthmatics – comparison of dosage strength and method of administration. *J Allerg Clin Immunol* 1979;63:116.
68. Braun SR, Smith FR, McCarthy TM, Minsloff M. Evaluating the changing role of respiratory therapy services at two hospitals. *JAMA* 1981;245(20):2033-37.
69. Chatmongkolchart S, Schettino GP, Dilman C, Kacmarek RM, Hess DR. In vitro evaluation of aerosol bronchodilator delivered during noninvasive positive pressure ventilation: effect of ventilator settings and nebulizer position. *Crit Care Med* 2002;30:2515-19.
70. Lin HC, Wang CH, Yang CT, Huang TJ, Yu CT, Shieh WB, Kuo HP. Effect of nasal continuous positive airway pressure on methacholine-induced bronchoconstriction. *Respir Med* 1995;89:121-8.

71. Thill PJ, McGuire JK, Baden HP, Green TP, Checchia PA. Noninvasive positive pressure ventilation in children with lower airway obstruction. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5:337-42.
72. Carroll CL, Schramm CM. Noninvasive positive pressure ventilation for the treatment of status asthmaticus in children. *Ann Allergol Asthma Immunol* 2006;96(3):454-9.
73. França EET, Dornelas de Andrade AF, Cabral G, Almeida Filho P, Silva KC, Galindo Filho VC, Marinho PEM, Lemos A, Parreira VF. Nebulization associated with bi-level noninvasive ventilation: analysis of pulmonary radioaerosol deposition. *Resp Med* 2002;100(4):721-8.
74. Dolovich M, Killian D, Wolff RK, Obminski G, Newhouse MT. Pulmonary aerosol deposition in chronic bronchitis: intermittent positive pressure berating versus quiet breathing. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:397-402.
75. Fauroux B, Itti E, Pegéot J, Isabey D, Meignan M, Ferry G, Lofaso F, Willemot JM, Clément A, Harf A. Optimization of aerosol deposition by pressure support in children with cystic fibrosis – an experimental and clinical study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2265-71.

Artigo Original

Análise dos efeitos da associação da nebulização à ventilação não-invasiva na deposição do radioaerossol através de cintilografia pulmonar durante as exacerbações agudas da asma

Analising the effects of coupling nebulization to noninvasive ventilation through pulmonary scintigraphy on the radioaerosol deposition during acute asthma exacerbations

Título resumido: Associação da nebulização à ventilação não-invasiva na asma aguda.

Valdecir Castor Galindo Filho⁽¹⁾, Thayse Neves Santos Silva⁽²⁾, Rita de Cássia Ferreira⁽³⁾, Maria José Clemente Menezes⁽⁴⁾, Paulo Almeida Filho⁽⁴⁾, Verônica Franco Parreira⁽⁵⁾, Armèle de Fátima Dornelas de Andrade⁽⁶⁾,

¹Mestrando em Saúde do Adulto e do Idoso, Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco e Docente da Faculdade Integrada do Recife - FIR

²Docente da faculdade Integrada do Recife - FIR

³Pneumologista do Hospital Universitário Hoswaldo Cruz

⁴Setor de Imageologia do Real Hospital Português

⁵Professor Associado do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco

⁶Professor Associado do Departamento de Fisioterapia Universidade Federal de Minas Gerais.

Endereço para correspondência: Profa. Dra. Armèle Dornelas de Andrade, Depto de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco, Av. Prof. Moraes do Rego, S/N, Cidade Universitária, Recife, PE – Brasil, email: armele@pesquisador.cnpq.br

Palavras-chave: Ventilação não-invasiva, asma aguda, nebulização, cintilografia pulmonar e deposição de radioaerossóis.

Keywords: Noninvasive ventilation, acute asthma, nebulization, pulmonary scintigraphy and radioaerosol deposition.

* Artigo Original a ser submetido para publicação e formatado de acordo com as normas da American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. www.thoracicatsjournals.org

RESUMO

Racionalização: A associação da nebulização com a ventilação não-invasiva (VNI) por pressão positiva têm sido uma das possibilidades terapêuticas no tratamento da crise de asma. Entretanto, apesar de benefícios clínicos obtidos, são poucos e controversos os estudos publicados na literatura.

Objetivos: Avaliar o efeito da nebulização associada à VNI com dois níveis de pressão durante a crise de asma na deposição do radioaerossol, nos parâmetros cardiopulmonares e correlacionar os dados da função pulmonar com o índice de deposição pulmonar (IDP), índice de penetração do radioaerossol (IPR) e o clareamento pulmonar (CP).

Métodos: Ensaio controlado e randomizado realizado no setor de emergência hospitalar envolvendo 21 pacientes asmáticos randomizados em dois grupos: grupo controle que recebeu nebulização (NEB - 11 pacientes) e grupo experimental, nebulização associada à VNI (VNI+NEB - 10 pacientes). A nebulização constou de drogas broncodilatadoras (salbutamol – 2.5mg e brometo de ipratrópio – 0.25mg) durante intervalo de 9 min. e após a inalação foi realizada a contagem das partículas na gama câmara e obtidas imagens para análise das regiões de interesse (ROIs) e CP durante os intervalos de 0, 15, 30, 45 e 60 min.

Medidas e principais resultados: Observou-se redução da frequência respiratória (FR) ($p=0.00$) e do volume minuto (VM) ($p=0.01$), além do aumento do volume corrente (VC) ($p=0.01$). Observou-se também ganhos percentuais no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) de 24.05 ± 7.86 ($p=0.00$), capacidade vital forçada (CVF) de 20.67 ± 8.88 ($p=0.00$), pico de fluxo expiratório (PFE) de 27.26 ± 11.14 ($p=0.00$) e capacidade inspiratória (CI) de 32.82 ± 17.55 ($p=0.01$) no grupo VNI+NEB comparado ao grupo NEB. Não houve diferença significativa no IDP e CP nos dois grupos e foi encontrada correlação negativa entre VEF_1 , $FEF_{25-75\%}$ e CI com o IPR.

Conclusão: O uso dos β_2 -agonistas nebulizados em associação a VNI durante a crise de asma promove maior broncodilatação das vias aéreas obstruídas sem apresentar aumento na deposição do aerossol pulmonar do que os β_2 -agonistas nebulizados isoladamente.

ABSTRACT

Rationale: Coupling nebulization to noninvasive ventilation (NV) through positive pressure is one of the therapeutics possibilities for treating asthma episodes. However, despite the clinical benefits, there are few studies published in the literature and these studies have been controversial.

Objectives: Assess the effects of coupling nebulization coupling to bi-level NV during asthma exacerbations on radioaerosol deposition and cardiopulmonary parameters; correlate pulmonary function with pulmonary deposition index (PDI), radioaerosol penetration index (RPI) and pulmonary clearance (PC).

Methods: It was a randomised controlled trial carried out at an emergency department involving 21 asthmatic subjects randomised into two groups: control group to receive nebulization (NEB – 11 patients) and experimental group, coupling nebulization to NV (VN+NEB – 10 patients). During nebulisation was used bronchodilators drugs (salbutamol – 2.5mg and ipratropium bromide – 0.25mg) during an interval of 9 min. and after inhalation process, particles counts were performed using a gamma camera to obtain images for the analysis of regions of interest (ROIs) and PC during intervals of 0, 15, 30, 45 and 60 min.

Measurements and main results: We observed a reduction in breathing rate (BR) ($p=0.00$) and minute ventilation (MV) ($p=0.01$), as well as a rise in tidal volume (TV) ($p=0.01$). We observed percentage gains in forced expired volume in the first second (FEV1) of 24.05 ± 7.86 ($p=0.00$), forced vital capacity (FVC) of 20.67 ± 8.88 ($p=0.00$), expiratory peak flow (EPF) of 27.26 ± 11.14 ($p=0.00$) and inspiratory capacity (IC) of 32.82 ± 17.55 ($p=0.01$) in the NV+NEB group when compared to NEB group. No significant differences were found between groups regarding PDI and PC. Negative correlations were found between FEV1, FEF_{25-75%}, IC and RPI.

Conclusion: We conclude that the use of β_2 -agonists nebulised coupling to NV during asthma exacerbations may promote higher mechanical bronchodilation in obstructed airways without increasing pulmonary aerosol deposition when compared to β_2 -agonists nebulised alone.

INTRODUÇÃO

A prevalência da asma é alta em todo o mundo e as exacerbações da doença podem levar à insuficiência respiratória aguda (IRA) (1-3). Dentre os tratamentos de primeira escolha durante a crise da asma, a nebulização dos β_2 -agonistas é utilizada rotineiramente na administração de fármacos diretamente no trato respiratório para reverter o processo obstrutivo (4-7). Nos pacientes que evoluem com piora do desconforto respiratório, a ventilação não-invasiva (VNI) com dois níveis de pressão favorece aumento do volume corrente (VC), adicionando pressão positiva expiratória final (PEEP), capaz de recrutar as unidades alveolares colapsadas, de reverter as alterações da relação ventilação-perfusão e de vencer a PEEP intrínseca (PEEPi) que se acumula durante a crise de asma (8-11).

Diminuição do trabalho respiratório, melhora da oxigenação, aumento do pico de fluxo expiratório (PFE) e do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) são alguns dos benefícios atribuídos ao uso da VNI no tratamento de exacerbação da asma (10,12-15). Apesar dos efeitos já bem estabelecidos do uso da nebulização nas crises de asma e dos benefícios da utilização da VNI, são poucos e controversos os estudos reportados na literatura empregando a VNI no tratamento da crise de asma.

Com relação à análise cintilográfica da deposição de radioaerossóis através do uso da pressão positiva na asma, não encontramos evidências apontadas na literatura pesquisa. Estudo prévio publicado por nosso grupo (16) analisou a deposição pulmonar de radioaerossol através de cintilografia em indivíduos saudáveis e observou que a associação simultânea da nebulização com a VNI reduziu a deposição do aerossol nos pulmões.

Face à escassez de dados reportados na literatura, este estudo tem por objetivo avaliar o efeito da nebulização associada com a VNI durante a crise de asma na deposição pulmonar do radioaerossol, nos parâmetros cardiopulmonares e correlacionar os dados da função pulmonar com o índice de deposição pulmonar (IDP), o índice de penetração do radioaerossol (IPR) e o clareamento pulmonar (CP).

MÉTODOS

Amostra estudada

Foram triados 39 pacientes com exacerbação da asma, idade entre 18 e 65 anos e de ambos os sexos em um estudo prospectivo, controlado e randomizado, realizado entre Julho e Setembro de 2007 em um serviço público de emergência. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa Institucional e o consentimento escrito dos pacientes foi obtido após explanação sobre a pesquisa.

Durante a admissão no setor de emergência, todos os pacientes foram diagnosticados pelo médico como tendo agudização da asma, inicialmente, tratados com nebulização de salbutamol (2.5mg) e brometo de ipratrópio (0.25mg), e após meia hora foi realizada a espirometria (Vitalograph Portable Spirometer 2120, Buckingham, UK) conforme protocolo de estudo anteriormente realizado (10). De acordo com American Thoracic Society considerou-se para critérios de qualidade uma variação de 0,2 L entre os testes (17) e a média das três medidas realizadas.

Crítérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo os indivíduos com diagnóstico clínico de asma moderada a severa ($VEF_1 < 60\%$ dos valores preditos) (18); $FR > 25$ ipm; história de asma de no mínimo 1 ano; duração da crise de asma < 7 dias e reversibilidade da obstrução brônquica após a administração de drogas broncodilatadoras de pelo menos 10% no VEF_1 .

Crêterios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes tabagistas, portadores de doenças cardiorespirat rias (DPOC, pneumonia, insuficiência card cia, infarto do miocárdio, pneumotórax), hipertermia, necessidade de intubação e ventilação mecânica invasiva, instabilidade hemodinâmica ($FC > 150$ bpm e $PAS < 90$ mmHg), arritmias card cias, alterações do nível de consciência, estados gestacionais e os que apresentavam contra-indicações ao uso da VNI (11).

Protocolo

Os pacientes foram randomizados através de sorteio com envelopes contendo os dois grupos. No grupo controle foram alocados os pacientes que utilizaram apenas a nebulização (NEB), e no grupo experimental foram incluídos os pacientes que receberam a VNI associada   nebulização (VNI + NEB). O sorteio foi feito logo após a triagem do paciente, não sendo possível ocultar a alocação.

Foram mensurados, antes e depois do experimento, os parâmetros cardiopulmonares (frequência respiratória - FR, saturação periférica de oxigênio - SpO_2 , volume corrente - VC, volume minuto - VM, frequência card cia - FC, pressão arterial sistólica - PAS, pressão arterial diastólica - PAD e capacidade inspiratória - CI) utilizando-se o oxímetro de pulso, (ACTIVE da Ecaf x, Lapa, São Paulo, Brasil), o man metro de pressão (Welch AllynTM DS 44-11CB, USA) e o ventilômetro (Wright Respirometer Mark 8, Ferraris Medical Ltda, Englad). Considerou-se a média das três medidas obtidas de cada um dos parâmetros e para a CI foram utilizados valores de referência de acordo com Stocks e Quanjer (19).

Para inalação do radioaerossol foi utilizado o protocolo previamente estabelecido (16) usando o DTPA- $\text{Tc}^{99\text{m}}$ (ácido dietilnotriaminopentaacético marcado com tecnécio), com uma atividade de 25 mCi. A nebulização foi realizada com as mesmas drogas utilizadas logo na triagem dos pacientes, fluxo do torpedão de oxigênio titulado em 7 Lpm, durante 9 min e foram mensurados o VC e o fluxo inspiratório (FI) durante a nebulização no 3º, 6º e 9º min (TRACE-5 da Intermed, São Paulo, Brasil). A VNI foi aplicada com máscara facial fixada por presilhas (BIPAP Synchrony da Respironics®, Murrysville, Pennsylvania, USA), programando-se uma IPAP e EPAP de 12 cmH₂O e 5 cmH₂O, respectivamente. No grupo controle (NEB) a inalação também foi realizada com o mesmo tipo de máscara fixada por presilhas.

Após a inalação, foi realizada a leitura das contagens radioativas na câmara de cintilação (FORTE, Adac Laboratories, EUA) nos tempos 0, 15, 30, 45 e 60 min (16) e delimitadas as regiões de interesse (ROIs) conforme protocolo previamente estabelecido (20). Foi calculado o índice de deposição pulmonar (IDP), expresso em termos percentuais e obtido através da razão entre a quantidade de contagens de cada ROI pela quantidade total de contagens do respectivo pulmão. O índice de penetração do radioaerossol (IPR) para cada pulmão foi expresso pela razão entre a quantidade de radioatividade presente na região central (RC) e a quantidade de radioatividade presente na região periférica (RP), sendo esta última obtida pela soma da deposição nos ROIs designados de intermediário e periférico ($\text{IPR} = \text{RC} / \text{RP} \times 100$). O clareamento pulmonar (CP) avaliou a permeabilidade da barreira alvéolo epitelial através das imagens obtidas no tempo 0, 15, 30, 45 e 60 min.

Análise estatística

O cálculo da amostra foi realizado considerando um poder de 90%, $\alpha = 0.05$ e $\beta = 0.10$ de acordo os dados obtidos em estudo anterior (16), revelando um tamanho da amostra de 7 pacientes para cada grupo. Para análise estatística foram usados inicialmente o teste de Kolmogorov-Smirnov e depois o teste de Levene. Para a análise das variáveis intragrupo foi usado o teste t pareado e o teste t para amostras independentes na comparação intergrupos. Para analisar o CP foi aplicado o teste MANOVA e a correlação de Pearson para análise entre os dados da função pulmonar com o IDP, IRP e CP. Os resultados foram expressos como média $\pm$ DP. A análise foi processada utilizando-se o software estatístico SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), considerando-se como intervalo de confiança 95% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Durante o período do estudo foram triados 39 pacientes, mas apenas 21 completaram o estudo. Destes, 6 recusaram em participar do experimento, 5 não preenchiam os critérios de inclusão (idade, história de tabagismo e provável infecção respiratória), 2 não se adaptaram ao uso da máscara de VNI e 5 não completaram o experimento (presença de tosse e não se dispuseram a completar todo o experimento, resolvendo abandonar o estudo). Dos 21 patients, 11 foram alocados no grupo controle (NEB) e 10 no grupo experimental (VNI+NEB).

As características dos pacientes com relação aos dados antropométricos, prova de função pulmonar, CI e parâmetros cardiopulmonares foram similares em ambos os grupos, conforme mostrado na tabela 1.

Parâmetros cardiopulmonares

Houve redução significativa da FR e do VM e aumento do VC e da CI no grupo VNI + NEB quando comparado ao grupo NEB, conforme demonstrado na tabela 2. Não se observou, após a intervenção, diferença entre os grupos em relação a FC, SpO₂, PAS e PAD.

Prova de função pulmonar e capacidade inspiratória

Os dados espirométricos mostraram ganhos percentuais com relação ao VEF1, CVF e PFE no grupo VNI + NEB em comparação ao grupo NEB, mas o FEF_{25-75%} não atingiu ganho percentual significativo entre os grupos. A CI também demonstrou aumento percentual significativo no grupo VNI + NEB, quando comparado ao grupo NEB. Os ganhos percentuais dos parâmetros acima descritos estão listados na tabela 3.

Volume corrente e fluxo inspiratório durante a inalação

Durante a inalação foram observados aumentos do VC e do FI no grupo VNI, quando comparado ao grupo NEB: VC (1.018 ± 0.39 vs 0.648 ± 0.20 L, $p=0.01$) e FI (47.40 ± 11.12 vs 34.74 ± 11.06 Lpm, $p=0.02$).

Índice de deposição do radioaerossol

Não houve diferença na deposição do radioaerossol entre os dois grupos. A tabela 3 mostra a análise intragrupo do IDR de acordo com os gradientes vertical e no horizontal para cada região pulmonar. Foram verificadas diferenças intragrupos, exceto quando comparados os segmentos superior e inferior do pulmão esquerdo no grupo VNI, conforme mostrado na tabela 4.

Índice de penetração do radioaerossol

O IPR não apresentou diferença significativa entre os grupos, mas ficou evidenciada correlação negativa entre o IP e VEF_1 , $FEF_{25-75\%}$ e CI obtidas na admissão dos pacientes randomizados no grupo NEB e do $FEF_{25-75\%}$ no grupo VNI apenas para o pulmão esquerdo, conforme mostrado na tabela 5.

A análise qualitativa da deposição do radioaerossol (figura 1) evidenciou uma maior deposição das partículas na região central de ambos os pulmões nos dois grupos analisados, caracterizada pela presença dos chamados “hot spots”.

Clareamento pulmonar

Na análise do CP consideramos o tempo 0, como a imagem obtida ao final da inalação, obtendo-se novas imagens entre os intervalos de 15, 30, 45 e 60 min, para análise temporal. Houve diminuição da quantidade de contagens com o decorrer do tempo de CP intragrupos ($p < 0.05$), mas sem diferença entre os grupos.

Para comparar as médias da deposição pulmonar entre os intervalos de tempo, foram ajustados modelos de regressão linear para cada grupo, considerando o tempo como variável categórica. Foram obtidas duas equações logarítmicas: $\text{Logtdo} = 12.57 - 0.0147 \times \text{tempo}$ (grupo VNI + NEB) e $\text{Logtdo} = 12.78 - 0.0154 \times \text{tempo}$ (Grupo NEB). De acordo com essas equações, o tempo de meia vida ($T_{1/2}$) do radioaerossol em cada grupo foi de aproximadamente 34 min no grupo VNI + NBE e 39 min no grupo NEB, conforme mostrado na figura 2.

A figura 3 demonstra qualitativamente a diferença no clareamento pulmonar em pacientes com diferentes níveis de obstrução, representando em A um paciente com crise de asma classificada como grave e em B, um outro paciente com crise moderada.

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo mostram que a associação simultânea da nebulização com a VNI em pacientes com exacerbação aguda da asma favorece redução do trabalho respiratório e melhora da função pulmonar, especificamente do VEF1, CVF, PFE, VC, VM e CI, apesar de não ocorrer aumento na deposição do radioaerosol nos pulmões.

Durante os episódios de asma, os pacientes apresentam aumento do trabalho respiratório, evidenciado pela elevação da FR e do VM, bem como pelo excessivo recrutamento da musculatura acessória (4,21). A VNI pode ser uma alternativa no tratamento dos pacientes com crises graves e refratárias, cujo efeito observado em nossos resultados foi a redução da FR e do VM no grupo que utilizou a nebulização com β_2 -agonistas associados à VNI. Outros estudos na literatura corroboram com o esses resultados, os quais observaram redução da FR, diminuição do uso da musculatura acessória e melhora das trocas gasosas em pacientes asmáticos atendidos no setor de emergência ou em unidades hospitalares após o uso da VNI (3,10,13-15,22).

Concomitante à diminuição da FR foi observado neste estudo um aumento do VC no grupo com pressão positiva quando comparado ao grupo NEB. Isto pode ser resultado dos benefícios da IPAP que, além de reduzir a fadiga muscular e dispnéia, incrementa o VC devido ao melhor conforto ventilatório ofertado ao paciente (14).

Com relação aos dados espirométricos analisados no estudo, verificamos como resultado da associação da nebulização com a VNI, o aumento da CVF, do VEF1 e do PFE, quando comparado ao grupo que apenas utilizou a nebulização. Resultados semelhantes foram encontrados por Pollack e colaboradores, que evidenciaram aumento significativo do PFE nos asmáticos atendidos na emergência, ao associarem a liberação dos agonistas β_2 -adrenérgicos com o uso da PSV (*pressure support ventilation*) + PEEP

quando comparado ao grupo que apenas nebulizou (12). Entretanto, a metodologia utilizada por esses autores não permitia esclarecer se o incremento do PFE foi devido ao uso da IPAP, ou em consequência da distribuição do fármaco nos pulmões com o uso da pressão positiva. Vale ainda ressaltar, que nesse estudo não foram analisados outros parâmetros espirométricos e as medidas PFE não foram realizadas com o auxílio de um espirômetro, o qual é menos esforço dependente.

Por outro lado, Soroksky e colaboradores utilizaram o BIPAP em pacientes asmáticos por um período de 4 horas e evidenciaram melhora dos dados espirométricos, além do alívio no desconforto respiratório e redução da necessidade de intubação (10). Ainda, de acordo com esses autores, os incrementos obtidos ocorreram devido ao alívio da sobrecarga imposta aos músculos inspiratórios e ao efeito broncodilatador direto da pressão positiva, reduzindo a PEEPi, e favorecendo o recrutamento dos alvéolos colapsados e conseqüentemente, a melhora da relação ventilação-perfusão.

A comparação de nossos achados com este estudo é limitada no que concerne aos métodos utilizados, esses autores não aplicaram a VNI concomitantemente com a nebulização, sendo realizada a intervalos e com a retirada da pressão positiva. Desta forma, podemos considerar o nosso trabalho como o primeiro estudo prospectivo, controlado e randomizado em que foram utilizados ao mesmo tempo a VNI e a nebulização com análise da deposição das partículas de aerossol e feita correlação dessas com a função pulmonar.

Os efeitos mecânicos advindos do uso da pressão positiva não-invasiva foram também relatados por Soma e colaboradores ao aplicarem o BIPAP por 40 min em pacientes asmáticos cuja severidade da asma era leve a moderada e observaram melhora da função pulmonar e alívio do desconforto respiratório (15). Estes autores chamaram

atenção quanto aos níveis de IPAP e EPAP requeridos, pois mesmo no grupo com baixas pressões foi observada melhora da função pulmonar.

Diferentemente deste estudo, realizamos a VNI associada à nebulização e também observamos significativa melhora da função pulmonar, porém a deposição pulmonar do radioaerossol foi reduzida. Desta forma, acreditamos ter sido a dilatação mecânica advinda da VNI a principal responsável pela melhora clínica e funcional dos pacientes.

Com relação à CI, também observamos maior incremento no grupo que utilizou a VNI. Alguns estudos têm demonstrado melhora no ganho da CI, reduzindo o processo de hiperinsuflação dinâmica com auxílio de tratamento medicamentoso e reabilitação pulmonar na DPOC (23-25). Acreditamos que o maior ganho percentual na CI foi devido à redução da sobrecarga da musculatura inspiratória em consequência da EPAP aplicada com redução da PEEP_i e incremento na CI.

Não encontramos relatos na literatura pesquisada sobre a análise cintilográfica da deposição pulmonar na asma com o uso concomitante de pressão positiva e nebulização. Entretanto, a deposição do radioaerossol em pacientes com bronquite crônica estável utilizando a RPPI comparada à nebulização em respiração espontânea, não apresentou aumento na deposição periférica do aerossol, identificando-se uma maior impactação das partículas do aerossol nas vias aéreas superiores (26). Por outro lado, foi evidenciado um aumento em 30% da deposição do radioaerossol e sem impactação nas vias aéreas proximais, durante o uso da PSV + PEEP em crianças com fibrose cística (27).

Em nossos resultados não foi encontrada diferença significativa quanto à deposição do radioaerossol nos dois grupos analisados, ficando também limitada a

comparação com os dois estudos acima descritos devido à condição patológica dos indivíduos. Entretanto, em um estudo realizado anteriormente por nosso grupo envolvendo indivíduos saudáveis (16), foi observada maior deposição do radioaerossol no grupo que usou apenas a nebulização em comparação ao grupo que associou a nebulização ao BIPAP e também, correlação positiva entre o número de contagens e os valores de VC e FI, evidenciando que o incremento do VC e a geração de baixos FI (25 L/min) possivelmente levam a um aumento na deposição do radioaerossol nos pulmões.

Desta forma, vários fatores podem interferir na deposição do aerossol e o FI é apontado como sendo um importante determinante no transporte e deposição das partículas. Assim, altos fluxos poderão ocasionar maior impactação do aerossol nas vias aéreas superiores e centrais, pois geram fluxos turbulentos e produzem fortes forças inerciais, impactando o aerossol nas vias aéreas proximais (28,29). Durante a realização da inalação, monitorizamos o FI e o VC, observando aumento significativo dessas variáveis no grupo VNI + NEB quando comparado ao grupo controle (NEB). Ambos os grupos apresentaram FI acima de 30 L/min, favorecendo maior penetração das partículas apenas nas vias aéreas centrais, semelhantemente aos achados encontrados em outros estudos, cujos fluxos alcançaram valores em torno de 40 L/min e contribuíram para uma menor deposição periférica (16,26).

Outro aspecto observado foi o aumento do VC alcançado no grupo com pressão positiva. Assim, incrementos no VC que excedem aqueles obtidos no FI favorecem mudanças no padrão ventilatório durante o uso da PSV, minimizando a impactação das partículas nas vias aéreas proximais (30). Nossos resultados não corroboram com estes achados, pois associado ao aumento do VC durante a inalação, também ocorreu aumento excessivo no FI dos pacientes em ambos os grupos. Entretanto, a elevação do

VC propiciou aumento do tempo expiratório, o qual possivelmente contribuiu para a redução da FR e da retenção de gás alveolar. Isto foi evidenciado pela redução do VM, pois ocorreu diminuição da carga imposta à musculatura respiratória.

Não evidenciamos nenhuma correlação entre a deposição pulmonar o VC e o FI. Provavelmente isto pode ser atribuído ao processo obstrutivo, tendo a IPAP gerado altos fluxos e conseqüentemente, dificultado a penetração do radioaerossol na periferia pulmonar concentrando-se centralmente. Justificamos desta forma, pois nossa metodologia foi semelhante à de França e colaboradores, diferindo apenas no que concerne à condição patológica da amostra (16).

Analisando o IDP no gradiente vertical, foi observado um aumento da deposição no terço médio, quando comparado aos terços superior e inferior, e também uma maior deposição no terço inferior quando comparado ao superior em ambos os pulmões nos dois grupos estudados. Porém, não verificamos diferença na contagem do radioaerossol com relação aos terços superior e inferior do pulmão esquerdo no grupo NEB.

Esta diferença regional na deposição poderia ser decorrente da existência do gradiente de deposição entre a base e o ápice pulmonar, demonstrando que esses segmentos estão em diferentes pontos da curva volume/pressão. Assim, os alvéolos do ápice estão mais distendidos, porém menos ventilados e com pouca variação volumétrica durante a inspiração, o que poderia favorecer a menor penetração do radioaerossol. Contrariamente, os alvéolos da base encontram-se menos expandidos, mas bem aerados com o favorecimento de uma maior variação volumétrica durante a inspiração e conseqüentemente maior quantidade de radioaerossol (31).

Além disso, observamos que as imagens cintilográficas obtidas apresentavam um padrão de deposição irregular entre os pacientes, cuja obstrução broncopulmonar

pode acometer diferentes segmentos pulmonares de forma variável. Isso justificaria a maior deposição na região média de ambos os pulmões e a diferença na deposição nos segmentos superior e inferior do pulmão esquerdo apenas no grupo NEB.

Com relação ao IDP no gradiente horizontal, observou-se maior deposição na região central quando comparada às regiões intermediária e periférica. Nos locais que apresentam leve a severa obstrução, a elevação da velocidade e dos níveis de fluxos turbulentos parece favorecer a deposição através do mecanismo de impactação, concentrando o radioaerossol nos designados *hot spots* próximos às áreas de obstrução (27), o que poderia explicar a maior deposição na região central em ambos os grupos.

Em ambos os grupos verificamos que o IPR foi maior na região central, com redução do percentual que atingiu as regiões intermediárias e periféricas. A comparação destes dados com os de Faroux e colaboradores, que evidenciaram o maior IPR no grupo que utilizou pressão positiva (27) é limitada em função de que os pacientes analisados tinham fibrose cística, cujo processo obstrutivo e características espirométricas diferem da asma.

A correlação dos parâmetros espirométricos da CI com o IPR mostrou que no grupo NEB ocorreu correlação negativa com o VEF_1 , o $FEF_{25-75\%}$ e a CI, e apenas com o $FEF_{25-57\%}$ no grupo NEB + VNI. Isto demonstra que quanto menores eram os valores iniciais da função pulmonar dos pacientes da amostra, maior era a deposição do radioaerossol centralmente, denotando assim a gravidade da obstrução. Em nosso estudo, 76% da amostra foram classificadas como tendo crise de asma grave e 24% com crise de asma moderada, de acordo as IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma (32).

Possivelmente essas alterações da função pulmonar refletem o processo de remodelamento brônquico, o qual acomete o trato respiratório de forma heterogênea, favorecendo alterações do tônus da musculatura lisa e do tecido conectivo através de um processo dinâmico de diferenciação, migração e maturação das células (33-35). Além disso, foram observadas diferenças no padrão inflamatório e nas alterações estruturais da mucosa brônquica dos asmáticos com e sem atopia em relação aos indivíduos saudáveis, o que sugere mudanças da resposta imunopatológica nas formas distintas de asma (36). Na nossa amostra dos 21 pacientes, 18 relataram ter atopia, mas não podemos afirmar que estas alterações seriam pertinentes ao processo de remodelamento brônquico, pois não realizamos estudo histológico nesses pacientes, podendo considerar isto como uma limitação no estudo.

No que concerne ao CP, as partículas do radioaerossol podem ser eliminadas através do epitélio respiratório, pelo clearance mucociliar e pelo mecanismo da tosse, os quais estão relacionados com o local de deposição dessas partículas (37). Neste estudo utilizamos o ^{99m}Tc -DTPA, o qual é clareado pela membrana alvéolo-capilar com o tempo de meia-vida aproximadamente por 60 minutos e fornece baixa irradiação para os pulmões. Verificamos que o T/2 foi semelhante em ambos os grupos, possivelmente devido à presença da obstrução brônquica nos pacientes asmáticos, o que levou a uma diminuição do T/2 em função da maior deposição do radioaerossol nas vias aéreas centrais. Assim, deve-se considerar que o tempo de CP poderá influenciar na resposta broncodilatadora quando pensamos nas drogas utilizadas durante a crise de asma.

Concluindo, este estudo é o primeiro que associa ao mesmo tempo a nebulização com a VNI por pressão positiva para o tratamento da crise de asma. Apesar da deposição do radioaerossol não ter sido maior com o uso da VNI, podemos considerar

que o principal efeito da VNI nos pacientes asmáticos foi a broncodilatação mecânica, promovendo maior patência das vias aéreas em resposta ao emprego da pressão positiva, bem como devido ao recrutamento das unidades alveolares atelectasiadas e conseqüentemente melhora da CRF.

Somando-se a isto, evidenciamos melhora clínica significativa no grupo que nebulizou com a pressão positiva no tocante a redução da FR e do trabalho respiratório, além da melhora na função pulmonar representado pelos ganhos percentuais obtidos e com subsequente alívio da obstrução broncopulmonar.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Dra. Cristiana Almeida por ter colocado o Real Nuclear a disposição para a realização dos exames cintilográficos, a KESA e WHITE MARTINS por ter cedido os dispositivos de pressão positiva e de monitorização dos parâmetros respiratórios. Nossos sinceros agradecimentos ao Dr. Eduardo Tenório Ériko de França pelos momentos de discussão sobre a metodologia utilizada no estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global Initiative for Asthma (GINA) [homepage on the Internet]. [update Sep 2006; cited 2006 Sep 27]. Bethesda: NHLBI/WHO; 2006. Available from: www.ginasthma.com
2. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults: a review. *Chest* 2004;125:1081-1102.
3. Meduri GU, Cook TR, Turner RE, Cohen M, Leeper KV. Noninvasive positive pressure ventilation in status asthmaticus. *Chest* 1996;110:767-774.
4. Anderson PJ. History of aerosol therapy: liquid nebulization to MDIs to DPIs. *Respir Care* 2005;50(9):1139-1149.
5. Rau JL. The inhalation of drugs: advantages and problems. *Respir Care* 2005;50(3):367-382.
6. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, Dhand R, Guyatt G. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines. American College of Chest Physicians / American College of Asthma, Allergy and Immunology. *Chest* 2005;127:335-371.
7. Hanania NA, Moore RH, Zimmerman JLK, Miller CT, Bag R, Sharafkhaneh A, Dickey BF. The role of intrinsic efficacy in determining response to a β_2 -agonist in acute severe asthma. *Respir Med* 2007;101:1007-1014.
8. Aldrich TK, Hendler JM, Vizioli LD, Park M, Multz AS, Shapiro SM. Intrinsic positive end-expiratory pressure in ambulatory patients with airways obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(4):845-849.

9. Parreira VF; Jounieaux V; Aubert G, Dury M, Delguste PE, Rodenstein DO. Nasal two-level positive-pressure ventilation in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1616-1623.
10. Soroksky A, Stav D, Shpirer I. A pilot prospective, randomized, placebo-controlled trial of bilevel positive airway pressure in acute asthmatic attack. *Chest* 2003;123:1018-1025.
11. Metha S, Hill NS. State of Art - Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:540-577.
12. Pollack CV, Fleisch KB, Dowsey K. Treatment of acute bronchospasm with β -adrenergic agonist aerosols delivered by a nasal bilevel positive airway pressure circuit. *Ann Emerg Med* 1995;26:552-557.
13. Thill PJ, McGuire JK, Baden HP, Green TP, Checchia PA. Noninvasive positive pressure ventilation in children with lower airway obstruction. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5:337-342.
14. Carroll CL, Schramm CM. Noninvasive positive pressure ventilation for the treatment of status asthmaticus in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96(3):454-459.
15. 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). *Inter Med* 2008;47:493-501.
16. França EET, Dornelas de Andrade AF, Cabral G, Almeida Filho P, Silva KC, Galindo Filho VC, Marinho PEM, Lemos A, Parreira VF. Nebulization associated with bi-level noninvasive ventilation: analysis of pulmonary radio aerosol deposition. *Resp Med* 2006;100(4):721-728.

17. ATS – American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. ATS statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;(Suppl):77-120.
18. Pereira CAL, Barreto SP, Simões JG. Valores de referência para espirometria de uma amostra da população brasileira adulta. *J Pneumologia* 1992;18:10-22.
19. Stocks J, Quanjer H. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. ATS Workshop on lung volume measurements official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1996;8:492-606.
20. Nobre MEP, Lopes F, Cordeiro L, Marinho PEM, Silva TNS, Amorim C, Cahalin LP, Dornelas de Andrade. Inspiratory muscle endurance testing: pulmonary ventilation and electromyographic analysis. *Respir Physiol Neurobiol* 2007;(155):41-48.
21. Shirivam U, Donath J, Khan FA, Juliano J. Effects of continuous positive airway pressure in acute asthma. *Respiration* 1987;52:157-162.
22. Beers SL, Abramo TJ, Bracken A, Wiebe RA. Bilevel positive airway pressure in the treatment of status asthmaticus in pediatrics. *Am J Emerg Med* 2007;25:6-9.
23. Duranti R, Filipelli M, Bianchi R, Romagnoli I, Pelegriano R, Brusasco V, Scano G. Inspiratory capacity and decrease in lung hyperinflation with albuterol in COPD. *Chest* 2002;122:2009-2014.
24. Celli B, ZuWallack R, Wang S, Kesten S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest* 2003;124:1743-1748.

25. Casaburi R, Porszasz J. Reduction of hyperinflation by pharmacologic and other interventions. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:185-189.
26. Dolovich M, 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.
27. Fauroux B, Itti E, Peugeot J, Isabey D, Meignan M, Ferry G, Lofaso F, Willemot JM, Clément A, Harf A. Optimization of aerosol deposition by pressure support in children with cystic fibrosis – an experimental and clinical study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2265-2271.
28. Newman SP, Woodman G, Clarke SW. Deposition of carbenicillin aerosols in cystic fibrosis: effects of nebuliser system and breathing pattern. *Thorax* 1988;43:318-322.
29. Hess D, Fischer D, Williams P, Pooler S, Kacmarek RM. Medication nebulizer performance. Effects of diluent volume, nebulizer flow, and nebulizer brand. *Chest* 1996;110:498-505.
30. Fauroux B, Boulé M, Lofaso F, Zérah F, Clément A, Harf A, Isabey D. Chest physiotherapy in cystic fibrosis: improved tolerance with nasal pressure support ventilation. *Pediatrics*;103:e32.
31. Hayes M, Taplin GV. Lung imaging with radioaerosols for the assessment of airway disease. *Semin Nucl Med* 1980;10(3):243-250.
32. IV Diretrizes Brasileiras para o manejo da asma. *J Bras Pneumol* 2006;32(Supl 7):S447-S74.

33. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma: from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1720-45.
34. Kariyawasam HH, Aizen M, Barkans J, Robinson DS, Kay AB. Remodeling and airway hyperresponsiveness but not cellular inflammation persist after allergen challenge in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:896-904.
35. Panettieri RA, Kotlikoff MI, Gerthoffer WT, Hershenson MB, Woodruff PG, Hall IP, Banks-Schlegel S. Airway smooth muscle in bronchial tone, inflammation, and remodeling – Basic knowledge to clinical relevance. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:248-252.
36. Amin K, Lúdviksdóttir D, Janson C, Nettelbladt O, Björnsson E, Roomans GM, Boman G, Sevéus L, Venge P. Inflammation and structural changes in the airways of patients with atopic and nonatopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2295-2301.
37. O'Doherty MJ, Miller RF. Pulmonary nuclear medicine. *Eur J Nuclear Med* 1992;19:586-589.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

TABELA 1

Parâmetros		Grupo NEB (n = 11)	Grupo VNI + NEB (n = 10)	p Valor
Idade	Anos	44.18 ± 10.34	49.50 ± 8.93	0.58
Sexo	M/F	4/7	2/7	
Altura	M	1.59 ± 0.69	1.57 ± 0.59	0.49
Peso	Kg	67.10 ± 1.04	70.39 ± 10.10	0.57
IMC	Kg/m ²	26.44 ± 3.46	27.92 ± 4.76	0.57
FR	Ipm	29.18 ± 1.40	30.20 ± 2.04	0.22
SpO ₂	%	95.36 ± 1.74	95.60 ± 1.50	0.69
VC	L	0.368 ± 0.089	0.355 ± 0.072	0.67
VM	L	10.64 ± 2.45	10.69 ± 2.23	0.90
FC	Bpm	83.45 ± 11.44	79.23 ± 12.79	0.59
PAS	mmHg	126.36 ± 16.44	125.80 ± 13.89	0.50
PAD	mmHg	84.55 ± 10.35	81.00 ± 10.22	0.57
VEF ₁	% predito	44.24 ± 18.69	51.26 ± 11.46	0.44
CVF	% predito	43.08 ± 18.69	50.18 ± 11.26	0.74
PFE	% predito	41.61 ± 10.34	40.36 ± 9.70	0.70
FEF _{25-75%}	% predito	31.85 ± 11.89	38.51 ± 7.20	0.12
CI	% predito	55.38 ± 15.52	59.98 ± 15.80	0.97

Valores expressos em média ± DP.

Definição das abreviações: IMC = índice de massa corpóreo; FR = frequência respiratória; SpO₂ = saturação periférica de oxigênio; VC = volume corrente; VM = volume minuto; FC = frequência cardíaca; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; VEF₁ = volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF = capacidade vital forçada; PFE = pico de fluxo expiratório; FEF_{25-75%} = fluxo expiratório forçado entre 25-75%; CI = capacidade inspiratória.

TABELA 2

Parâmetros		Grupo NEB (n = 11)	Grupo VNI + NEB (n = 10)	P Valor
FR	Ipm			
	Antes	29.18 ± 1.40	30.20 ± 2.04	NS
	Depois	21.09 ± 2.21	14.30 ± 2.54	0.00
VC	L			
	Antes	0.368 ± 0.089	0.355 ± 0.072	NS
	Depois	0.459 ± 0.078	0.55 ± 0.072	0.01
VM	L			
	Antes	10.64 ± 2.45	10.69 ± 2.23	NS
	Depois	9.647 ± 1,63	7.768 ± 0.84	0.00

Valores expressos em média ± DP.

NS = não significante.

Definição das abreviações: FR = frequência respiratória; VC = volume corrente; VM = volume minuto.

TABELA 3

Parâmetros		Grupo NEB (n = 11)	Grupo VNI + NEB (n = 10)	p Valor
VEF ₁	% predito			
	Antes	44.24 ± 18.69	51.26 ± 11.46	NS
	Depois	57.40 ± 15.32	75.32 ± 15.69	0.00
	% ganho	13.16 ± 3.38	24.05 ± 7.86	0.00
CVF	% predito			
	Antes	43.08 ± 18.69	50.18 ± 11.26	NS
	Depois	53.12 ± 12.84	70.85 ± 15.11	0.00
	% ganho	10.04 ± 5.39	20.67 ± 8.88	0.00
PFE	% predito			
	Antes	41.61 ± 10.34	40.36 ± 9.70	NS
	Depois	52.76 ± 9.87	67.63 ± 19.06	0.03
	% ganho	11.14 ± 5.80	27.26 ± 11.14	0.00
CI	% predito			
	Antes	55.38 ± 15.52	59.98 ± 15.80	NS
	Depois	72.68 ± 16.93	92.81 ± 21.59	0.02
	% ganho	17.29 ± 8.70	32.82 ± 17.55	0.01

Valores expressos em média ± DP.

NS = não significante (comparação das medidas iniciais de cada grupo).

Definição das abreviações: VEF₁ = volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF = capacidade vital forçada; PFE = pico de fluxo expiratório; CI = capacidade inspiratória.

TABELA 4

	Grupo	Gradiente Vertical		Gradiente Horizontal	
		Segmento	p Valor	Segmento	p Valor
Pulmão direito	NEB	Sup < Med	0.00	Cen > Int	0.02
		Sup < Inf	0.00	Cen > Per	0.00
		Med > Inf	0.00	Int > Per	0.00
	VNI + NEB	Sup < Med	0.00	Cen > Int	0.01
		Sup < Inf	0.00	Cen > Per	0.00
		Med > Inf	0.00	Int > Per	0.00
Pulmão Esquerdo	NEB	Sup < Med	0.00	Cen > Int	0.00
		Sup < Inf	NS	Cen > Per	0.00
		Med > Inf	0.00	Int > Per	0.00
	VNI + NEB	Sup < Med	0.00	Cen > Int	0.00
		Sup < Inf	0.01	Cen > Per	0.00
		Med > Inf	0.02	Int > Per	0.00

Valores expressos com médias $\pm$ DP.

NS = não significante.

Definição das abreviações: Sup = região superior; Med = região média; Inf = região inferior; Cen = região central; Int = região intermediária; Per = região periférica.

TABELA 5

	Parâmetro	Correlação de Pearson		p Valor	
		PD	PE	PD	PE
Grupo NEB	VEF ₁	r = - 0.78	r = - 0.65	p = 0.00	p = 0.02
	FEF _{25-57%}	r = - 0.70	r = - 0.62	p = 0.01	p = 0.04
	CI	r = - 0.91	r = - 0.78	p = 0.00	p = 0.00
Grupo VNI	FEF _{25-57%}		r = - 0.74		p = 0.01

Definição das abreviações: VEF₁ = volume expiratório forçado no primeiro segundo; FEF_{25-75%} = fluxo expiratório forçado entre 25 – 75%; CI = capacidade inspiratória.

FIGURA 1

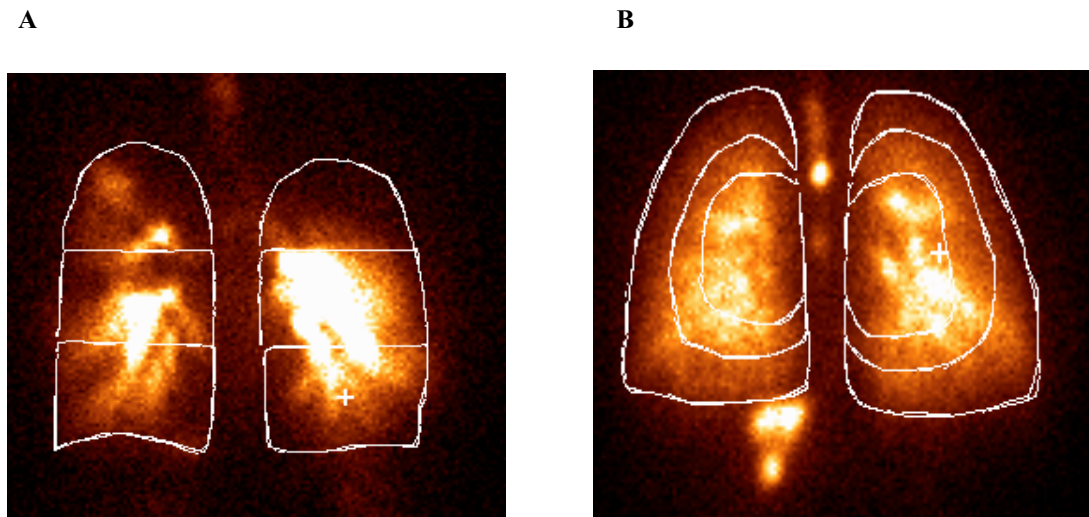


FIGURA 2

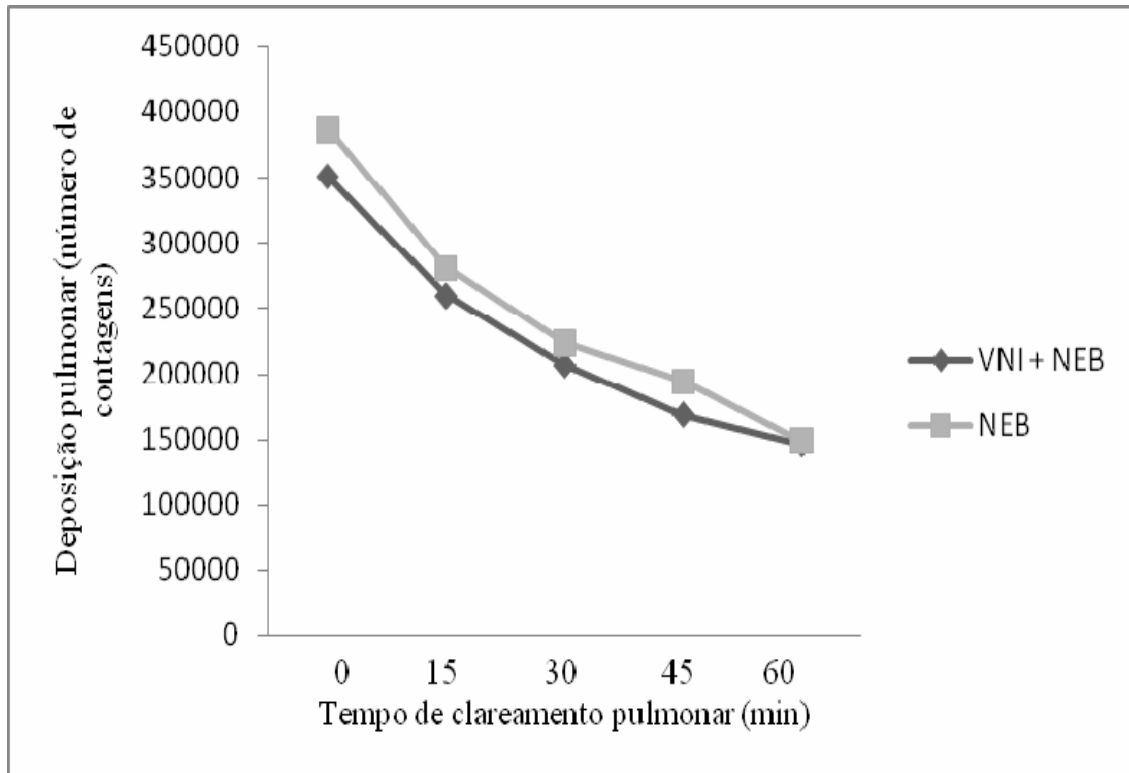
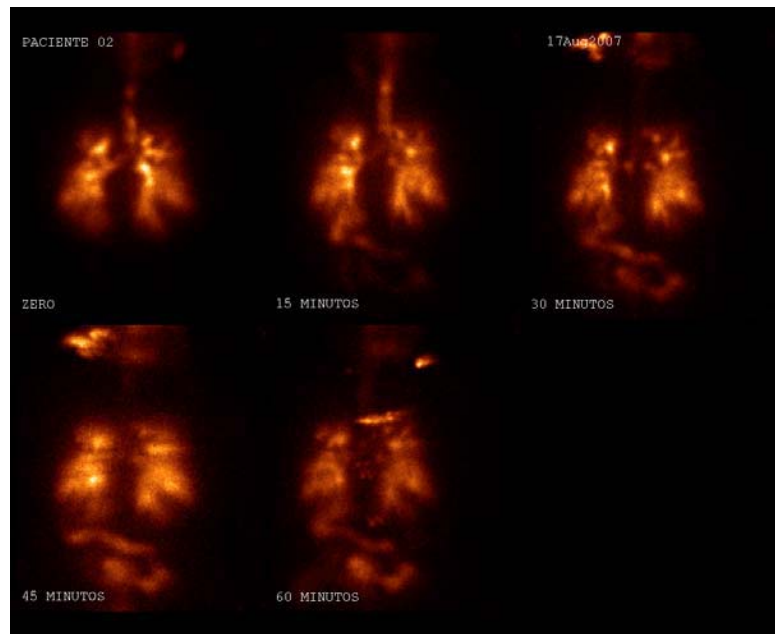
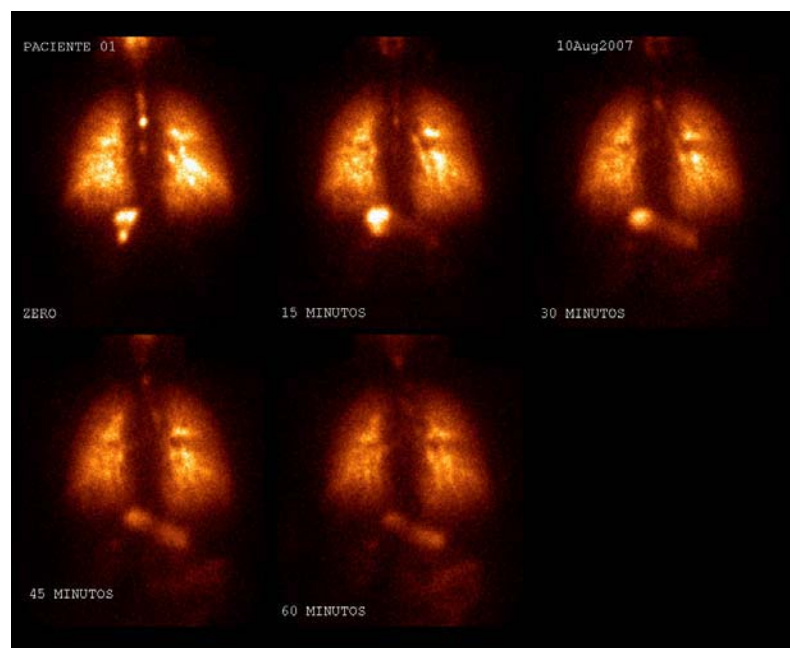


FIGURA 3

A



B



LEGENDA DAS TABELAS

TABELA 1. Características antropométricas e cardiopulmonares obtidas na admissão dos pacientes asmáticos, randomicamente distribuídos no grupo controle (NEB) e no grupo experimental (VNI + NEB).

TABELA 2. Medidas dos parâmetros ventilatórios obtidos antes e depois do experimento em ambos os grupos controle (NEB) e experimental (VNI + NEB).

TABELA 3. Ganhos percentuais alcançados na prova de função pulmonar e capacidade inspiratória em ambos os grupos de pacientes atendidos na emergência durante a crise de asma.

TABELA 4. Índice de deposição do radioaerossol nos gradientes vertical e horizontal para cada região pulmonar em ambos os grupos de asmáticos atendidos na emergência durante a crise de asma.

TABELA 5. Correlações entre o índice de penetração do radioaerossol e os parâmetros da função pulmonar obtidas nos dois grupos de asmáticos.

LEGENDA DAS FIGURAS

Figura 1. Padrão de deposição heterogêneo observado nas imagens cintilográficas dos pacientes asmáticos com predomínio da deposição do radioaerossol nas regiões centrais em um paciente do grupo NEB (A) e outro paciente do grupo VNI + NEB (B).

Figura 2. Deposição pulmonar do radioaerossol (número de contagens) em função do tempo de clareamento pulmonar (min) de ambos os grupos de asmáticos atendidos no setor de emergência. *Losangos preto*, representam o grupo VNI + NEB e *quadrados cinza*, o grupo NEB.

Figura 3. Imagens obtidas durante o clareamento pulmonar (CP) de pacientes asmáticos, cuja classificação da crise foi severa (A) e moderada (B).

Original Article

Submitted to the American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine

Analising the effects of coupling nebulization to noninvasive ventilation through pulmonary scintigraphy on the radioaerossol deposition during acute asthma exarcebations

Valdecir Castor Galindo Filho⁽¹⁾, Thayse Neves Santos Silva⁽²⁾, Rita de Cássia Ferreira⁽³⁾, Maria José Clemente Menezes⁽⁴⁾, Paulo Almeida Filho⁽⁴⁾, Verônica Franco Parreira⁽⁵⁾ Armèle de Fátima Dornelas de Andrade⁽⁶⁾,

¹Mestrando em Saúde do Adulto e do Idoso, Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco e Docente da Faculdade Integrada do Recife - FIR

²Docente da faculdade Integrada do Recife - FIR

³Pneumologista do Hospital Universitário Hoswaldo Cruz

⁴Setor de Imageologia do Real Hospital Português

⁵Professor Associado do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco

⁶Professor Associado do Departamento de Fisioterapia Universidade Federal de Minas Gerais.

Correspondence to: Profa. Dra. Armèle Dornelas de Andrade, Depto de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco, Av. Prof. Moraes do Rego, S/N, Cidade Universitária, Recife, PE – Brasil, email: armele@pesquisador.cnpq.br

Keywords: Noninvasive ventilation, acute asthma, nebulization, pulmonary scintigraphy and radioaerossol deposition.

ABSTRACT

Rationale: Coupling nebulization to noninvasive ventilation (NV) through positive pressure is one of the therapeutic possibilities for treating asthma episodes. However, despite the clinical benefits, there are few studies published in the literature on the subject and these studies have been controversial.

Objectives: Assess the effects of coupling nebulization with bi-level NV during asthma exacerbations on radioaerosol deposition and cardiopulmonary parameters; correlate pulmonary function with radioaerosol deposition index (RDI), radioaerosol penetration index (RPI) and pulmonary clearance (PC).

Methods: A randomized controlled trial was carried out at an emergency department involving 21 asthmatic subjects randomly allocated into two groups: control group, receiving nebulization alone (NEB – 11 patients); and experimental group, coupling nebulization with NV (VN+NEB – 10 patients). During nebulization, bronchodilator drugs were used (salbutamol – 2.5mg and ipratropium bromide – 0.25mg) for an interval of 9 minutes. Following the inhalation process, particle counts were performed using a gamma camera to obtain images for the analysis of regions of interest (ROIs) and PC at intervals of 0, 15, 30, 45 and 60 minutes.

Measurements and main results: We observed a reduction in breathing rate (BR) ($p=0.00$) and minute ventilation (MV) ($p=0.01$) as well as a rise in tidal volume (TV) ($p=0.01$). There were percentage gains in forced expired volume in the first second (FEV1) of 24.05 ± 7.86 ($p=0.00$), forced vital capacity (FVC) of 20.67 ± 8.88 ($p=0.00$), expiratory peak flow (EPF) of 27.26 ± 11.14 ($p=0.00$) and inspiratory capacity (IC) of 32.82 ± 17.55 ($p=0.01$) in the NV+NEB group when compared to NEB group. No significant differences were found between groups regarding PDI and PC. Negative correlations were found between FEV1, FEF_{25-75%}, IC and RPI.

Conclusion: We conclude that the use of nebulized β_2 -agonists coupled with NV during asthma exacerbations may promote higher mechanical bronchodilation in obstructed airways without increasing pulmonary aerosol deposition when compared to nebulized β_2 -agonists alone.

INTRODUCTION

Asthma is highly prevalence worldwide and acute exarcebations can lead to acute respiratory failure (ARF) (1-3). The first line in intervention treatment for asthma exacerbations is nebulization to administer β_2 -agonist directly into the respiratory system with the aim of inverting the obstructive process (4-7). However, in patients that progress with a worsening of respiratory discomfort, noninvasive ventilation (NV) is performed through a bi-level pressure increase in tidal volume (TV), adding positive end-expiratory pressure (PEEP), which is able to recruit collapsed alveolar units, to revert alterations in ventilation-perfusion mismatching and offset iPEEP, which builds up during an asthma crisis (8-11).

A reduction in respiratory work reduction, improvements in oxygenation and increases in expiratory peak flow (EPF) and forced expiratory volume in the first second (FEV_1) are some of the benefits of NV in the treatment of asthma attacks (10,12-15). Despite these clinical improvements attributed to NV during asthma exacerbations and the well-established effects of nebulization, there are few studies in the literature coupling both therapeutic resources.

We found no studies in the researched literature on scintigraphic analysis of radioaerosol deposition through the use of positive pressure during asthma crises. A previous study published by our group (16) analyzed radioaerosol lung deposition through scintigraphy in healthy volunteers and found that simultaneously coupling nebulization with NV reduced aerosol deposition in the lungs.

Thus, the purpose of the present study was to assess the effect of coupling nebulization with NV during asthma crises on radioaerosol lung deposition and cardiopulmonary parameters as well as to correlate pulmonary function data with

radioaerosol deposition index (RDI), radioaerosol penetration index (RPI) and pulmonary clearance (PC).

METHODS

Studied sample

A controlled randomized trial was carried out between June and September 2007 at a public emergency service. Thirty-nine male and female patients with asthma exacerbation, aged 18 to 65 years were enrolled in the study. The project received approval from the Institutional Ethics Committee and informed consent for participation in the study was obtained directly from the patients.

During admission to the emergency ward, all patients were diagnosed by the attending physician as having asthma exacerbation and were initially treated through nebulization with salbutamol (2.5mg) and ipratropium bromide (0.25mg), as in the previous study protocol, and spirometry was performed after a half an hour (Vitalograph Portable Spirometer 2120, Buckingham, UK) (10). In accordance with the guidelines of the American Thoracic Society (17), a variance of 0.2 L was allowed between tests and the average of three measurements was recorded.

Inclusion criteria

Patients were eligible for study on the basis of having a clinic diagnosis of moderate to severe asthma ($FEV_1 < 60\%$ of predicted values) (18); breathing rate > 25 bpm; history of asthma for at least 1 year; duration of current asthma attack of < 7 days and reversibility of FEV_1 of at least $\leq 10\%$ after the administration of bronchodilator drugs.

Exclusion Criteria

Exclusion criteria included the following: smoking habits, cardiopulmonary diseases (COPD, pneumonia, heart failure, myocardial infarction, pneumothorax) hypertemia, indication of intubation and need for invasive mechanical ventilation, hemodynamic instability (heart rate > 150 bpm and systolic blood pressure < 90 mmHg), heart arrhythmia, changes in level of consciousness, pregnancy and contra-indications to the use of NV (11).

Protocol

Patients were randomly allocated into two groups by lots using envelopes. The control group was made up of patients using nebulization (NEB) alone. The experimental group included patients receiving NV coupled with nebulization (NV+NEB). Allocation was performed immediately following admission; thus, blind allocation was not possible.

We measured cardiopulmonary parameters both before and after the experimental protocol (breathing rate – BR; peripheral oxygen saturation – SpO₂; tidal volume – TV; minute ventilation – MV; heart rate – HR; systolic blood pressure – SBP; diastolic blood pressure – DBP and inspiratory capacity – IC), using pulse oxymetry (ACTIVE from Ecafix, Lapa, São Paulo, Brazil), manual pressure manometer (Welch AllynTM DS 44-11CB, USA) and ventilometer (Wright Respirometer Mark 8, Ferraris Medical Ltda, Englad). The average of three measurements from each parameter was considered. For IC, reference values were obtained according to Stocks and Quanjer (19).

We used an established protocol (16) during radioaerosol inhalation, using DTPA-Tc^{99m} with radioactivity of 25 mCi. Nebulization was performed using the same drugs as at admission; oxygen flow titrated in 7 Lpm for 9 min; TV and inspiratory flow (IF) were measured at the 3rd, 6th and 9th min through the sensor flow (TRACE-5; Intermed, São Paulo, Brazil). NV was administered using facial mask attached by straps (BIPAP Synchrony; Respironics®, Murrysville, Pennsylvania, USA). IPAP and EPAP levels were set at 12 cmH₂O and 5 cmH₂O, respectively. In the control group (NEB), inhalation was performed using the same type of mask attached by straps.

Immediately after radioaerosol inhalation, radioactivity counts were performed in the gamma camera (FORTE, Adac Laboratories, EUA) at intervals of 0, 15, 30, 45 and 60 (16) and regions of interest (ROIs) were delimited, as in a previously established protocol (20). RDI was expressed by percentage and obtained through the ratio between the counts in each ROI and total counts in the respective lung. RPI for each lung was expressed by the ratio between counts in the central region (CR) and the counts in the peripheral region (PR), considering the sum of deposition in the intermediate and peripheral ROIs ($RPI = CR / PR \times 100$). PC assessed the permeability of the epithelial alveoli barrier through images obtained at intervals of 0, 15, 30, 45 and 60 min.

Statistical Analysis

The sample size was obtained considering a power of 90%, $\alpha = 0.05$ and $\beta = 0.10$ according to data from a previous study (16), determining a minimum of 7 patients for each group. The Kolmogorov-Smirnov test and Levene test were employed initially. The paired Student's t-test was used to analyze intra-group variance. The independent Student's t-test was used to compare intra-group variance. PC analysis was performed

through the MANOVA test. Pearson's correlation was used to compare RDI, RPI and PC with pulmonary function. Results were expressed in mean $\pm$ SD, using the SPSS 15.0 statistics software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), considering a 95% confidence interval ($p < 0.05$).

RESULTS

Thirty-nine patients were admitted during the study period. Six refused to participate in the protocol; five did not fulfill the inclusion criteria (age, tobacco history and possible respiratory infection); two did not adapt to the NV mask; and 5 did not complete the experiment (presence of cough or unprepared to complete the protocol). Thus, a total of 21 eligible patients participated in the study and were randomly allocated to the two groups. Patient characteristics regarding anthropometric data, pulmonary function test and inspiratory capacity were similar for both groups (Table 1).

Cardiopulmonary parameters

There was reduction in BR and MV, and increase in TV and IC in the VNI + NEB group when compared to the NEB group (Table 2). We did not observe differences between groups regarding HR, SpO₂, SBP and DBP after intervention.

Pulmonary function test and inspiratory capacity

Spirometric data reached percentage gains for FVE1, FVC and EPF in the VNI + NEB group when compared to the NEB group. FEF_{25-75%} exhibited no significant difference between groups (Table 3).

Tidal volume and inspiratory flow during inhalation

There was an increase in TV and IF during inhalation in the VNI + NEB group when compared to the NEB group: TV (1.018 ± 0.39 vs 0.648 ± 0.20 L, $p=0.01$) and IF (47.40 ± 11.12 vs 34.74 ± 11.06 Lpm, $p=0.02$).

Radioaerosol pulmonary index

There were no differences in radioaerosol lung deposition between groups. Table 3 shows the intra-group analysis of RDI according to vertical and horizontal gradients for each pulmonary region. There were intra-group differences, except when comparing upper and lower thirds of the left lung in VNI + Neb group (Table 4).

Radioaerosol penetration index

There was no significant difference in RPI between groups, but there was a negative correlation between RP and VEF_1 , $FEF_{25-75\%}$ and IC obtained upon admission of the patients in the NEB group and $FEF_{25-75\%}$ in the VNI+NEB group in the left lung alone (Table 5).

Qualitative radioaerosol deposition analysis (Figure 1) revealed greater particle deposition in the central region in the right and left lungs for both groups studied, characterized by the presence of “hot spots”.

Pulmonary clearance

For the PC analysis, we considered “0” time as the first image obtained at the end of inhalation, but after interval of “15”, “30”, “45” and “60” min, new images were

taken in order to perform a temporal analysis. There was an intra-group count reduction in PC over time ($p < 0.05$), but no significant difference was observed between groups.

To compare lung deposition between the intervals described above, linear regression models were adjusted for each group, considering time as a categorical variable. Two logarithmic equations were obtained: $\text{Logtdo} = 12.57 - 0.0147 \times \text{time}$ (VNI + NEB group) and $\text{Logtdo} = 12.78 - 0.0154 \times \text{time}$ (NEB group). Based on these equations, mean radioaerosol half-life was approximately 34 min in the VNI + NBE group and 39 min in the NEB group (Figure 2).

Figure 3 illustrates the qualitative pulmonary clearance in patients with different levels of obstruction, presenting A) a patient with asthma crises classified as severe and B) another patient with moderate asthma crisis.

DISCUSSION

The results from this controlled randomized trial demonstrate that simultaneously coupling nebulization with NV in patients with asthma exacerbations favors a reduction in respiratory work and improves pulmonary function, specifically regarding FEV_1 , FVC, EPF, TV, MV and IC, but we found no increase in radioaerosol deposition in the lungs.

During asthma attacks patients exhibit an increase in respiratory work, represented a rise in BR and MV as well the excessive recruitment of accessory muscles (4,21). NV may be an alternative for treating patients with severe and refractory asthma crises. The effect of NV, observed in our results, was a drop in BR and MV in the group

using nebulized β_2 -agonists coupled with NV. Others studies in the literature corroborate our findings, reporting a reduction in BR and respiratory muscle recruitment as well as improved gas exchange in patients with asthma treated in the emergency room or hospitals after the use of NV (3,10,13-16,22).

Concomitantly to BR reduction, we found a significant increase in TV in the group using positive pressure when compared to NEB group. This result may be due to the benefits from IPAP that, apart from diminishing muscle fatigue and dyspnea, also improve TV due to the increased ventilatory comfort experienced by the patients (14).

Regarding spirometric data, coupling nebulization with NV led to an increase in FVC, FEV₁ and EPF when compared to the group with nebulization alone. Similar results were found by Pollack and coworkers, who found a significant rise in EPF in patients with asthma as a bronchodilator response to coupling the delivery of β_2 -adrenergic agonists using PSV (pressure support ventilation) + PEEP when compared to the group with nebulization alone (12). However, the methodology employed by the authors did not allow clarify whether this increased PEF was due to IPAP pressure or a consequence of drug distribution into the lungs after administering NV. The study also failed to assess other parameters and EPF measures were not carried out with the aid of a spirometer, which is less effort dependent.

Soroksky and coworkers used NV through BIPAP on patients with asthma for 4 hours and observed improvements in spirometric parameters in addition to relieving respiratory discomfort and reducing intubation time (10). According to the authors, the increases were achieved due to the relief of the load imposed on the inspiratory muscles and the direct bronchodilator effect from positive pressure, thereby diminishing iPEEP

and favoring the recruitment of collapsed alveolar units and consequently improving ventilation-perfusion mismatching.

Comparing our findings to the data from the above study is limited due to the methods employed, as the authors did not administer NV concomitantly to nebulization, which was done in intervals without positive pressure. For this reason, we consider our study to be the first controlled, randomized trial using simultaneous NV and nebulization, analyzed through radioaerosol particle deposition and its correlation to pulmonary function.

Mechanical effects obtained by the use of non-invasive positive pressure were also reported by Soma and coworkers administering BIPAP for 40 min in patients with asthma with mild to moderate disease severity and observed improvements in pulmonary function as well as a relief in respiratory discomfort (16). These authors called attention to the IPAP and EPAP levels required, as improvement in lung function was observed even with low-pressure.

Unlike the above study, we performed NV coupled with nebulization and observed a significant improvement in pulmonary function, but radioaerosol lung deposition was lower. Thus, we believe that mechanical bronchodilation arising from NV was the primary reason for the functional and clinical improvement of the patients.

There was a greater increase in IC in the group using NV. A number of studies have demonstrated IC gains in COPD, reducing the dynamic hyperinflation process after treatment with drugs or pulmonary rehabilitation (23-25). The higher percentage gain of IC was likely due to a decrease in inspiratory muscular load as a consequence of the EPAP applied, with the reduction in iPEEP and increase in IC.

We found no reports in the literature on the scintigraphic analysis of lung deposition in asthma coupling positive pressure with nebulization. However, radioaerosol deposition in patients with stable chronic bronchitis using intermittent positive pressure breathing (IPPB) compared to nebulization during spontaneous breathing presented no increase in peripheral aerosol deposition, identifying greater higher particle impactation in the upper airways (26). On the other hand, an increase of 30% in radioaerosol deposition without impactation in proximal airways during application of PSV+PEEP has been observed in children with cystic fibrosis (27).

In our results, no significant difference was found in radioaerosol deposition between groups and comparisons to the studies described above are limited due to pathological conditions in our sample. However, a previous study conducted by our group (16) on healthy subjects observed greater radioaerosol deposition in the group that inhaled without positive pressure when compared to the group coupling nebulization with BIPAP as well as a positive correlation between particle counts and TV and IF values, revealing an increase in TV and low IF generation (25 L/min), possibly increasing aerosol deposition.

Furthermore, several factors may affect aerosol deposition and IF is pointed out as an important determinant of particle transport and deposition. Thus, higher flows could lead to higher aerosol impactation in the upper and central airways, as turbulent flows produce strong inertial forces that impact aerosols in the proximal airways (28, 29). During inhalation, we monitored IF and TV, observing a significant increase in these variables in the NVI + NEB group when compared to the NEB group. Both groups had an IF above 30 L/min, favoring a greater penetration of radioaerosol in the

central airways. This is similar to results described in other studies, in which flows reached values of around 40 L/min, contributing to less peripheral deposition (15,26).

Another aspect that has been observed is TV increases in the group using positive pressure. Thus, increases in TV that exceed those obtained in IF promote changes in the respiratory pattern during PSV application, minimizing particle impactation in the proximal airways (30). Our results did not corroborate with these findings, as there was an excessive increase in IF associated to the rise in TV during inhalation in the patients of both groups. However, an increase in TV promotes a rise in expiratory time, which possibly contributed to the decrease in BR and the retention of alveolar gas. This was demonstrated by the reduction in TV, as there was a reduction in load imposed on the respiratory muscles.

No correlation was found between lung deposition and TV or IF. This result may be attributed to the obstructive process, as IPAP generates higher flows and consequently hinders radioaerosol penetration to the periphery of lungs, which is concentrated centrally. We explain this in this way because our methods were similar to those used by França and coworkers, differing only with regard to the pathology of the patients (16).

An increase in PDI in the vertical gradient was observed in the middle third when compared to upper and lower thirds. There was also greater deposition in the lower third when compared to upper thirds for both lungs in the groups studied. However, we found no difference in radioaerosol counts between the upper and lower thirds in the left lung in the NEB group. This regional difference in deposition is attributed to the vertical gradient between the base and apex of the lung, demonstrating that these segments are in different positions on the pressure/volume curve. Thus,

alveoli of the apex are more extended, but less yielding and present less volumetric variation during inspiration, which may promote lower radioaerosol penetration. On the other hand, alveoli of the base show less expansion, but are more yielding and permit a higher volumetric variation during inspiration, consequently increasing the amount of radioaerosol (31).

Moreover, the scintigraphic images showed an irregular deposition pattern between patients, whose bronchopulmonary obstruction may affect different pulmonary segments in a variable manner. This explains the greater deposition in the higher middle third for both lungs and the difference in deposition in the upper and lower thirds in the left lung only in the NEB group.

Regarding PDI in the horizontal gradient, we observed greater deposition in the central region when compared to the intermediate and peripheral regions. In regions with mild to severe obstruction, increased velocity and turbulent flows seem to promote deposition through the impactation mechanism, resulting in a concentration of radioaerosol in “hot spots” near the obstructed areas (27). This may explain the higher deposition in the central region in both groups.

We found RPI to be higher in central region in both groups, reducing the percentage that reached the intermediate and peripheral regions. Comparison of these data with those described by Faroux and coworkers, who found a higher RPI in the positive pressure group (27), is limited, as the patients assessed had cystic fibrosis, the obstructive process of which has spirometric characteristics that differ from patients with asthma.

Correlations between spirometric parameters and IC with RPI revealed that there was a negative correlation to FEV_1 , $FEF_{25-75\%}$ and IC in the NEB group, and only to

FEF $_{25-57\%}$ in the NEB + VNI group. This demonstrates that lower the lower initial pulmonary function values of the patients in the sample led to greater radioaerosol deposition centrally, thereby denoting the severity of the obstruction. 79% of the sample was classified as having severe asthma crisis and 24% had moderate asthma crisis, based on the IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma (Brazilian Guidelines for Asthma Management) (32).

These alterations of pulmonary function may reflect the bronchial remodeling process, which compromises the respiratory tract heterogeneously, promoting changes in the smooth muscles tone and connective tissue through a dynamic process of cell differentiation, migration and maturation (33-35). Furthermore, differences were found in inflammatory patterns and structural changes in the walls of the airways between individuals as well as atopic and non-atopic patients with asthma through biopsies. This suggests changes in the immune response to distinct forms of asthma (36). From a total of 21 patients, 18 reported having atopic asthma, which indicates relevant alterations to the remodeling process. However, we cannot say that such alterations would be relevant to the process of bronchial remodeling, as we did not perform a histological analysis of the patients, which should be considered a limitation of this study.

Regarding PC, radioaerosol particles can be eliminated through the respiratory epithelium, mucociliar clearance and coughing, which are related to the particle deposition site (37). ^{99m}Tc -DTPA was used in the present study, which is cleared through the alveoli-capillary membrane, with a mean biologic half-life of approximately in 60 minutes, providing a lower pulmonary radiation. We found that the mean radioaerosol half-life was similar for both groups, possibly due to bronchial obstruction in patients with asthma, leading to a reduction of mean half-life due to the greater

radioaerosol deposition in the central airways. Thus, when considering drug use during an asthma crisis, it should be taken into account that PC time may influence the bronchodilator response.

In conclusion, this is the first study to simultaneously associate nebulization with NV through positive pressure in the treatment of asthma exacerbation. Although radioaerosol lung deposition was not greater using NV, we may consider the main effect from NV in patients with asthma to be mechanical bronchodilation, promoting considerable patency of the airways due to the administration of positive pressure as well as the recruitment of closed alveoli units and improvement in functional residual capacity. Moreover, we found clinical improvements regarding BR and a reduction in respiratory work in the group that nebulized using positive pressure, as well as improvements in pulmonary function, represented by percentage gains and subsequent relief of bronchopulmonary obstruction.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are grateful to Dr. Cristiana Almeida for granting use of the *Real Nuclear* for the scintigraphic examinations; KESA and WHITE MARTINS for the devices for positive pressure and monitoring respiratory parameters. Our sincere thanks go to Dr. Eduardo Tenório Ériko de França for his valuable suggestions regarding the methodology used in the study.

REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma (GINA) [homepage on the Internet]. [update Sep 2006; cited 2006 Sep 27]. Bethesda: NHLBI/WHO; 2006. Available from: www.ginasthma.com
2. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults: a review. *Chest* 2004;125:1081-1102.
3. Meduri GU, Cook TR, Turner RE, Cohen M, Leeper KV. Noninvasive positive pressure ventilation in status asthmaticus. *Chest* 1996;110:767-774.
4. Anderson PJ. History of aerosol therapy: liquid nebulization to MDIs to DPIs. *Respir Care* 2005;50(9):1139-1149.
5. Rau JL. The inhalation of drugs: advantages and problems. *Respir Care* 2005;50(3):367-382.
6. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, Dhand R, Guyatt G. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines. American College of Chest Physicians / American College of Asthma, Allergy and Immunology. *Chest* 2005;127:335-371.
7. Hanania NA, Moore RH, Zimmerman JLK, Miller CT, Bag R, Sharafkhaneh A, Dickey BF. The role of intrinsic efficacy in determining response to a β_2 -agonist in acute severe asthma. *Respir Med* 2007;101:1007-1014.
8. Aldrich TK, Hendler JM, Vizioli LD, Park M, Multz AS, Shapiro SM. Intrinsic positive end-expiratory pressure in ambulatory patients with airways obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(4):845-849.

9. Parreira VF; Jounieaux V; Aubert G, Dury M, Delguste PE, Rodenstein DO. Nasal two-level positive-pressure ventilation in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1616-1623.
10. Soroksky A, Stav D, Shpirer I. A pilot prospective, randomized, placebo-controlled trial of bilevel positive airway pressure in acute asthmatic attack. *Chest* 2003;123:1018-1025.
11. Metha S, Hill NS. State of Art - Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:540-577.
12. Pollack CV, Fleisch KB, Dowsey K. Treatment of acute bronchospasm with β -adrenergic agonist aerosols delivered by a nasal bilevel positive airway pressure circuit. *Ann Emerg Med* 1995;26:552-557.
13. Thill PJ, McGuire JK, Baden HP, Green TP, Checchia PA. Noninvasive positive pressure ventilation in children with lower airway obstruction. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5:337-342.
14. Carroll CL, Schramm CM. Noninvasive positive pressure ventilation for the treatment of status asthmaticus in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96(3):454-459.
15. 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). *Inter Med* 2008;47:493-501.
16. França EET, Dornelas de Andrade AF, Cabral G, Almeida Filho P, Silva KC, Galindo Filho VC, Marinho PEM, Lemos A, Parreira VF. Nebulization associated with bi-level noninvasive ventilation: analysis of pulmonary radio aerosol deposition. *Resp Med* 2006;100(4):721-728.

17. ATS – American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. ATS statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;(Suppl):77-120.
18. Pereira CAL, Barreto SP, Simões JG. Valores de referência para espirometria de uma amostra da população brasileira adulta. *J Pneumologia* 1992;18:10-22.
19. Stocks J, Quanjer H. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. ATS Workshop on lung volume measurements official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1996;8:492-606.
20. Nobre MEP, Lopes F, Cordeiro L, Marinho PEM, Silva TNS, Amorim C, Cahalin LP, Dornelas de Andrade. Inspiratory muscle endurance testing: pulmonary ventilation and electromyographic analysis. *Respir Physiol Neurobiol* 2007;(155):41-48.
21. Shirivam U, Donath J, Khan FA, Juliano J. Effects of continuous positive airway pressure in acute asthma. *Respiration* 1987;52:157-162.
22. Beers SL, Abramo TJ, Bracken A, Wiebe RA. Bilevel positive airway pressure in the treatment of status asthmaticus in pediatrics. *Am J Emerg Med* 2007;25:6-9.
23. Duranti R, Filipelli M, Bianchi R, Romagnoli I, Pelegriano R, Brusasco V, Scano G. Inspiratory capacity and decrease in lung hyperinflation with albuterol in COPD. *Chest* 2002;122:2009-2014.
24. Celli B, ZuWallack R, Wang S, Kesten S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest* 2003;124:1743-1748.

25. Casaburi R, Porszasz J. Reduction of hyperinflation by pharmacologic and other interventions. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:185-189.
26. Dolovich M, 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.
27. Fauroux B, Itti E, Peugeot J, Isabey D, Meignan M, Ferry G, Lofaso F, Willemot JM, Clément A, Harf A. Optimization of aerosol deposition by pressure support in children with cystic fibrosis – an experimental and clinical study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2265-2271.
28. Newman SP, Woodman G, Clarke SW. Deposition of carbenicillin aerosols in cystic fibrosis: effects of nebuliser system and breathing pattern. *Thorax* 1988;43:318-322.
29. Hess D, Fischer D, Williams P, Pooler S, Kacmarek RM. Medication nebulizer performance. Effects of diluent volume, nebulizer flow, and nebulizer brand. *Chest* 1996;110:498-505.
30. Fauroux B, Boulé M, Lofaso F, Zérah F, Clément A, Harf A, Isabey D. Chest physiotherapy in cystic fibrosis: improved tolerance with nasal pressure support ventilation. *Pediatrics*;103:e32.
31. Hayes M, Taplin GV. Lung imaging with radioaerosols for the assessment of airway disease. *Semin Nucl Med* 1980;10(3):243-250.
32. IV Diretrizes Brasileiras para o manejo da asma. *J Bras Pneumol* 2006;32(Supl 7):S447-S74.

33. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma: from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1720-45.
34. Kariyawasam HH, Aizen M, Barkans J, Robinson DS, Kay AB. Remodeling and airway hyperresponsiveness but not cellular inflammation persist after allergen challenge in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:896-904.
35. Panettieri RA, Kotlikoff MI, Gerthoffer WT, Hershenson MB, Woodruff PG, Hall IP, Banks-Schlegel S. Airway smooth muscle in bronchial tone, inflammation, and remodeling – Basic knowledge to clinical relevance. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:248-252.
36. Amin K, Lúdviksdóttir D, Janson C, Nettelbladt O, Björnsson E, Roomans GM, Boman G, Sevéus L, Venge P. Inflammation and structural changes in the airways of patients with atopic and nonatopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2295-2301.
37. O'Doherty MJ, Miller RF. Pulmonary nuclear medicine. *Eur J Nuclear Med* 1992;19:586-589.

TABLES AND FIGURES

TABLE 1
ANTHROPOMETRIC AND CARDIOPULMONARY CHARACTERISTICS FROM
CONTROL GROUP (NEB) AND EXPERIMENTAL GROUP (VNI + NEB)

Parameters		NEB Group	VNI + NEB group	p Value
Number of patients		11	10	
Age	M/F	44.18 ± 10.34	49.50 ± 8.93	0.58
Sex		4/7	2/7	
Height	M	1.59 ± 0.69	1.57 ± 0.59	0.49
Weight	Kg	67.10 ± 1.04	70.39 ± 10.10	0.57
BMI	Kg/m ²	26.44 ± 3.46	27.92 ± 4.76	0.57
BR	Bpm	29.18 ± 1.40	30.20 ± 2.04	0.22
SpO ₂	%	95.36 ± 1.74	95.60 ± 1.50	0.69
TV	L	0.368 ± 0.089	0.355 ± 0.072	0.67
MV	L	10.64 ± 2.45	10.69 ± 2.23	0.90
HR	Bpm	83.45 ± 11.44	79.23 ± 12.79	0.59
SBP	mmHg	126.36 ± 16.44	125.80 ± 13.89	0.50
DBP	mmHg	84.55 ± 10.35	81.00 ± 10.22	0.57
FEV ₁	% predicted	44.24 ± 18.69	51.26 ± 11.46	0.44
FVC	% predicted	43.08 ± 18.69	50.18 ± 11.26	0.74
EPF	% predicted	41.61 ± 10.34	40.36 ± 9.70	0.70
FEF _{25-75%}	% predicted	31.85 ± 11.89	38.51 ± 7.20	0.12
IC	% predicted	55.38 ± 15.52	59.98 ± 15.80	0.97

Values expressed as mean ± SD.

NS = non-significant.

Definition of abbreviations: BMI = body mass index; BR = breathing rate; SpO₂ = peripheral oxygen saturation; TV = tidal volume; MV = minute ventilation; HR = heart rate; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; FEV₁ = forced expired volume in the first second; FVC = forced vital capacity; EPF = expiratory peak flow; FEF_{25-75%} = forced expiratory flow between 25-75%; IC = inspiratory capacity.

TABLE 2
MEASUREMENTS OF VENTILATORY DATA OBTAINED BEFORE AND AFTER
PROCEDURES IN BOTH GROUPS

Parameters		NEB Group	VNI + NEB Group	P Value
BR	Bpm			
	Before	29.18 ± 1.40	30.20 ± 2.04	NS
	After	21.09 ± 2.21	14.30 ± 2.54	0.00
TC	L			
	Before	0.368 ± 0.089	0.355 ± 0.072	NS
	After	0.459 ± 0.078	0.55 ± 0.072	0.01
MV	L			
	Before	10.64 ± 2.45	10.69 ± 2.23	NS
	After	9.647 ± 1,63	7.768 ± 0.84	0.00

Values expressed as mean ± SD.

NS = non significant.

Definition of abbreviations: BR = breathing rate; TV = tidal volume; MV = minute ventilation.

TABLE 3
PERCENTAGE GAINS REACHED IN THE PULMONARY FUNCTION
TEST AND INSPIRATORY CAPACITY IN BOTH GROUPS

Parameters		NEB group	VNI + NEB group	p Value
FEV1	% predicted			
Before		44.24 ± 18.69	51.26 ± 11.46	NS
After		57.40 ± 15.32	75.32 ± 15.69	0.00
% gain		13.16 ± 3.38	24.05 ± 7.86	0.00
FVC	% predicted			
Before		43.08 ± 18.69	50.18 ± 11.26	NS
After		53.12 ± 12.84	70.85 ± 15.11	0.00
% gain		10.04 ± 5.39	20.67 ± 8.88	0.00
EPF	% predicted			
Before		41.61 ± 10.34	40.36 ± 9.70	NS
After		52.76 ± 9.87	67.63 ± 19.06	0.03
% gain		11.14 ± 5.80	27.26 ± 11.14	0.00
IC	% predicted			
Before		55.38 ± 15.52	59.98 ± 15.80	NS
After		72.68 ± 16.93	92.81 ± 21.59	0.02
% gain		17.29 ± 8.70	32.82 ± 17.55	0.01

Values expressed as mean ± SD.

NS = non-significant (initial measurement comparison for each group).

Definition of abbreviations: FEV₁ = forced expiratory volume in the first second; FVC = forced vital capacity; EPF = expiratory peak flow; CI = inspiratory capacity.

TABLE 4
RADIOAEROSOL DEPOSITION INDEX ACCORDING TO THE
VERTICAL AND HORIZONTAL GRADIENTS IN EACH PULMONARY
REGION FOR BOTH GROUPS

	Group	Vertical Gradient		Horizontal Gradient	
		Lung Region	p Value	Lung Region	p Value
Right lung	NEB	UT < MT	0.00	CT > IT	0.02
		UT < LT	0.00	CT > PT	0.00
		MT > LT	0.00	IT > PT	0.00
	VNI + NEB	UT < MT	0.00	CT > IT	0.01
		UT < LT	0.00	CT > PT	0.00
		MT > LT	0.00	IT > PT	0.00
Left lung	NEB	UT < MT	0.00	CT > IT	0.00
		UT < LT	NS	CT > PT	0.00
		MT > LT	0.00	IT > PT	0.00
	VNI + NEB	UT < MT	0.00	CT > IT	0.00
		UT < LT	0.01	CT > PT	0.00
		MT > LT	0.02	IT > PT	0.00

Values expressed as mean $\pm$ SD.

NS = non-significant.

Definition of abbreviations: UT = upper third; M = middle third; L = lower third; C = central third; I = intermediate third; P = peripheral third.

TABLE 5
CORRELATIONS BETWEEN RADIOAEROSOL PENETRATION
INDEX WITH PULMONARY FUNCTION AND INSPIRATORY CAPACITY

	Parameter	Pearson Correlation		p Value	
		RL	LL	RL	LL
NEB group	FEF ₁	r = - 0.78	r = - 0.65	p = 0.00	p = 0.02
	FEF _{25-57%}	r = - 0.70	r = - 0.62	p = 0.01	p = 0.04
	IC	r = - 0.91	r = - 0.78	p = 0.00	p = 0.00
VNI + NEB group	FEF _{25-57%}		r = - 0.74		p = 0.01

Definition of abbreviations: RL = right lung; LL = left lung; FVE₁ = forced expiratory volume in the first second; FEF_{25-75%} = forced expiratory flow between 25 – 75%; CI = inspiratory capacity.

FIGURE 1

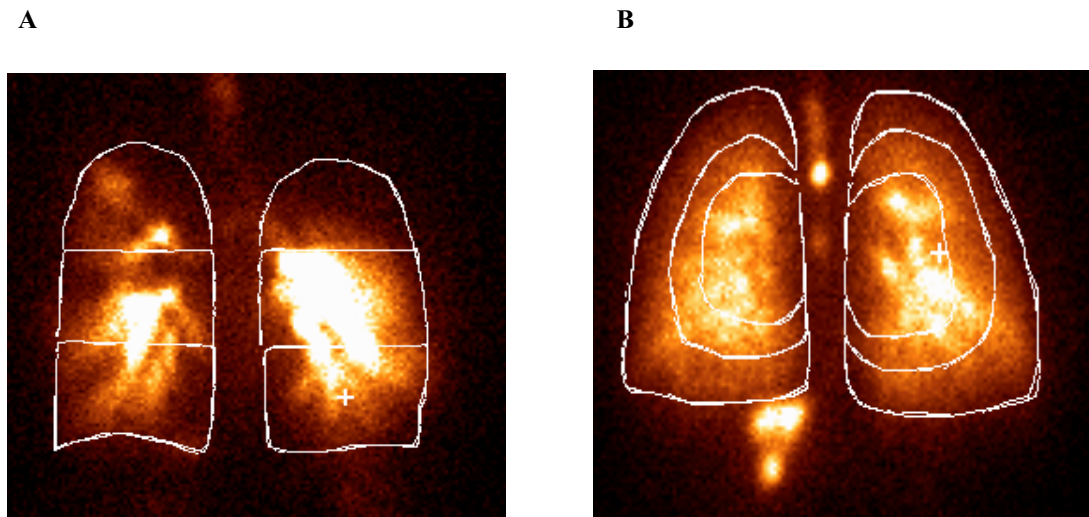


FIGURE 2

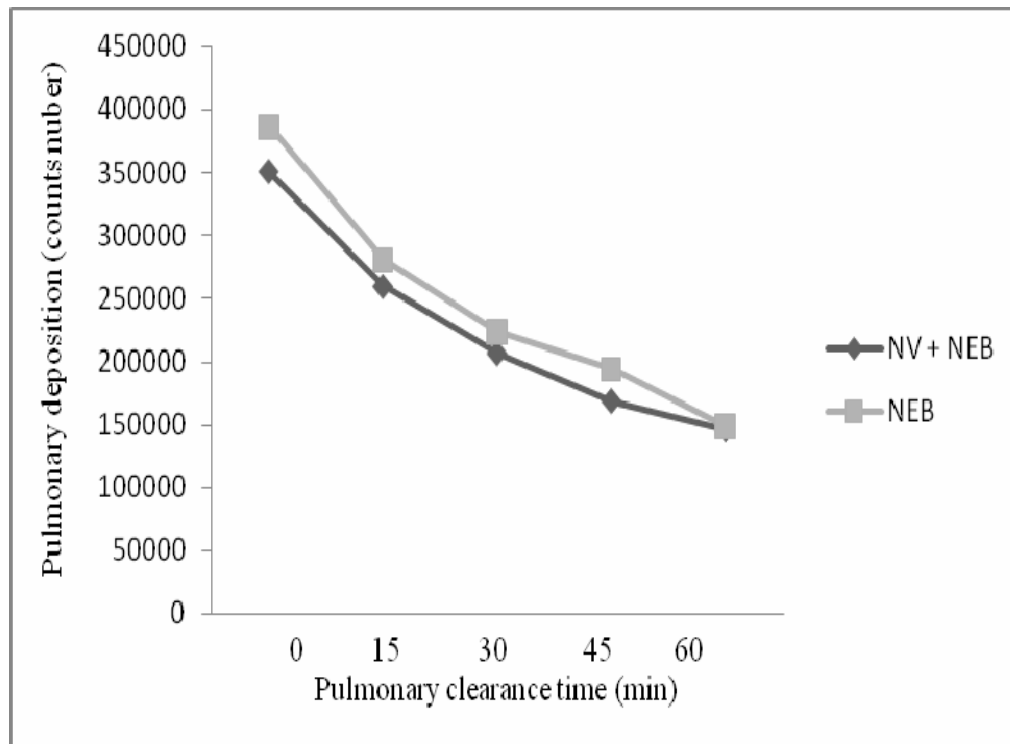
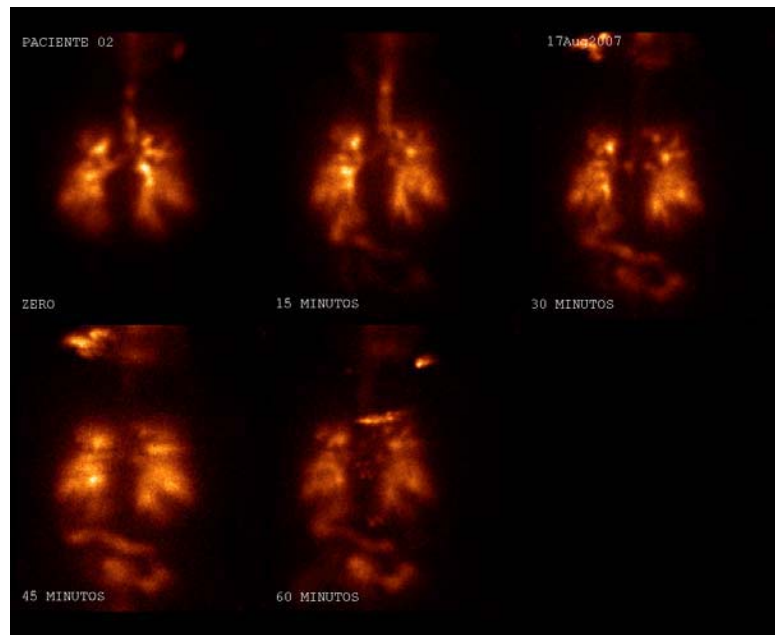
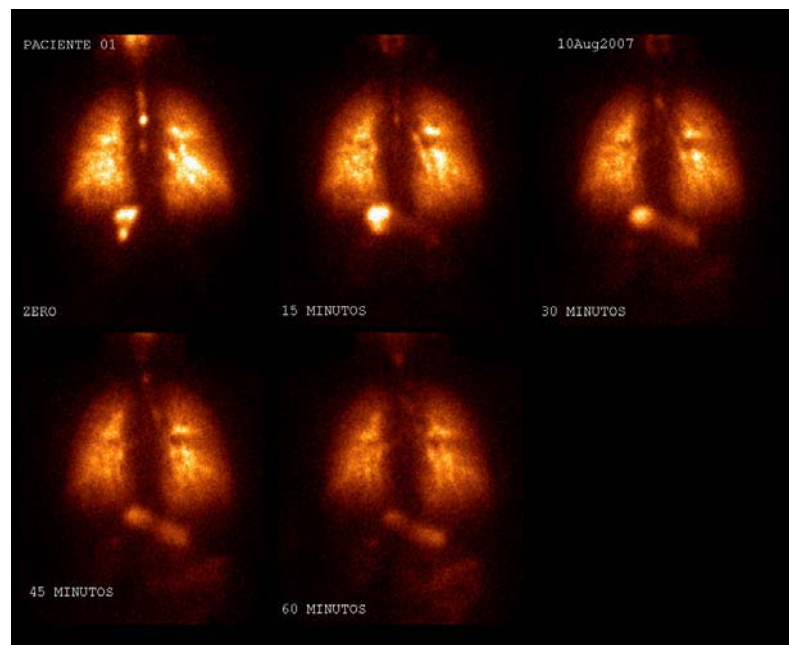


FIGURE 3

A



B



LEGENDS OF TABLES

TABLE 1. Anthropometric and cardiopulmonary characteristics upon of admission of patients with asthma randomly distributed into control group (NEB) and experimental group (VNI + NEB).

TABLE 2. Ventilatory parameters obtained before and after the experiment in control group (NEB) and experimental group (VNI + NEB).

TABLE 3. Percentage gains achieved on pulmonary function test and inspiratory capacity in both groups of patients treated in the emergency room during asthma crises.

TABLE 4. Radioaerosol deposition index in the vertical and horizontal gradients for each lung region in both groups of patients treated in the emergency room during asthma crises.

TABLE 5. Correlations between radioaerosol deposition index and pulmonary function parameters in both groups of patients with asthma.

LEGENDS OF FIGURES

Figure 1. Heterogeneous deposition pattern in scintilographic images of patients with asthma with a predominance of radioaerosol deposition in the central region in a patient in the NEB (A) and another in the VNI + NEB group (B).

Figura 2. Radioaerosol lung deposition (counts) according to lung clearance time (min) in both groups of patients with asthma treated in the emergency room. *Black losanges* represent the VNI + NEB group and *gray squares* represent the NEB group.

Figura 3. Images taken during pulmonary clearance (PC) of patients with asthma whose crisis classification was severe persistent (A) and moderate persistent (B).

Apêndices

Apêndice 1

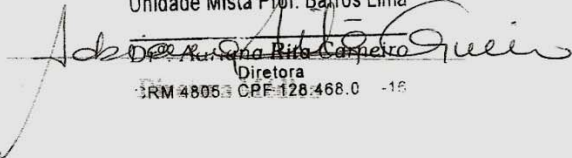
**PREFEITURA DO RECIFE**
POLICLINICA E MATERNIDADE
PROF. BARROS LIMA

Recife, 06 de Novembro de 2006

CARTA DE ANUÊNCIA

Vimos através desta informar que temos ciência do anteprojeto de tese de mestrado do Programa de Pós-graduação em Saúde do Adulto e do Idoso do mestrando Valdecir Castor Galindo Filho intitulado "Análise cinidigráfica da deposição pulmonar de radiocerosol através da utilização da nebulização associada à ventilação mecânica não-invasiva em asmáticos", sob orientação e responsabilidade da Profa. Arnele Dornelas de Andrade, a ser desenvolvido com pacientes triados deste serviço.

Dado conhecimento a respeito da metodologia a ser desenvolvida e por entendermos que o referido trará benefícios aos profissionais da área de saúde, inclusive os fisioterapeutas, somos de acordo com a sua efetivação no nosso serviço.

Unidade Mista Prof. Barros Lima

Dir. Mariana Rito Cordeiro
Diretora
IRM 48063 CPF 128.468.0 -18

Apêndice 2



Recife, 18 de abril de 2006.

CARTA DE ANUÊNCIA

Vimos através desta informar que temos ciência do anteprojeto da tese de mestrado do Programa de Pós-graduação em Saúde do Adulto e do Idoso do mestrando Valdecir Castor Galindo Filho intitulado "**Análise cintilográfica da deposição pulmonar de radioaerosol através da nebulização associada a mecânica ventilatória não-invasiva bifásica em pacientes asmáticos**", sob responsabilidade da profa. Armêle Dornelas de Andrade, a ser desenvolvido neste serviço.

Dado conhecimento a respeito da metodologia a ser desenvolvida e por entendermos que o referido projeto trará benefícios aos profissionais da área de saúde, inclusive os fisioterapeutas, somos de acordo com a sua realização no nosso serviço.



Chefe do Serviço

Dra. Cristiana Almeida
Medicina Nuclear
CRM 2318



Real Hospital Português
DE BENEFICÊNCIA EM PERNAMBUCO
<http://www.rhp.com.br>

Av. Agamenon Magalhães, s/nº
Prédio Alfredo Amóbio Marques - térreo
Fone: 3416.1631 - CEP 52010-900 - Recife-PE

Apêndice 2



Recife, 18 de abril de 2006.

CARTA DE ANUÊNCIA

Vimos através desta informar que temos ciência do anteprojeto da tese de mestrado do Programa de Pós-graduação em Saúde do Adulto e do Idoso do mestrando Valdecir Castor Galindo Filho intitulado **"Análise cintilográfica da deposição pulmonar de radioaerosol através da nebulização associada a mecânica ventilatória não-invasiva bifásica em pacientes asmáticos"**, sob responsabilidade da profa. Armêle Dornelas de Andrade, a ser desenvolvido neste serviço.

Dado conhecimento a respeito da metodologia a ser desenvolvida e por entendermos que o referido projeto trará benefícios aos profissionais da área de saúde, inclusive os fisioterapeutas, somos de acordo com a sua realização no nosso serviço.



Chefe do Serviço

Dra. Cristiana Almeida
Medicina Nuclear
CRM 2318



Real Hospital Português
DE BENEFICÊNCIA EM PERNAMBUCO
<http://www.rhp.com.br>

Av. Agamenon Magalhães, s/nº
Prédio Alfredo Amóbio Marques - térreo
Fone: 3416.1631 - CEP 52010-900 - Recife-PE

Apêndice 3



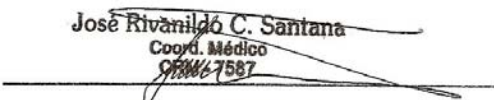
ATENDO HOME CARE

Recife, 12 de Novembro de 2006

CARTA DE ANUÊNCIA

Vimos através desta informar que temos ciência do anteprojeto da tese de mestrado do Programa de Pós-graduação em Saúde do Adulto e do Idoso do mestrando Valdecir Castor Galindo Filho intitulado **"Análise cintilográfica da deposição pulmonar de radioaerosol através da utilização da nebulização associada à ventilação mecânica não-invasiva em asmáticos"**, sob orientação e responsabilidade da Profa. Armêle Dornelas de Andrade, a ser desenvolvido com pacientes triados deste serviço. Desta forma a ATENDO HOME CARE participará juntamente ao desenvolvimento das atividades experimentais do trabalho, realizando o transporte dos pacientes para a realização dos exames, inclusive com suporte médico.

Dado conhecimento a respeito da metodologia a ser desenvolvida e por entendermos que o referido trará benefícios aos profissionais da área de saúde, inclusive os fisioterapeutas, somos de acordo com a sua efetivação no nosso serviço.


José Rivanildo C. Santana

Coord. Médico

CRM 67587

Coordenador Médico

Apêndice 4

 MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS (versão outubro/99) Para preencher o documento, use as indicações da página 2.				
1. Projeto de Pesquisa: <i>Verificação da deposição pulmonar de radicais livres através de cintilografia pulmonar em pacientes asmáticos realizando a nebulização associada a ventilação mecânica não-invasiva.</i>				
2. Área do Conhecimento (Ver relação no verso) <i>Ciências da Saúde</i>		3. Código: <i>4</i>	4. Nível: (Só áreas do conhecimento 4) <i>4.08</i>	
5. Área(s) Temática(s) Especial (s) (Ver fluxograma no verso) <i>Grupo III</i>		6. Código(s):	7. Fase: (Só área temática 3) I () II () III () IV ()	
8. Unitermos: (3 opções) <i>ventilação mecânica não-invasiva, asma e nebulização.</i>				
SUJEITOS DA PESQUISA				
9. Número de sujeitos No Centro : 20 Total: 20	10. Grupos Especiais : <18 anos () Portador de Deficiência Mental () Embrião/Feto () Relação de Dependência (Estudantes, Militares, Presidiários, etc) () Outros () Não se aplica ()			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL				
11. Nome: <i>Valdeir Carlos Galindo Filho</i>				
12. Identidade: <i>3998803-SSPE</i>	13. CPF: <i>821.303.964-53</i>	19. Endereço (Rua, n.º): <i>Rua Salvador de Sá</i>	20. CEP: <i>520, apto. 1601</i>	21. Cidade: <i>Rosário</i>
14. Nacionalidade: <i>Brasileiro</i>	15. Profissão: <i>Fisioterapeuta</i>	22. U.F.: <i>PE</i>	23. Fone: <i>(081)-3426-5524</i>	
16. Maior Titulação: <i>Especialista</i>	17. Cargo:	24. Fax:	25. Email: <i>vcartor@hotmail.com.br</i>	
18. Instituição a que pertence: <i>UFPE</i>				
Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Data: <i>23/04/2007</i>				
<i>Valdeir Carlos Galindo Filho</i> Assinatura				
INSTITUIÇÃO ONDE SERÁ REALIZADO				
26. Nome: <i>Universidade Federal de Pernambuco - UFPE</i>		29. Endereço (Rua, n.º): <i>Av. dos Reis, SN.</i>		
27. Unidade/Órgão: <i>Laboratório de Fisiologia - CCS</i>		30. CEP: <i>50740-521</i>	31. Cidade: <i>Recife</i>	32. U.F.: <i>PE</i>
28. Participação Estrangeira: Sim () Não (X)		33. Fone:	34. Fax:	
35. Projeto Multicêntrico: Sim () Não (X) Nacional () Internacional () (Anexar a lista de todos os Centros Participantes no Brasil)				
Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução. Nome: <i>ARMÊLE DORNELAS DE ANDRADE</i> Cargo: <i>coordenadora de Lab. de Cad. Exp.</i> Data: <i>23/04/2007</i>				
<i>Armêle Dornelas de Andrade</i> Assinatura Coordenadora do Curso de Especialização em Fisiologia do Curso de Respiração				
PATROCINADOR				
36. Nome:		39. Endereço		
37. Responsável:		40. CEP:	41. Cidade:	42. UF
38. Cargo/Função:		43. Fone:	44. Fax:	
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP				
45. Data de Entrada: <i>23/04/07</i>	46. Registro no CEP: <i>59/2007</i>	47. Conclusão: Aprovado (X) Data: <i>26/04/07</i>	48. Não Aprovado () Data: ____/____/____	
49. Relatório(s) do Pesquisador responsável previsto(s) para: Data: ____/____/____ Data: ____/____/____				
Encaminho a CONEP: 50. Os dados acima para registro () 51. O projeto para apreciação () 52. Data: ____/____/____		53. Coordenador/Nome Assinatura		
COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA - CONEP				
54. Nº Expediente :	56. Data Recebimento :	57. Registro na CONEP:		
55. Processo :				
58. Observações:				

Apêndice 5



SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO
HOSPITAL AGAMENON MAGALHÃES

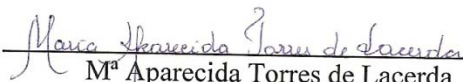
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Recife, 30 de abril de 2007

Prezado Investigador

Informamos a Vsa que foi aprovado na reunião do dia 29/04/2007, pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Agamenon Magalhães, o projeto de pesquisa, **“VERIFICAÇÃO DA DEPOSIÇÃO PULMONAR DE RADIOERÓSSOIS ATRAVÉS DE CINTILOGRAFIA PULMONAR EM PACIENTES ASMATICOS REALIZANDO NEBULIZAÇÃO ASSOCIADA A VENTILAÇÃO MECÂNICA NÃO INVASIVA”**, conforme normas para pesquisa, envolvendo seres humanos resolução 196/96

Atenciosamente,


M^a Aparecida Torres de Lacerda
Secretária do Comitê de Ética em Pesquisa
HAM

Apêndice 6

PROJETO DE PESQUISA

FICHA DE AVALIAÇÃO

ANÁLISE DOS EFEITOS DA ASSOCIAÇÃO DA NEBULIZAÇÃO À VENTILAÇÃO NÃO-INVASIVA NA DEPOSIÇÃO DO RADIOAEROSOL ATRAVÉS DE CINTILOGRAFIA PULMONAR DURANTE AS EXACERBAÇÕES AGUDAS DA ASMA

Nome: _____

Endereço: _____

Telefone para contato: _____

Atopia: _____ Tabagismo: _____ Doença pulmonar: _____

Frequência das crises; _____

Dados antropométricos:

Sexo: _____ Idade: _____ Altura: _____ Peso: _____ IMC: _____

DADOS DA FUNÇÃO PULMONAR

Avaliação Inicial:

Variáveis	1ª. Medida	2ª. Medida	3ª. Medida
FR (ipm)			
Fc (bpm)			
SpO ₂ (%)			
PAS (mmHg)			
PAD (mmHg)			
VC (L)			
VM (L)			
CI (L)			
VEF ₁			
CVF			
FEF _{25-75%}			
PFE			

Valores preditos da espirometria:

CVF	VEF ₁	PFE	FEF _{25-75%}

Volume corrente e fluxo inspiratório durante a inalação:

Variáveis	3 min	6 min	9 min
VC (L)			
FI (L/min)			

Avaliação Final:

Variáveis	1ª. Medida	2ª. Medida	3ª. Medida
FR (ipm)			
Fc (bpm)			
SpO ₂ (%)			
PAS (mmHg)			
PAD (mmHg)			
VC (L)			
VM (L)			
CI (L)			
VEF ₁			
CVF			
FEF _{25-75%}			
PFE			

DEPOSIÇÃO DO RADIOAEROSSOL PULMONAR CONTAGEM DAS PARTÍCULAS

Padrão de deposição vertical

Segmento pulmonar	Pulmão direito	Pulmão esquerdo
1/3 superior		
1/3 terço médio		
1/3 terço inferior		
Total de partículas		

Padrão de deposição horizontal

Segmento pulmonar	Pulmão direito	Pulmão esquerdo
Região central		
Região intermediária		
Região periférica		
Total de partículas		

TEMPO DE DEPURAÇÃO PULMONAR

Tempo	Pulmão direito	Pulmão esquerdo
0 min		
15 min		
30 min		
45 min		
60 min		

Apêndice 7

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM ESTUDO CLÍNICO

TÍTULO: Análise dos efeitos da associação da nebulização à ventilação não-invasiva na deposição do radioaerosol através de cintilografia pulmonar durante as exacerbações agudas da asma

INVESTIGADOR: Valdecir Castor Galindo Filho.

Nome completo do local de estudo: Lab. Fisioterapia Córdio respiratória, Departamento de Fisioterapia - UFPE.

Telefone: 21268492

Este termo de consentimento pode conter palavras que você não entenda. Por favor, pergunte à equipe que o acompanha no estudo a respeito de quaisquer palavras ou informações que você não entenda claramente.

Você receberá uma cópia deste termo de consentimento para seu registro.

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS:

O(A) Senhor(a) está sendo convidado a participar de um estudo de pesquisa, “Análise cintilográfica da deposição pulmonar de radioaerosol através da utilização da nebulização associada à ventilação mecânica não-invasiva em asmáticos”.

A asma é caracterizada como uma doença, na qual ocorrem dificuldades durante a respiração, trazendo a “sensação de falta de ar”, “aperto no peito” e “respiração pesada”. Além disso, o paciente apresenta tosse, “chiado no peito” com produção de “catarro” abundante, sem falar no esforço apresentado ao respirar, podendo vir a piorar

cada vez mais e desenvolver uma condição, a qual chamamos de “insuficiência respiratória”.

Nesse sentido, alguns estudos têm sido desenvolvidos a fim de melhorar a dificuldade respiratório das pessoas em crise de asma e entre as formas de tratamento temos o uso de um aparelho chamado de ventilador (BIPAP), o qual funciona com a colocação de uma máscara no rosto do paciente e oferece a liberação de “ar” ajudando a melhorar a dificuldade em respirar.

Assim, o paciente irá realizar a nebulização junto com o aparelho para que possamos realizar um novo estudo, o qual poderá trazer benefícios no tratamento das pessoas que chegam no serviço de emergência do hospital com crise de asma. Principalmente, pelo fato de não termos outros estudos realizados desta maneira e isso poderá contribuir na melhora dos pacientes com cansaço e dificuldades para respirar.

DURAÇÃO DO ESTUDO:

O estudo constará de apenas uma fase, onde os pacientes serão selecionados para realizar a nebulização sem uso do aparelho com máscara e um outro grupo usará a nebulização junto com o aparelho com a máscara.

DESCRIÇÃO DO ESTUDO:

Esta pesquisa tem como objetivo analisar como a névoa (“fumaçinha da nebulização”) consegue chegar até o interior dos pulmões através de um exame chamado de cintilografia pulmonar. Teremos 2 grupos de pacientes: Grupo 1 (vai realizar apenas a nebulização) e o grupo 2 (vai realizar a nebulização através do aparelho com máscara). Só poderão participar desta pesquisa: pessoas a partir dos 18 anos até 65 anos e de ambos os sexos. Os amátricos incluídos serão transportados de ambulância até um outro hospital para realizar o exame com os cuidados do médico, fisioterapeuta e de um enfermeiro e qualquer problema terá o médico ao seu lado para socorrê-lo. Ao chegar no local do exame fará uma avaliação rápida do onde soprará em um aparelho (espirometria) para verificar a função dos pulmões e em seguida receberão a nebulização de acordo com a colocação em um dos dois grupos comentado acima.

Depois vão realizar o exame de cintilografia, ficando deitado em uma cama por alguns minutos. Após o exame será visto pelo médico e após a melhora do estdo será transporatdo de volta a Policlínica barros Lima.

RISCOS:

O uso do aparelho com a máscara pode relatar sufocação e pode ficar mal adaptado ao uso da máscara, a qual será prontamente retirada. Além disso, para realizar o exame de cintilografia é necessário o uso de uma substância chamada de “contraste”, podenso o paciente apresentar alguma reação, mas caso isso ocorra teemos um médico ao lado para medicá-lo.

BENEFÍCIOS:

Os benefícios serão direcionados aos profissionais da área de saúde, inclusive aos fisioterapeutas que utilizam esse aparelho (BIPAP) com a máscara para aquelas pessoas que têm asma e são atendidos nas emergências dos hospitais e também nas UTIs (Unidade de Terapia Intensiva).

CONFIDENCIALIDADE:

As informações obtidas através desse estudo serão sigilosas, não daremos informações sobre o nome ou outros dados das pessoas que participarem e os resultados do estudo serão divulgados publicamente, mas vale lembrar mais uma vez, a identidade do participante não é revelada.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA / RETIRADA:

A sua participação nesse estudo é voluntária. Você pode recusar-se a participar ou parar de participar a qualquer momento da pesquisa.

CONSENTIMENTO DO VOLUNTÁRIO

Li e entendi as informações procedentes descrevendo esse estudo, e todas as minhas dúvidas em relação ao estudo e a minha participação nele foram respondidas satisfatoriamente. Dou livremente meu consentimento em participar do estudo até que decida pelo contrário.

Assinando este termo de consentimento, concordo em participar desse estudo e não abro mão, na condição de participante de um estudo de pesquisa, de nenhum dos direitos legais que eu teria de outra forma.

_____	_____	_____
Voluntário	Assinatura	Data
_____	_____	_____
Testemunha	Assinatura	Data
_____	_____	_____
Testemunha	Assinatura	Data
_____	_____	_____
Examinador	Assinatura	Data

Anexos

Anexo 1



AMERICAN JOURNAL OF

Respiratory and Critical Care Medicine

Instructions for Contributors

The AJRCCM publishes original papers on human biology and disease, as well as animal and in vitro studies, which contribute to the understanding of pathophysiology and treatment of diseases that affect the respiratory system and critically ill patients. Only papers written in English can be considered. Manuscripts should conform to the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (<http://www.icmje.org/index.htm>). The Journal is published in both print and electronic formats and may be viewed online at <http://www.atsjournals.org/> or at <http://intl.atsjournals.org/>. Articles in Press (articles posted on the Journal's website before the print version) may be viewed online at <http://www.atsjournals.org/articlesinpress.html>.

SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

To submit our manuscript, go to <http://atsjournals.manuscriptcentral.com/>. Complete instructions for online submission are located on this website. Technical support is available from Monday through Friday, 9:00 am to 5:00 pm, EST, at 212-315-8638 or by e-mail (fling@thoracic.org). **Manuscripts that do not conform to guidelines will be delayed in processing.**

Within 24 hours after completing the online submission of the manuscript, send the following to our Peer Review Office (see address below):

Disclosure of Financial Interest Form uploaded with the manuscript, emailed to forms@thoracic.org or faxed to 212-315-8613.

Completed Assignment of Copyright Form

All correspondence related to manuscripts should be addressed to:

Edward Abraham, M.D., Editor
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine
ATS Peer Review Office
61 Broadway
New York, NY 10006-2755
Tel: (212) 315-8625/8626
FAX: (212) 315-8613

Manuscripts are acknowledged by ScholarOne upon receipt. Submission, Copyright, and Disclosure of Financial Interest Forms are not acknowledged by the Peer Review Office, but you will be queried if they are not received. When inquiring about a manuscript, please refer to the assigned the manuscript number. Inquiries will be accepted from the designated Corresponding Author only.

Online Submission Form

The Corresponding Author should complete the online Manuscript Submission Form. The Corresponding Author can be a different individual from the contact author on the Title Page of the manuscript.

By virtue of submitting a manuscript to the AJRCCM, the authors certify that (a) the material is original, has not been published except in abstract form, and is not being considered for publication elsewhere, including publicly accessible websites or e-print servers, (b) no part of the research presented has been funded by tobacco industry sources, and (c) all authors have read the manuscript and approve its submission, (d) all clinical trials have been registered in a public trial registry. Please view http://www.icmje.org/index.htm#clin_trials for further detail. Any change in authorship following the original submission must be justified and agreed to in writing by the affected author(s). The AJRCCM allows the designation of more than a single first author when two authors have made equal contributions to a study.

If any data are derived from subjects or animals of a previous report, this must be stated explicitly in a cover letter in the "Author Comments" area on the ScholarOne website as well as in the manuscript. When some or all of the dataset for a submitted manuscript were also used for the results in another manuscript, this point must be stated explicitly in the "Author Comments" area even when the results presented in the submitted manuscript do not overlap with the results presented in the other manuscript.

Authors may list three to five reviewers (include e-mail address, FAX number, and telephone number) they believe are qualified to review the paper. Suggested reviewers should not have been collaborators or coauthors within the previous three years, nor should they have provided substantial advice or critique of the submitted manuscript. Authors may also request disqualification of up to two reviewers with potential conflict of interest.

Copyright Form

An Assignment of Copyright Form must be signed by all authors and forwarded to forms@thoracic.org. The form may be photocopied and the signatures of authors can be on several different forms. Please make sure to include your manuscript number.

NIH Public Access Policy

If any of the authors have been supported financially by the NIH to conduct the research that is reported in the article, they should indicate this on the copyright form and provide the grant number and contact name on the title page of the manuscript. The ATS will submit an electronic copy of the final accepted version on the authors' behalf to the NIH National Library of Medicine's (NLM) and PubMed Central (PMC) at a time in compliance with NIH requirements.

REVISIONS

Authors should revise their manuscript using a word processor and then resubmit the revised version, ensuring that it is marked R1. Authors need to submit a clean version and a "marked-up" version of their revised manuscript. To create the "marked-up" version, please use a red font instead of a black font to indicate the portions of the manuscript that have been changed.

If supplementary material was initially submitted for consideration for posting in the Online Supplement, the material needs to be included again when a revised manuscript is being submitted.

If a revision of an Original Article is not received within 6 months from the last decision letter of an

Associate Editor, the Journal will assume that the authors have withdrawn the manuscript from further consideration. In cases where substantial new data are required, extensions may be granted at the Editors' discretion. The time limit for receipt of revisions of a Featured Article, such as a State-of-the-Art Review Article, Clinical Commentary, Pulmonary Perspective, and Critical Care Perspective, is 3 months.

DISK SUBMISSION

When submitting a revised manuscript, authors must provide a clean copy of the manuscript on a 3.5-inch diskette, a clean copy of the Online Supplement on a separate disk, and two sets of publication-quality illustrations (laser-printed hard copy is acceptable). Only Microsoft WORD files are acceptable for submitting text. Authors must also supply high-resolution digital versions of their figures on a separate diskette, zip disk or CD-Rom. (Please read Submission of Digital Art Guidelines). On the disk label, please specify the file name and operating system.

HANDLING OF MANUSCRIPTS

Manuscripts are accepted for publication on the basis of scientific merit, significance, and suitability for publication devoted to clinical and laboratory studies of respiratory and critical care medicine. Decisions on manuscripts will not be discussed over the phone. On publication, each report indicates the dates that the original manuscript was received at the Peer Review Office and the date that the manuscript was finally accepted.

HUMAN AND ANIMAL STUDIES

The *AJRCCM* endorses the recommendations concerning human research that are contained in the Declaration of Helsinki. The Editors reserve the right to reject any manuscript containing studies that do not conform to these recommendations. All manuscripts reporting human research must contain a statement in the text that the institutional review board for human studies approved the protocols and written consent was obtained from the subjects or their surrogates if required by the institutional review board.

Use of animals in research should be compliant with all subsequent revisions of the Health Research Extension Act (public law 99-158, 1985 "Animals in Research"). Animal experiments are to be undertaken only with the goal of advancing scientific knowledge and with the explicit approval of the Institutional Animal Care and Use Committee before initiation. In the absence of a global policy on the care and use of laboratory animals, U.S. guidelines must be followed. All animal experiments must conform to the revised Institute of Laboratory Animal Resources, Commission on Life Sciences, National Research Council " *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*" National Academy Press, Washington, D.C. 1996. These documents can be obtained at: <http://grants.nih.gov/grants/olaw/olaw.htm>. Any deviation from the Guide, Public Health Service policy, or the United States Animal Welfare Act must be scientifically justified and approved by the investigators' Institutional Animal Care and Use Committee. Animals used in research and education should receive every consideration for their comfort and care, and discomfort and pain must be minimized. Descriptions of surgical procedures and experiments on animals must include the name, dose, and route of administration of the anesthetic agent. Paralyzing agents are not acceptable alternatives to anesthesia, and should be used only in conjunction with appropriate anesthetic agents. Studies that require the death of an animal must employ the most humane euthanasia method that is consistent with the goal of the study and the recommendations of the "Report of the American Veterinary Medicine Association Panel on Euthanasia" (Journal of the American Veterinary Medicine Association, Vol 218, No. 5, March 1, 2001). The Editors reserve the right to reject any manuscript containing studies that does not conform to these recommendations for the use of animals in research.

CLINICAL TRIAL REGISTRATION

In strict accordance with ICMJE standards, the AJRCCM requires that all clinical trials be registered with a database that is readily available to the public. Clinical trials are defined by the ICMJE as “any research project that prospectively assigns human subjects to intervention or concurrent comparison or control groups to study the cause-and-effect relationship between a medical intervention and a health outcome. Medical interventions include drugs, surgical procedures, devices, behavioral treatments, process-of-care changes, and the like.”

It is the strong preference of the Editor that clinical trials be registered with <http://www.clinicaltrials.gov/>. However, other online registries may be acceptable. Acceptable public registries must be free of charge, available to all registrants, and administered through not-for-profit organizations. Information that must be included in the clinical trials registration includes the name of the study, primary and secondary endpoints of the clinical trial, inclusion and exclusion criteria, number of patients expected to be enrolled, and explicit nature of the intervention being tested. Without the necessary registration, papers will not be placed into peer review. Please view http://www.icmje.org/index.htm#clin_trials for further detail.

GENOMICS DATA IN ATS JOURNALS

1. It is the authors' responsibility to ensure that all data collected and analyzed in their experiments adhere to the Minimal Information About a Microarray Experiment (MIAME) guidelines. The MIAME checklist is available at:

http://www.mged.org/Workgroups/MIAME/miame_checklist.html

We require that authors submit all primary microarray data to one of the public repositories (ArrayExpress, GEO, or CIBEX), in a format that complies with the MIAME guidelines, by the time of publication.

2. Nucleic acid or protein sequences should be deposited in EMBL or Genbank databases and accession numbers submitted prior to publication of manuscripts.

CONFLICT OF INTEREST

At the time of submitting an original scientific manuscript, review article, editorial, or letter to the editor to the *Journal*, each and every author is required to complete a " Disclosure of Financial Interest" form. On the disclosure form, authors are required to provide explicit answers to a series of questions on financial relationships. In addition, each author is required to write a statement of financial disclosure related to him or herself. When writing the statement for publication in the *Journal*, authors can choose to list the precise dollar amount received from a manufacturer or make a general statement; examples of both types of statement are provided on the disclosure form.

The *Journal* assumes that every author submitting a manuscript has some type of conflict of interest. The *Journal's* policy on **disclosure** applies only to authors who have **financial** relationships with manufacturers that have an interest in the subject matter of their manuscript.

The *Journal's* criteria for a financial relationship are broad in scope. For example, if an author has received money from a company that manufactures a bronchodilator and the manuscript deals with any aspect of airway biology or disease, the author is required to disclose receipt of the money. Likewise, an author who has received money from a company that manufactures or markets mechanical ventilators and the manuscript deals with any aspect of mechanical ventilation, the author is required to disclose receipt of the money. All such financial relationships must be listed in the table on "Personal Financial Interests" (page 1 of the form for Disclosure of Financial Interest). In addition, this information must be included in the *Conflict of Interest Statement* (page 2 of the form for Disclosure of Financial Interest).

The term "financial relationship" refers to both personal fees received by authors and research grants received by Departments or Institutions. If either the author, or the department in which the author works, has received money from a commercial entity that has an interest in the subject matter of the manuscript, receipt of that money needs to be listed in the table under "Personal Financial Interests." When writing the Disclosure Statement for publication in the Journal, authors can, if they so wish, make a distinction as to whether money was received personally or by a department.

The Disclosure of Financial Interest form will be accessible to reviewers online during peer review. Once a manuscript has been accepted, the form will be deleted and a disclosure footnote will be published in the article. The *Journal* requires authors to list the receipt of more than \$10,000 per company per year in any one of the three years preceding submission of a manuscript. The *Journal's* policy on personal financial interests also embraces money received in the names of the children, spouse, or partner (i.e., life companion) of an author. In computing the amount received from one company in one year, authors are required to combine consulting fees, advisory board fees, writing fees, honoraria, travel expenses, hotel expenses, gifts, and other in-kind compensation. An author who does not know the precise amount of money paid by a commercial entity for hotel expenses and travel to a meeting is requested to make a best estimate. Because the threshold of \$10,000 is necessarily arbitrary, the Journal also encourages authors to list lesser amounts. If authors are uncertain about how much to disclose, it is best to err on the side of providing comprehensive disclosure rather than disclosing too little.

If an author is aware that his or her institution has a financial relationship with a manufacturer that has an interest in the subject of his or her manuscript, the author needs to inform the Journal. The *Journal* does not require authors to make specific inquiries of the authorities of their institution.

After an article has been published, readers sometimes write to a journal because they have reason to believe that authors failed to disclose financial relationships with a manufacturer that has an interest in the subject of the article. The Journal will handle these inquiries according to the recommendation of the American Medical Association. Queries will be forwarded to authors, and authors will be required to provide a written explanation. New disclosures will be published in the correspondence columns of the Journal.

The *Journal* strongly opposes contractual agreements that deny investigators the right to examine data independently or to submit a manuscript for publication without first obtaining the consent of the sponsor. Researchers should not enter into agreements that interfere with their access to data or their ability to analyze data independently, to prepare manuscripts, and to publish them. Authors should describe the role of the study sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the report for publication. If the supporting source had no such involvement, the authors should so state. If a study is funded by an agency with a proprietary or financial interest in the outcome of the study, the corresponding author must include the following statement in the "Author Comments" area of the website: "I had full access to all of the data in this study and I take complete responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis."

COMPANION PAPERS

The *AJRCCM* strongly discourages the submission of more than one manuscript dealing with related aspects of a single study. In almost every case, a single study is best reported in a single paper.

TO TOP OF PAGE

PRIOR AND FRAGMENTED PUBLICATION

The *AJRCCM* does not publish original contributions that contain a significant portion of material that has been published or submitted for publication elsewhere, with the exception of abstracts containing

no more than 400 words. As a general guideline, any material available with PubMed or other accessible electronic sources is considered to be in the public domain and to have been published. The Editors of the *Journal* reserve the right to determine what constitutes significant duplicate publication.

All manuscripts and data, submitted or in press, which are potentially overlapping, or related to, data presented in the submitted manuscript, must be appended to the online submission. With an online submission of a manuscript, state explicitly in the "Author Comments" area on the website that such material has been uploaded. When the data in the submitted manuscript potentially overlap with, or are related to, data presented in a previously published article or articles, the previously published article(s) need(s) to be listed in the "Author Comments" area on the website.

Some authors may see that two manuscripts overlap, but they consider the overlap insufficient to constitute duplicate publication. At the *AJRCCM*, we wish to make up our own mind as to whether the overlap is significant or not. No matter how small the overlap between two or more manuscripts, authors need to inform the Journal about the related work. If any of the control data in a manuscript are also included among the control data in another manuscript, the Journal must be informed. This requirement applies even when the results presented in the submitted manuscript do not overlap with the results presented in the other manuscript. When authors are in any doubt as to what material to enclose with a submitted manuscript, they should err on the side of including too much rather than too little.

A statement about overlap is best made in the Methods section of a manuscript. Alternatively, a statement can be made in the Online Repository even when no other material is being presented in the Repository. If for some reason neither of these options is suitable, a statement in the "Author Comments" area on the website will also be sufficient. On the Mandatory Submission Form, authors must state whether or not the submitted manuscript overlaps with another manuscript. Authors must also include a cross-reference in a submitted manuscript to potentially overlapping work. When authors develop doubts about possible duplication of publications after a manuscript has been submitted or has already been published, the Journal wants to be informed.

See the section on Redundant or Duplicate Publication in the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" at (<http://www.icmje.org/index.htm>). Authors should note the broad nature of expected disclosure. Authors do not need to attach abstracts with their submission when the abstracts are equivalent in length to an abstract submitted to the International Conference of the American Thoracic Society. If some or all of the work in the manuscript has been published or submitted in an abstract that exceeds 400 words, a copy must be attached to the online submission. An explanation of the nature of any possible overlap with the submitted manuscript must be placed in the "Author Comments" area on the website.

If some or all the research contained in a manuscript was previously published as one or more abstracts, irrespective of the number of words in the abstract, this point should be acknowledged in the last sentence of the Introduction. The recommended format is: "Some of the results of these studies have been previously reported in the form of an abstract (s) (References)." In addition, the abstract(s) must be listed in the references.

When authors are submitting a Review Article, the Journal wishes to be informed about other review articles that authors have published on a related topic. Review articles may contain previously published material such as illustrations or tables provided it is appropriately referenced in the legend, as well as in the reference list. It is the responsibility of the author(s) to submit hard copies of appropriate written permission to utilize previously published material that would otherwise violate copyright regulations. Authors who fail to follow the Journal's policy on the requirement for full disclosure of overlapping or related work may be banned from submitting manuscripts to the Journal for a period of time.

EMBARGO POLICY

An article published in the *AJRCCM* may not be discussed by journalists or presented in other public media, such as websites, before the issue containing the specified article is posted on the Journal's website. It is permissible to present the material contained in the article at a scientific meeting. The ATS may refuse to publish a manuscript, despite acceptance for publication by an editor, if the contained information has been disseminated prematurely in the media. Full details about the Journal's embargo policy can be obtained by contacting Brian Kell, Director of Communications and Marketing, (212) 315-6442, Fax: (212) 315-6455 or 6456, bkell@thoracic.org.

PROOFS

One set of paged galley proofs is e-mailed before publication of each paper and must be returned within 48 hours of receipt. Alterations are to be kept to a minimum and may be made only on the paged galley proof. Please note that changes of content and insertions of missing information will be billed to the author. An offprint order form is e-mailed with the paged galleys.

PAGE CHARGES

All manuscripts for original articles will be subject to page charges at the rate of \$75 per printed page. Authors will be billed for the charges.

CRITERIA FOR AUTHORSHIP

Each author should have participated sufficiently in the work, the data analysis, and the preparation of the manuscript, and have reviewed and approve the manuscript as submitted to take public responsibility for it. This would include substantial participation in some or all of the following aspects of the work relating to the manuscript:

involvement in the conception, hypotheses delineation, and design of the study

acquisition of the data or the analysis and interpretation of such information

writing the article or substantial involvement in its revision prior to submission

MANUSCRIPT PREPARATION

Manuscripts should be typed in 12-point type with margins of 2.5 centimeters (1 inch). Double spacing should be used throughout. All papers should be organized to include: title page, abstract, text, acknowledgments, references, figure legends, footnotes, tables, and figures. Each of the preceding elements should begin on a separate page. While the Introduction should begin on a separate page, it is not necessary for the Methods, Results, and Discussion section to begin on a separate page; instead, they should follow after the Introduction, with two spaces separating each section. Pages should be numbered consecutively, beginning with the abstract.

Abbreviations and Acronyms

The *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* discourages the use of abbreviations and acronyms, and requires authors to avoid them completely in the abstract. Abbreviations impose a burden on a reader because the reader must first decipher the writer's code. This task distracts the reader from concentrating on the science in an article. A reader should not need a glossary to understand an article. If a reader is already familiar with an abbreviation and the writer uses it skillfully, it can ease communication. It is acceptable to substitute a standard abbreviation for an unwieldy word or phrase appearing more than five times in a manuscript. An abbreviation should never replace one short word: for example, do not use ETX for endotoxin or AR for arousal, whereas

LAM for lymphangioleiomyomatosis is acceptable. A simple way of avoiding abbreviations is to use a substitute word. Instead of writing "IRL" for "inspiratory resistive load", simply write "load" after first stating what type.

If an abbreviation is used, the term should always be first written in full with the abbreviation in parentheses immediately after it. Do not invent new abbreviations where pre-existing ones exist. If you use an abbreviation, make it a sensible one, such as three capital letters without periods. Avoid using terms like Group 1 or Group A; readers should not have to remember what Group 1 or Group A stands for. Instead, write the "treated patients" or the "control group."

Specialized jargon should also be avoided.

Title Page

The title page should include a concise and descriptive title (limited to 100 characters, including spaces); the first name, middle initial, and last name of each author; the departmental and institutional affiliation of each author; and the telephone and fax numbers as well as the e-mail address of the corresponding author. (The corresponding author listed on the title page does not have to be the same person listed as the corresponding author for Peer Review in the ScholarOne system.) A running title of no more than 50 characters (including characters and spaces) should be included. Please note that the title that appears on the manuscript itself must be identical to the manuscript title entered into the ScholarOne site. Authors should state in 2-3 sentences what impact this research will have on clinical medicine and basic science and how the research adds to our knowledge base of the disease process and include this on the title page of the manuscript.

List all of the following items.

- | | |
|----|---|
| 1. | Title, which should be limited to 100 characters (count letters and spaces, use no abbreviations) |
| 2. | First name, middle initial, and last name of each author |
| 3. | Name of department(s) and institution(s) to which the work should be attributed linked to each author with a corresponding number |
| 4. | Name and address of the author to whom requests for reprints should be addressed |
| 5. | Corresponding Author's e-mail address, FAX number, and phone number (this can be a different Corresponding Author than the Corresponding Author listed in ScholarOne) |
| 6. | All source(s) of support in the form of grants, gifts, equipment, and/or drugs |
| 7. | A short running head of no more than 35 characters (count letters and spaces) |
| 8. | List ONE descriptor number that best classifies the subject of your manuscript, using the Subject Category List for Authors
(
http://www.thoracic.org/publications/ajrccm/codelist.asp) |
| 9. | State the word count for the body of the manuscript, excluding abstract, references and online supplementary information for the Online Repository; state the word count for the Abstract on the Abstract page (numbered page 1) |

- | | |
|-----|--|
| 10. | Include an “At a Glance Commentary” which addresses the following two issues: Scientific Knowledge on the Subject, and What This Study Adds to the Field. Please note that this same text should be included at the end of your Manuscript Details in the appropriate boxes when submitting your paper online. |
| 11. | If material is being submitted for the Online Data Supplement, please include the following statement on the title page of the main manuscript, "This article has an online data supplement, which is accessible from this issue's table of content online at www.atsjournals.org " |

Abstract

The second page (numbered page 1) should carry an abstract of not more than 250 words and labeled Abstract. The AJRCCM requires that the abstract be written in a structured format for original research articles. An abstract is required for State of the Art, Workshop reports, Clinical Commentaries, Critical Care Perspectives, and Pulmonary Perspectives, but need not be structured. An abstract is not required for manuscripts of the types Occasional Essay and Pro and Con.

A structured abstract must include the following headings: Rationale, Objectives, Methods, Measurements and Main Results, and Conclusions. Avoid a long introductory section. A clear conclusion is imperative, and all speculation should be avoided. The abstract should be written in a format that can be understood by both researchers and clinicians.

Do not use abbreviations, acronyms, footnotes or references in the abstract.

At the bottom of the page, state the number of words in the abstract and list 3 to 5 key words for use as indexing terms. These terms should not include words in the title of the manuscript. Key words are best expressed as MeSH (Medical Subject Headings) terms, the controlled vocabulary used by Pub Med. The MeSH browser available at (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) provides an online guide to the selection of key words.

Text

The text of articles should usually, but not necessarily, be divided into the following sections: Introduction, Methods, Results, and Discussion. Long articles may require subheadings within some sections to clarify the contents, especially the Results and Discussion sections. There should not be more than two levels of subheadings. Subheadings must never be used in the Introduction section.

Manuscripts should be concise. Verbose reports containing excessive redundancy and repetition are less likely to be accepted.

The Introduction should contain background material, and, most importantly, a clear rationale and hypothesis or central question. With rare exceptions, the introduction should contain less than 450 words (one and a half typed pages).

Statements referring to work in progress that implies future publication, in the Journal or elsewhere, should not be used. Unpublished work should not be cited in References, but may be cited in full parenthetically within the text. Written permission from the author for citation of unpublished work should be mailed to the Peer Review Office.

All cases of tuberculosis and all designators of mycobacteria should be classified according to the 1990 edition of Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis, published by the American

Lung Association.

Generic names of drugs should be used instead of trade names. The location (city, state, country) of a manufacturer listed in the text should be provided after the first reference to the manufacturer.

Units of measurement should conform to current scientific usage and can be abbreviated when they follow a number (e.g., cm, nm, ml, g, mg, nmol) but not otherwise. Unusual units should be defined.

Statistical methods must be described and the program used for data analysis, and its source, should be stated. Summary statistics should define whether standard deviation ($\pm$ SD), variability of the sample, or standard error of the mean ($\pm$ SEM), uncertainty about the average, is being used.

Clinical trials must follow the CONSORT guidelines (<http://www.consort-statement.org/Statement/revisedstatement.htm>). The authors should ensure that their manuscript complies with the 22-item CONSORT checklist. The first figure in a report of a clinical trial must contain information regarding progress through the phases of the trial, including enrollment, patient allocation, follow-up, and analysis.

Methods in the Print Version

Materials and Methods should be limited to essential new information. Information that is available in previous publications should be cited rather than repeated. A limit of 500 words is recommended. Authors are encouraged to submit additional detail on Methods as a supplement for the Journal's Online Repository. Exceptions to the 500-word limitation for Methods in the print version of the paper will be granted if authors make a convincing case in a letter in the " *Author Comments*" area on the website that the use of novel methodologies is central to the main point of the article. The availability of the Online Repository makes it possible for authors to describe their Methods in greater detail than was ever possible in the past. Many manuscripts are declined for publication because authors fail to describe their methods in sufficient detail. To indicate the presence of supplementary material being submitted for the Online Repository, authors should include sentences at appropriate points in the main manuscript to alert the reader; for example, "additional detail on the method for making these measurements is provided in an online data supplement."

Online Data Supplement

Authors may submit materials supporting the manuscript for posting in the Online Data Supplement of the *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.

Additional text, tables (and supporting information), figures (and supporting information), and video and soundtrack files can be included in this section. Whenever possible, large video files should be broken down into separate files of five megabytes or less.

The supplementary material must be submitted simultaneously with the rest of the manuscript and it will undergo peer review and be judged by the same criteria as the rest of the manuscript. The supplementary material (text, figures, tables) must be appended to the main manuscript being submitted for consideration in the print journal. The cover sheet of material being submitted for the Online Data Supplement should give only the manuscript title, list the authors (not affiliations), and include the statement "Online Data Supplement."

Material in the Online Data Supplement is independent from the manuscript and will appear online only. In contrast, material in the main manuscript will appear in both the print version and the online version of the Journal.

When writing material for the Online Data Supplement, authors are allowed to repeat sentences included in the manuscript submitted for the print journal if this will make comprehension easier. The

figures and tables in the Online Data Supplement should be labeled Figure E1, Table E1, and so on. To indicate the presence of these items, the author must make a statement in the main manuscript, such as "see Figure E1 in the online data supplement."

If citations are made in the Online Data Supplement, this supplement must contain its own independent reference section with the references numbered sequentially, even if some of these references duplicate those in the print version. The references should be numbered E1, E2, and so on.

If supplementary material was initially submitted for consideration for posting in the Online Data Supplement, the material needs to be included again when a revised manuscript is being submitted.

When submitting a REVISED manuscript, either online or in hard-copy format, that contains supplementary material for the Online Data Supplement, authors must mail a copy of the supplementary material on a 3.5 inch diskette.

The Editorial Office staff is not responsible for extracting supplementary material from the main manuscript for posting in the Online Data Supplement. All information included in the Online Data Supplement should be carefully reviewed, as it will not be copyedited or proofread by the Journal staff. The Editorial Office staff will create the hypertext link between the Online Data Supplement and the online version of the *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.

Acknowledgments

All acknowledgments should be grouped into one paragraph and placed after the Discussion. Information about grants, funding, financial support, or previous publication of an article as an abstract should not appear in the acknowledgements; it should appear as a footnote on the first page of the article.

References and Supplemental Information

Please ensure that your references include the most current articles and information. *References should be limited to 50*; exceeding this limit may delay manuscript processing. References should be typed **double-spaced** beginning on a separate sheet and numbered in the order that they appear in the text. All authors' names (do not use "et al."), complete article titles, and inclusive page numbers should be cited. The titles of journals should be abbreviated according to the style used in *Index Medicus*. If an article cited in the References is in press, one copy must be attached at the end of the manuscript submitted online. Unpublished observations and personal communications should be referred to as such in the text and not be referred to in the reference list. Submit written permission when citing a personal communication. Manuscripts "submitted for publication" are considered unpublished work and should not be included in the reference list. They should be cited in parentheses in the text as "unpublished data" or "unpublished observations." If overlapping work or supplemental information is discussed within the manuscript text, a labeled copy of the overlapping article or supplemental information should be attached at the end of the submitted manuscript file.

Authors should make every effort to discuss their work in the context of the most recent research in their field of inquiry. Before submitting a manuscript (including a revised manuscript), authors are encouraged to consult the annual Pulmonary and Critical Care Update series in the *Journal*, as well as the *Journal* online search engine (<http://ajrccm.atsjournals.org/search.dtl>), and other literature search engines.

Use abbreviations for the names of all journals as provided in *Index Medicus* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>). Spell out the names of journals that are not listed.

A reference for the statistical methods used should be cited.

Examples of References

Journal Articles

Gandevia SC, Gorman RB, McKenzie DK, DeTroyer A. Effects of increased ventilatory drive on motor unit firing rates in human inspiratory muscles. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1598-1603.

In Press

Lakatos E, DeMets DL, Kannel, WB, Sorlie P, MacNamara P. Influence of cigarette smoking on lung function and COPD incidence. *Chronic Dis.* (In press)

Abstracts

Carr MJ, Undem BJ. Trypsin-induced, neurokinin-mediated contraction of guinea pig isolated bronchus [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:A466.

Books

Lang TA, Secic M. How to report statistics in medicine. Philadelphia: American College of Physicians; 1997.

Articles in Books

Voyce SJ, Urbach D, Rippe JM. Pulmonary artery catheters. In: Rippe JM, Irwin RS, Alpert JS, Fink MP, editors. *Intensive care medicine*, 2nd ed. Boston, MA: Little Brown; 1991. p. 48-72.

Government or Association Report

U.S. Public Health Service. Smoking and Health. A Report on the Surgeon General. Washington, DC.: U.S. Government Printing Office; 1979. DHEW Publication No. (PHS)79-50066.

Journal Article in Electronic Format

Manoloff ES, Francioli P, Taffé P, van Melle G, Bille J, Hauser PM. Risk for *Pneumocystis carinii* transmission among patients with pneumonia: a molecular epidemiology study. *Emerg Infect Dis* [serial online] 2003 Jan [cited 2004 Jul 14]; vol. 8. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no1/02-0141.htm>

Citation Managers

If you use a citation manager to organize and style your references, you must make sure that you have downloaded the corrected style. For EndNotes you may go directly to <http://www.endnote.com/support/enstyledetail.asp>; for Reference Manager, go to <http://www.refman.com/> and select "Get the Latest Styles and Filters" in the yellow box on the left.

Tables

Each table should constitute a single unit of communication, completely informative in itself. It should be possible to understand the information in a table without reading the text. The information in a very small table can be presented more economically as one or two sentences of text.

Tables should be configured to fit vertically on the printed page. They will be typeset to fit a width of 3½ inches (9 centimeters) for single column or up to 7¼ inches (18½ centimeters) for double column. Tables that do not fit into this format will be returned for reworking.

With Revisions, each table should be typed double-spaced on a separate sheet. Do not submit tables as photographs or figures. Tables should be numbered consecutively, have a brief title, and be cited in text. Compare the titles of tables with one another, and remove redundant words. Avoid very broad and very narrow tables. All tables should be rotated through 90 degrees to determine the orientation that achieves the best presentation. Do not insert horizontal or vertical lines in a table. Large collections of data in a table are of interest to very few readers. Such tables should be submitted for consideration for the Journal's Online Repository rather than for the print version of the Journal.

Avoid arbitrary labels or classifications, such as groups A and B, when specific descriptors, such as "control" and "hypoxia", can be used.

All non-standard abbreviations used in each table should be explained in footnotes. For footnotes, use the following symbols in this sequence: *, †, ‡, §, ||, , **, ††, etc.

Illustrations

Two copies of line drawings and graphs, and two photographic glossy prints of each halftone should be submitted with the revised manuscript. Two photographic prints of all illustrations are required on submission of revised manuscripts. Illustrations must be good quality, unmounted prints, sized so they can be reduced to a width of 3½ inches (8.7 centimeters) for single column, and not exceeding 7¼ inches (18.2 centimeters) for double column. All figures must be submitted in a format that allows their publication without reduction. Halftones must be on glossy paper. Line drawings need not be on glossy paper; however, they may not be photocopies. We reserve the right to request glossy prints and to return unacceptable configurations for additional cropping and/or vertical orientation at the author's expense.

The size of the symbols and lettering should be in scale with the figure. Lettering on figures should have a sans serif font, such as Helvetica, and be of uniform size. All figures within a manuscript should be the same point size.

Multipart figures should be submitted as single composites, with each panel labeled (e.g., A, B). Labels indicating subparts of a figure (A, B, C, etc.) should be boldface and capitalized, but should not be larger than the type used in the text of the published article (i.e., after the figure is reduced to fit the width of one column, the labels and text in the figure should not be larger than 10 points [3-4 mm in height]).

Do not put a caption above a figure. The title for a figure should be described only in the figure legend, and not appear on the figure. Explanations of symbols should appear only in the figure legend, and not in the actual figure. Labels should be placed within the body of the figure, not outside it. The abscissa and ordinate of each graph should be labeled clearly.

Minimize the number of tick marks on the axes, and do not number each tick. Design figures so that you need the least possible number of letters. Avoid bold lettering, because this looks unpleasantly dark when printed. The style and format of lettering except for indicating subparts of figures should be uniform throughout all the figures in a manuscript. Use lower case rather than capital letters in the labels of a figure. Make letters and numbers of a size that will enable them to appear about 2 to 3 mm high after reduction. Leave adequate space between the lettering and the axis.

The legend and figure form a separate unit and must be fully self-explanatory. By reading the legend, the reader should be able to understand the main findings in an illustration without looking at the text of an article.

The back of each illustration should be marked with its number, the first author's name, and the top indicated. Mark lightly or use a label; do not use paperclips on figures.

Additional figures may be submitted as supplementary information, subject to peer review, for publication in the Online Data Supplement.

Color

The cost of publishing color art in the Journal is partially subsidized by the ATS with a portion of the costs billed to authors according to the following prices: \$650 for the first color page and \$400 for each additional page that contains color. Corresponding authors with manuscripts accepted for publication will be asked to confirm in writing their acceptance and responsibility for payment of this color art billing. If the color quote is not accepted, the author must indicate whether the figure should be printed in black and white or deleted. Color prints are preferred to transparencies. There is no charge for having color figures appear in an Online Data Supplement.

Legends for Illustrations

Legends for illustrations should convey the findings and be typed double-spaced. The text included in each legend should be sufficient to enable a reader to understand the information in an illustration without reading the body of the text. Start the legends section on a separate page with Arabic numerals corresponding to the illustrations. When symbols, arrows, numbers, or letters are used to identify parts of the illustrations, each one should be identified and explained clearly in the legend. In photomicrographs, explain internal scale and identify the method of staining. Each figure should be cited in numerical order in the text.

IMAGE MANIPULATION

Electronically submitted figures must be accurate representations of actual research images. Specific features within an image should not be enhanced, obscured, moved, deleted, or added. The grouping of images from different parts of the same gel, or from different gels, fields, or exposures must be made explicit by using dividing lines (or other graphic means of demarcation) and must also be stated in the figure legend. Adjustments of brightness, contrast, or color balance are acceptable if applied to the entire image, as long as these techniques do not obscure, eliminate, or misrepresent any information present in the original, including backgrounds (backgrounds should not be faded out to the extent that they are undetectable). Nonlinear adjustments (e.g., changes to gamma settings) as well as other manipulations such as pseudo-coloring must be disclosed in the figure legend. Authors should always have access to their original unprocessed images to provide to the Editor upon request.

COVER

Color cover illustrations will be chosen each month from an article appearing in the Journal. The choice of cover art illustration will be made by the Editor. Authors are also encouraged to submit suitable high-quality color figures that do not appear in the actual article for consideration as cover illustrations. These figures should be related to the topic of their article and be accompanied by a short explanatory legend. Color figures will be published on the cover without additional charge; normal plate charges will continue to apply for color figures used within an article. The dimensions of cover illustrations should be 7-1/2 X 10 inches (width X height). These figures should be submitted according to the Submission of Digital Art Guidelines.

SPECIAL FEATURES

Special features, such as Editorials, Clinical Commentaries, Pulmonary Perspectives, Critical Care Perspectives, and State of the Art, are published after review by the Editor and, when appropriate, by one or more reviewers. Individuals who wish to contribute any of these features should send a written

proposal to the Editor (eabraham@uab.edu) BEFORE completion and submission of the manuscript. This proposal should include a description of the scope of the intended article, an outline, the novel aspects of the intended article, and a tentative table of contents. Before submitting a proposal to the Editor, the authors should read the document " Writing a Review Article for AJRCCM". Please note that feature articles must conform to the general guidelines for all manuscripts.

Clinical Commentaries, Pulmonary Perspectives, and Critical Care Perspectives

Clinical Commentaries are expected to be of practical value to physicians experiencing diagnostic decisions and management problems in patients. Authors are invited to voice personal opinions, although, whenever possible, these must be supported by data. Interested authors should carefully read the Journal's instructions for writing a Clinical Commentary BEFORE writing a letter of inquiry to the Editor (eabraham@uab.edu).

Pulmonary Perspectives and Critical Care Perspectives focus on the more scientific aspects of a subject. The Perspectives resemble the State-of-the-Art review articles in their scientific focus, but they are narrower in scope and shorter in length. The Perspectives provide a forum for authors to give their personal perspective on a given topic. Interested authors should carefully read the Journal's instructions for writing a Pulmonary Perspective or Critical Care Perspective BEFORE writing a letter of inquiry to the Editor (eabraham@uab.edu).

Commentaries and Perspectives should not exceed 3600 words; in addition, up to 50 references can be included. An unstructured abstract of no more than 250 words should be included.

State of the Art Articles

These are broad, comprehensive, scholarly works, which are considerably longer than the other types of review articles. Generally, these articles are 25-40 double-spaced, typewritten pages, including references, that is, about 7,500-12,000 words. The unstructured abstract should contain no more than 250 words, and it should be informative rather than descriptive. Interested authors should carefully read the Journal's instructions for writing a State of the Art article BEFORE writing a letter of inquiry to the Editor (eabraham@uab.edu).

Occasional Essays

This forum considers review articles on topics that do not fit the criteria of Commentaries or Perspectives. The forum is suited for opinion pieces on non-scientific and non-clinical topics of relevance to the readership. Interested authors should send a written proposal to the Editor (eabraham@uab.edu). No abstract required.

Editorials

The Editor invites editorials. The Journal does not consider unsolicited editorials. Invited editorials should be submitted via e-mail directly to the Editor, Dr. Edward Abraham, at eabraham@uab.edu . Online submission of editorials is not supported by the Manuscript Central system. Editorials should be approximately 800-1000 words and contain no more than 16 references. The title for an editorial should not exceed 85 characters (count letters and spaces). No abbreviations should be included in the title.

Pro and Con Debates

The Editor invites these manuscripts. Interested authors should send a written proposal to the Editor (eabraham@uab.edu).

Case Reports

A case report describes and discusses an instance of disease in a patient that is unique and provides educational value. An unstructured abstract is required.

LETTERS TO THE EDITOR

Letters to the Editor provide a format to discuss previously published material or other controversies. Presentations of unpublished investigations are not appropriate as Letters. Letters that confirm previously published material without adding significant new information are less likely to be published. Because of space limitations, priorities will be assigned to submitted Letters, and publication will depend on this priority rating.

Letters to the Editor should be no longer than 400 words and cite no more than six references. The title should be brief and reflect the content of the letter. Illustrations and tables are discouraged. If submitting a Letter to the Editor, it is imperative that you carefully follow our instructions and also fax a completed checklist to 212-315-8613.

The preferred mode for submitting a Letter to the Editor is by e-mail (eabraham@uab.edu). Complete instructions for online submission are located on this website.

A checklist is available to help authors comply with the necessary requirements for sending a letter to the Editor.

(Reprints of these Instructions may also be obtained from the Journal Peer Review or Editorial Office.)

Last Update: April 2007

61 Broadway · New York, NY 10006-2755 · Voice: 212-315-8600 · Fax: 212-315-6498

Questions or comments? Contact Us.

Copyright © 2008 American Thoracic Society · Web Site Requirements

REVISTA BRASILEIRA DE FISIOTERAPIA

ISSN 1809-9246

NORMAS EDITORIAIS MAIO 2007

OBJETIVOS, ESCOPO E POLÍTICA

A *Revista Brasileira de Fisioterapia/Brazilian Journal of Physical Therapy* publica relatos originais de pesquisa concernentes ao objeto principal de estudo da Fisioterapia e ao seu campo de atuação profissional, veiculando estudos básicos sobre a motricidade humana e investigações clínicas sobre a prevenção, o tratamento e a reabilitação das disfunções do movimento. Será dada preferência de publicação àqueles manuscritos originais que contribuam significativamente para o desenvolvimento conceitual dos objetos de estudo da Fisioterapia ou que desenvolvam procedimentos experimentais novos.

Os artigos submetidos à *Revista Brasileira de Fisioterapia/Brazilian Journal of Physical Therapy* devem preferencialmente enquadrar-se na categoria de **artigos científicos** (novas informações com materiais e métodos e resultados sistematicamente relatados).

Artigos de Revisão (síntese atualizada de assuntos bem estabelecidos, com análise crítica da literatura consultada e conclusões) são publicados **apenas a convite dos editores**; **Artigos de revisão passiva** submetidos espontaneamente não serão aceitos;

Artigos de Revisão Sistemática e Metanálises, **Artigos Metodológicos** apresentando aspectos metodológicos de pesquisa ou de ensino e **Estudos de Caso** (apresentando condições patológicas ou métodos/procedimentos incomuns que dificultem a execução de um estudo científico) são publicados num percentual de até 20% do total de manuscritos.

A Revista publica ainda uma Seção Editorial, Resenhas de Livros (por solicitação dos editores) e, eventualmente, Agenda de Eventos Científicos Próximos e Cartas ao Editor (de críticas às matérias publicadas – com réplica dos autores – referentes a assuntos gerais da Fisioterapia, publicadas a critério dos editores).

A Revista publica resumos de eventos como Suplemento, após submissão e aprovação de proposta ao Conselho Editorial. A submissão de proposta será anual e realizada por edital, atendendo às “Normas para publicação de suplementos” que podem ser obtidas no site da *Revista Brasileira de Fisioterapia/Brazilian Journal of Physical Therapy* (<http://www.ufscar.br/rbfisio>).

Os artigos submetidos são analisados pelos editores e pelos revisores das áreas de conhecimento, que estão assim divididas: *Fundamentos e História da Fisioterapia; Anatomia, Fisiologia, Cinesilogia e Biomecânica; Controle Motor; Comportamento e Motricidade; Recursos Terapêuticos Físicos e Naturais; Recursos Terapêuticos Manuais; Cinesioterapia; Prevenção em Fisioterapia/Ergonomia; Fisioterapia nas Condições Musculoesqueléticas; Fisioterapia nas Condições Neurológicas; Fisioterapia nas Condições Cardiovasculares e Respiratórias; Fisioterapia nas Condições Uroginecológicas e Obstétricas; Ensino em Fisioterapia; Administração, Ética e Deontologia; Registro/Análise do Movimento; Fisioterapia nas Condições Geriátricas e Medidas em Fisioterapia.*

Cada artigo é analisado por pelo menos três revisores, os quais trabalham de maneira independente e fazem parte da comunidade acadêmico-científica, sendo especialistas em suas respectivas áreas de conhecimento. Os revisores permanecerão anônimos aos autores, assim como os autores não serão identificados pelos revisores, por recomendação expressa dos editores.

Os editores coordenam as informações entre os autores e os revisores, cabendo-lhe a decisão final sobre quais artigos serão publicados, com base nas recomendações feitas pelos revisores. Quando aceitos para publicação, os artigos estarão sujeitos a pequenas correções ou modificações que não alterem o estilo do autor. Quando recusados, os artigos são acompanhados por justificativa do editor.

A *Revista Brasileira de Fisioterapia/Brazilian Journal of Physical Therapy* apóia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) (<http://www.who.int/ictcp/en/>) e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) (<http://www.wame.org/resources/policies#trialreg> e http://www.icmje.org/clin_trialup.htm), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informação sobre estudos clínicos, em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação, a partir de 2007, os artigos de pesquisas clínicas que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE, cujos endereços estão disponíveis no site do ICMJE: <http://www.icmje.org/faq.pdf>. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.”

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

INFORMAÇÕES GERAIS

A submissão dos manuscritos implica que o trabalho não tenha sido publicado e não esteja sob consideração para publicação em outro periódico. Quando parte do material já tiver sido apresentada em uma comunicação preliminar em Simpósio, Congresso, etc., deve ser citada como nota de rodapé na página de título e uma cópia deve acompanhar a submissão do manuscrito.

Endereço para correspondência:

Revista Brasileira de Fisioterapia/Brazilian Journal of Physical Therapy

Secretaria Geral

Departamento de Fisioterapia

Universidade Federal de São Carlos

Rodovia Washington Luis, km 235, Caixa Postal 676

CEP 13565-905, São Carlos, SP, Brasil.

Tel.: +55(16) 3351-8755

Informamos que a partir de 26 de junho de 2007 os artigos deverão ser submetidos por via eletrônica através do site: <http://www.ufscar.br/rbfisio>.

FORMA E PREPARAÇÃO DOS MANUSCRITOS

Os manuscritos devem ser submetidos preferencialmente em inglês e devem ser digitados em espaço duplo, tamanho 12, fonte *Times New Roman* com amplas margens (superior e inferior = 3 cm, laterais = 2,5 cm), não ultrapassando 21 (vinte e uma) páginas (incluindo referências, figuras, tabelas e anexos). *Estudos de Caso* não devem ultrapassar 10 (dez) páginas digitadas em sua extensão total incluindo referências, figuras, tabelas e anexos. (Adicionar números de linha no arquivo).

Ao submeter um manuscrito para publicação os autores devem enviar¹:

1) Carta de encaminhamento do material, contendo as seguintes informações:

- a) Nomes completos dos autores e titulação de cada um;
- b) Tipo e Área principal do artigo²;
- c) Número e nome da Instituição que emitiu o parecer do Comitê de Ética para pesquisas em seres humanos e para os experimentos em animais. Para as pesquisas em seres humanos incluir também uma declaração que foi obtido o Termo de Consentimento dos pacientes participantes do estudo;
- d) Número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE, cujos endereços estão disponíveis no site do ICMJE: <http://www.icmje.org/faq.pdf>. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo;

2) Declaração de responsabilidade de conflitos de interesse. Os autores devem declarar a existência ou não de eventuais conflitos de interesse (profissionais, financeiros e benefícios diretos e indiretos) que possam influenciar os resultados da pesquisa;

3) Declaração assinada por todos os autores com o número de CPF indicando a responsabilidade do(s) autor(es) pelo conteúdo do manuscrito e transferência de direitos autorais (copyright) para a Revista Brasileira de Fisioterapia/Brazilian Journal of Physical Therapy, caso o artigo venha a ser aceito pelos Editores.

Os modelos da carta de encaminhamento e das declarações encontram-se disponíveis no site da Revista Brasileira de Fisioterapia/Brazilian Journal of Physical Therapy (<http://www.ufscar.br/rbfisio>).

Os manuscritos publicados são de propriedade da Revista Brasileira de Fisioterapia/Brazilian Journal of Physical Therapy e é vedada tanto a reprodução, mesmo que parcial em outros periódicos, como a tradução para outro idioma sem a autorização dos Editores.

As datas de recebimento e aceite dos artigos serão publicadas. Se o artigo for encaminhado aos autores para revisão e não retornar à Revista dentro de 6 (seis) semanas, o processo de revisão será considerado encerrado. Caso o mesmo artigo seja re-encaminhado, um novo processo será iniciado, com data atualizada. A data do aceite será registrada quando os autores retornarem o manuscrito, após a correção final aceita pelos Editores.

As provas finais serão remetidas aos autores somente para correção de possíveis erros de impressão, não sendo permitidas quaisquer outras alterações. Manuscritos em prova final não devolvidos em dois dias terão sua publicação postergada para um próximo número.

A versão corrigida, após o aceite dos editores, deve ser enviada usando o programa Word em qualquer versão, padrão PC. As figuras, tabelas e anexos devem ser colocadas em folhas separadas, no final do texto.

Após publicação do artigo ou processo de revisão encerrado, toda documentação referente ao processo de revisão será incinerada.

Formato do manuscrito

O manuscrito deve ser elaborado na sequência abaixo, com todas as páginas numeradas consecutivamente na margem superior direita, com início na página de título³.

Página de título e Identificação (1ª. página)

A página de identificação deve conter os seguintes dados:

- a) *Título do manuscrito* em letras maiúsculas;
- b) *Autor*: nome e sobrenome de cada autor, em letras maiúsculas sem titulação, seguido por número sobrescrito (expoente), identificando a afiliação institucional/vínculo (Unidade/Instituição/Cidade/Estado); Para mais que um autor, separar por vírgula;
- c) Nome e endereço completo (incluindo número de telefone e e-mail do autor para envio de correspondência). É de responsabilidade do autor correspondente manter atualizado o endereço e e-mail para contatos.

ATENÇÃO: A Revista aceita somente a inclusão de no máximo 6 (seis) autores em um artigo. Outras pessoas que contribuíram para o trabalho podem ser incluídas no item "Agradecimentos";

d) *Título para as páginas do artigo*: indicar um título curto, para ser usado no cabeçalho das páginas do artigo (língua portuguesa e inglesa), não excedendo 60 caracteres;

e) *Palavras-chave*: uma lista de termos de indexação ou palavras-chave (máximo seis) deve ser incluída (versões em português e inglês). A Revista recomenda o uso do DeCS – Descritores em Ciências da Saúde para consulta aos termos de indexação (palavras-chave) a serem utilizados no artigo (<http://decs.bvs.br/>).

Resumo (2ª. página)

Para autores brasileiros, o resumo deve ser escrito em língua portuguesa e língua inglesa. Para os demais países, apenas em língua inglesa. Uma exposição concisa, que não exceda 250 palavras em um único parágrafo digitado em espaço duplo, deve ser escrito em folha separada e colocada logo após a página de título. O resumo deve ser apresentado em formato estruturado, incluindo os seguintes itens separadamente: *Contextualização* (opcional), *Objetivos*, *Método*, *Resultados* e *Conclusões*.

Notas de rodapé e abreviações não definidas não devem ser usadas. Se for preciso citar uma referência, a citação completa deve ser feita dentro do resumo uma vez que os resumos são publicados separadamente pelos Serviços de Informação, Catalogação e Indexação Bibliográficas e eles devem conter dados suficientemente sólidos para serem apreciados por um leitor que não teve acesso ao artigo como um todo.

¹ Para a submissão *on line* (a partir de 26 de junho de 2007) uma cópia do artigo com o número da submissão, carta de encaminhamento e declarações devem ser enviadas por correio;

² Fundamentos e História da Fisioterapia; Anatomia, Fisiologia, Cinesiologia e Biomecânica; Controle Motor, Comportamento e Motricidade; Recursos Terapêuticos Físicos e Naturais; Recursos Terapêuticos Manuais; Cinesioterapia; Prevenção em Fisioterapia/Ergonomia; Fisioterapia nas Condições Musculoesqueléticas; Fisioterapia nas Condições Neurológicas; Fisioterapia nas Condições Cardiovasculares e Respiratórias; Fisioterapia nas Condições Uroginecológicas e Obstétricas; Ensino em Fisioterapia; Administração, Ética e Deontologia; Registro/Análise do Movimento; Fisioterapia nas Condições Geriátricas e Medidas em Fisioterapia.

³ Para informações adicionais consultar "Uniform Requirements for Manuscripts (URM) submitted to Biomedical Journals" (<http://www.icmje.org>).

Abstract (3ª. página)

Em caso de submissão em língua portuguesa, o *título*, o *título curto* e o *resumo* estruturado e as palavras-chave do artigo devem ser traduzidos para o inglês sem alteração do conteúdo.

Após o *Resumo* e o *Abstract* incluir em itens destacados a *Introdução*, *Materiais e Métodos*, *Resultados* e a *Discussão*:

Introdução - deve informar sobre o objeto investigado e conter os objetivos da investigação, suas relações com outros trabalhos da área e os motivos que levaram o(s) autor(es) a empreender a pesquisa;

Materiais e Métodos - descrever de modo a permitir que o trabalho possa ser inteiramente repetido por outros pesquisadores. Incluir todas as informações necessárias – ou fazer referências a artigos publicados em outras revistas científicas – para permitir a replicabilidade dos dados coletados. Recomenda-se fortemente que estudos de intervenção apresentem grupo controle e, quando possível, aleatorização da amostra.

Resultados - devem ser apresentados de forma breve e concisa. Tabelas, Figuras e Anexos podem ser incluídos quando necessários (indicar onde devem ser incluídos e anexar no final) para garantir melhor e mais efetiva compreensão dos dados, desde que não ultrapassem o número de páginas permitido.

Discussão - o objetivo da discussão é interpretar os resultados e relacioná-los aos conhecimentos já existentes e disponíveis, principalmente aqueles que foram indicados na Introdução do trabalho. As informações dadas anteriormente no texto (na Introdução, Materiais e Métodos e Resultados) podem ser citadas, mas não devem ser repetidas em detalhes na discussão.

Após a *Introdução*, *Materiais e Métodos*, *Resultados* e *Discussão*, incluir:

a) Agradecimentos

Quando apropriados, os agradecimentos poderão ser incluídos, de forma concisa, no final do texto, antes das Referências Bibliográficas especificando: assistências técnicas, subvenções para a pesquisa e bolsa de estudo, e colaboração de pessoas que merecem reconhecimento (aconselhamento e assistência). Os autores são responsáveis pela obtenção da permissão, por escrito, das pessoas cujo nome consta dos Agradecimentos.

b) Referências Bibliográficas

O número recomendado é de no mínimo 30 (trinta) referências bibliográficas, exceto para *Estudos de Caso* e devem ser organizadas em sequência numérica, de acordo com a ordem em que forem mencionadas pela primeira vez no texto seguindo os Requisitos Uniformizados para Manuscritos Submetidos a Jornais Biomédicos, elaborado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (International Committee of Medical Journal Editors – ICMJE – <http://www.icmje.org/index.html>). Ver exemplos no endereço <http://www.ufscar.br/rbfisio>.

Os títulos de periódicos devem ser referidos de forma abreviada, de acordo com a *List of Journals* do *Index Medicus* (<http://www.index-medicus.com>). As revistas não indexadas não deverão ter seus nomes abreviados.

As **citações** devem ser mencionadas no texto em números sobrescritos (expoente), sem datas. A exatidão das **referências bibliográficas** constantes no manuscrito e a correta **citação no texto** são de responsabilidades do(s) autor(es) do manuscrito.

c) Notas de Rodapé

As notas de rodapé do texto, se imprescindíveis, devem ser numeradas consecutivamente em sobrescrito no manuscrito e escritas em uma folha separada, colocada no final do material após as referências.

d) Tabelas e Figuras

Tabelas. Todas as tabelas devem ser citadas no texto em ordem numérica. Cada tabela deve ser digitada em espaço duplo, em página

separada. As tabelas devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos e inseridas no final. Um título descritivo e legendas devem tornar as tabelas compreensíveis, sem necessidade de consulta ao texto do artigo.

As tabelas não devem ser formatadas com marcadores horizontais nem verticais, apenas necessitam de linhas horizontais para a separação de suas sessões principais. Use parágrafos ou recuos e espaços verticais e horizontais para agrupar os dados.

Figuras. Digite todas as legendas em espaço duplo. Explique todos os símbolos e abreviações. As legendas devem tornar as figuras compreensíveis, sem necessidade de consulta ao texto. Todas as figuras devem ser citadas no texto, em ordem numérica e identificadas.

Figuras - Arte Final. Todas as figuras devem ter aparência profissional. Figuras de baixa qualidade podem resultar em atrasos na aceitação e publicação do artigo.

Use letras em caixa altas (A, B, C, etc.) para identificar as partes individuais de figuras múltiplas. Se possível, todos os símbolos devem aparecer nas legendas. Entretanto, símbolos para identificação de curvas em um gráfico podem ser incluídos no corpo de uma figura, desde que isso não dificulte a análise dos dados.

Cada figura deve estar claramente identificada. As figuras devem ser numeradas, consecutivamente, em arábico, na ordem em que aparecem no texto. Não agrupar diferentes figuras em uma única página.

e) Tabelas, Figuras e Anexos - inglês

Um conjunto adicional com legendas em inglês deve ser anexado para artigos submetidos em língua portuguesa.

OUTRAS CONSIDERAÇÕES

Unidades. Usar o Sistema Internacional (SI) de unidades métricas para as medidas e abreviações das unidades.

Artigos de Revisão Sistemática e Metanálises. Devem incluir uma seção que descreva os métodos empregados para localizar, selecionar, obter, classificar e sintetizar as informações.

Estudos de Caso. Devem ser restritos a condições de saúde ou métodos/procedimentos incomuns, sobre os quais o desenvolvimento de artigo científico seja impraticável. Dessa forma, os relatos de casos clínicos não precisam necessariamente seguir a estrutura canônica dos artigos científicos, mas devem apresentar um delineamento metodológico que permita a reprodutibilidade das intervenções ou procedimentos relatados. Recomenda-se muito cuidado ao propor generalizações de resultados a partir desses estudos. É recomendado que não ultrapasse 10 (dez) referências bibliográficas. Desenhos experimentais de caso único serão tratados como artigos científicos e devem seguir as normas estabelecidas pela *Revista Brasileira de Fisioterapia* *Brazilian Journal of Physical Therapy*.

Cartas ao Editor. Críticas a matérias publicadas, de maneira construtiva, objetiva e educativa, consultas às situações clínicas e discussões de assuntos específicos a Fisioterapia serão publicados a critério dos editores. Quando a carta referir-se a comentários técnicos (réplicas) aos artigos publicados na Revista, esta será publicada junto com a réplica dos autores do artigo objeto de análise e/ou crítica.

Conflitos de interesse. Não é recomendável a utilização de nomes comerciais de equipamentos e drogas (marcas registradas). Quando sua utilização for imperativa, os nomes dos produtos e de seus fabricantes deverão vir entre parênteses, após o nome genérico do tipo de equipamento ou da droga utilizada.

Considerações Éticas e Legais. Evite o uso de iniciais, nomes ou números de registros hospitalares dos pacientes. Um paciente não poderá ser identificado em fotografias, exceto com consentimento expresso, por escrito, acompanhando o trabalho original. As tabelas e/ou figuras publicadas em outras revistas ou livros devem conter as respectivas referências e o consentimento, por escrito, do autor ou editores.

Estudos realizados em humanos devem estar de acordo com os padrões éticos e com o devido consentimento livre e esclarecido dos participantes (reporte-se à Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, que trata do Código de Ética para Pesquisa em Seres Humanos). Para as pesquisas em humanos, deve-se incluir o número do Parecer da aprovação da mesma pela Comissão de Ética em Pesquisa, a qual seja devidamente registrada no Conselho Nacional de Saúde do Hospital ou Universidade, ou o mais próximo da localização de sua região.

Para os experimentos em animais, considere as diretrizes internacionais (por exemplo, a do *Committee for Research and Ethical Issues of the International Association for the Study of Pain*, publicada em PAIN, 16: 109-110, 1983).

A *Revista Brasileira de Fisioterapia/Brazilian Journal of Physical Therapy* reserva-se o direito de não publicar trabalhos que não obedecem às normas legais e éticas para pesquisas em seres humanos e para os experimentos em animais.

É recomendável que estudos relatando resultados eletromiográficos sigam os "Standards for Reporting EMG Data" recomendados pela ISEK.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É de responsabilidade dos autores a eliminação de todas as informações (exceto na página do título e identificação) que possam identificar a origem ou autoria do artigo. Como exemplo, deve-se mencionar o número do parecer, mas o nome do Comitê de Ética deve ser mencionado de forma genérica, sem incluir a Instituição ou Laboratório, bem como outros dados. Esse cuidado é necessário para que os assessores que avaliarão o manuscrito não tenham acesso à identificação do(s) autor (es). Os dados completos sobre o Parecer do Comitê de Ética devem ser incluídos na versão final, em caso de aceite do manuscrito.

BRAZILIAN JOURNAL OF PHYSICAL THERAPY ISSN 1809-9246 EDITORIAL NORMS MAY 2007 OBJECTIVES, SCOPE AND POLICIES

The *Revista Brasileira de Fisioterapia/Brazilian Journal of Physical Therapy* publishes original research reports related to the main objective of the study of Physical Therapy and its field of professional action. The publications involve basic studies on human motor function and clinical investigations on the prevention, treatment and rehabilitation of movement disorders. Preference will be given to the publication of manuscripts that offer a significant contribution to the conceptual development of subjects of study relating to Physical Therapy or that develop new experimental procedures, and that are not mere compilations of scientific data or concepts are established.

Articles submitted to the Journal should preferably fit into the category of scientific articles (new information, with Materials and methods and Results reported systematically). Review articles (up-to-date synthesis of well established subjects, with critical analysis of the literature consulted and conclusions) are published only by invitation from the Editors. Systematic Review and Meta-analysis articles, Methodological articles (presenting methodological aspects of research or teaching) and Case Studies represent up to 20% of the total number of manuscripts published.

The Journal also publishes an editorial section, book reviews (on request by the editors) and, when requested, an agenda of forthcoming scientific events. Letters to the editor (with criticisms of published material – authors have the right to reply – referring to general subjects within the field of Physical Therapy) may be published at the editors' discretion.

The *Revista Brasileira de Fisioterapia/Brazilian Journal of Physical Therapy* publishes abstracts of events as Supplements, after submission of the proposal and its approval by the Editorial Board. Submissions of proposals will take place annually, by means of an official announcement, while observing the "Norms for Publication of Abstracts in Supplements", which can be obtained from the Journal's web site <http://www.ufscar.br/rbfisio>.

Articles submitted to the Journal are analyzed by the editors and by referees chosen according to their fields of knowledge. These fields are divided as follows: *Fundamentals and History of Physical Therapy; Anatomy; Kinesiology; Physiology and Biomechanics; Motor Control; Behavior and Motor Function; Physical and Natural Therapeutic Resources; Manual Therapeutic Resources; Kinesiotherapy; Prevention in Physical Therapy/Ergonomics; Physical Therapy for Musculoskeletal Conditions; Physical Therapy for Neurological Conditions; Physical Therapy for Cardiovascular and Respiratory conditions; Physical Therapy for Urogynecological and Obstetric Conditions; Teaching in Physical Therapy; Administration, Ethics and Deontology; Recording and Analysis of Movements; Physical Therapy for Geriatric Conditions and Measurements in Physical Therapy.*

Each article will be analyzed by at least three referees, working independently, who are part of the academic-scientific community and specialists in their respective fields of knowledge. The referees will remain anonymous to the authors, and the authors will not be identified to the reviewers. The editors coordinate the exchange of information between authors and referees, and are responsible for the final decision as to which articles will be published, based on the recommendations from the referees.

The *Revista Brasileira de Fisioterapia/Brazilian Journal of Physical Therapy* follows the policies of the World Health Organization (WHO) (<http://www.who.int/ictcp/en/>) and of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) (http://www.icmje.org/clin_trialup.htm and <http://www.wame.org/resources/policies#trialreg>) for clinical trial registration, recognizing the importance of those initiatives for international dissemination of information on clinical research, in open access. Accordingly, only articles of trials previously registered in one of the Clinical Trial Registries that meet WHO and ICMJE requirements will be accepted for publication, starting in 2007. The list of registries accepted by WHO and ICMJE is available in ICMJE site (<http://www.icmje.org/faq.pdf>). The trial registration number should be published at the end of the abstract.

FOR AUTHORS

GENERAL INFORMATION

The submission of manuscripts implies that the work has neither been published nor is under consideration for publication in another journal. When part of the material has already been presented as a preliminary communication in a Symposium or Congress, etc., this should be cited as a footnote on the title page and a copy of this communication must accompany the submission of the manuscript.

Manuscripts and all correspondence should be sent to:

**Revista Brasileira de Fisioterapia/
Brazilian Journal of Physical Therapy**
Secretaria Geral
Departamento de Fisioterapia
Universidade Federal de São Carlos
Rodovia Washington Luis, km 235, Caixa Postal 676
CEP 13565-905, São Carlos, SP - Brasil.
Tel.: +55(16) 3351-8755

Beginning June 26, 2007, the manuscripts must be submitted electronically through the website:
<http://www.ufscar.br/rbfisio>.

FORM AND PREPARATION OF MANUSCRIPTS

Manuscripts should preferentially be submitted in English. If English is not your first language, we request that you have the manuscript reviewed by a native English speaker before submitting your manuscript.

Manuscripts must be typed in font size 12 (Times New Roman) with double spacing and wide margins (upper and lower = 3 cm; sides = 2.5 cm). All copies must be clear and totally legible. The manuscript must not exceed twenty-one (21) typed pages in total length (including references, figures, tables and annexes). Case studies must not exceed ten (10) typed pages in total length (including references, figures, tables and annexes). Line numbers should be included.

Manuscripts submitted for publication should be accompanied by¹:

- 1) A covering letter for the material, containing the following information:
 - a. Complete names of the authors and the titles held by each of them;
 - b. Main field of the article²;
 - c. Number of the report from the Ethics Committee for research on human beings and for experiments on animals, and the name of the Institution that issued this report. For research on human beings, also include a declaration that a Consent Statement was obtained from the individuals who participated in the study;

d. Identification number in one of the registration services for Clinical Trials supported by the WHO and ICMJE, whose addresses are available at the ICMJE website (<http://www.icmje.org/faq.pdf>). The trial registration number should be published at the end of the abstract.

2) Declaration of responsibility for conflicts of interest. The authors must declare whether or not there may be any conflicts of interest (professional, financial and direct and indirect benefits) that might have influenced the results from the research;

3) A declaration signed by all of the authors indicating that the authors are responsible for the content of the manuscript and that they will transfer the authors' rights (copyright) to the *Revista Brasileira de Fisioterapia/Brazilian Journal of Physical Therapy*, should the article be accepted by the Editors. Models for the letter and the declarations are available on the Journal's web site <http://www.ufscar.br/rbfisio>.

Published manuscripts are the property of the Journal and their reproduction in other journals is prohibited, even if partially, as is their translation into other languages, except with authorization from the Editors.

The dates on which the article was received and accepted will be published. If the article is returned to the authors for revision and not returned to the Journal within six (6) weeks, the revision process will be considered terminated. If the same article is sent back subsequently, a new process, with a new date, will be started. The acceptance date will be registered when the authors return the manuscript, after the Editors have accepted the final corrections.

The galley proofs will be sent to the authors for correction of possible printing mistakes alone. No other alterations are allowed. Manuscripts in galley proof form that are not returned within two days will have their publication postponed to a subsequent issue.

After acceptance of the corrected version by the Editors, it should be sent using any standard PC version of Word. Figures, tables and annexes should be put at the end of the main text.

After the article has been published or a revision process has been terminated, all documentation relating to the revision process will be incinerated.

Manuscript format

The manuscript should be prepared in the following order, with all the pages consecutively numbered at the right-hand side of the top margin, starting with the title page³.

Title page and Identification (first page)

The identification page must contain the following data:

a) *Title of the manuscript* in capital letters;

b) *Authors*: first name and surname of each author, in capital letters, without titles, followed by superscript numbers to identify the institutional affiliation/links (unit/institution/city/state); for more than one author, separate using commas;

¹ For *on line submissions* (beginning June, 26, 2007) the cover letter and forms must be sent by mail.

² Fundamentals and History of Physical Therapy; Anatomy, Kinesiology, Physiology and Biomechanics; Motor Control; Behavior and Motor Function; Physical and Natural Therapeutic Resources; Manual Therapeutic Resources; Kinesiotherapy; Prevention in Physical Therapy/Ergonomics; Physical Therapy for Musculoskeletal Conditions; Physical Therapy for Neurological Conditions; Physical Therapy for Cardiovascular and Respiratory conditions; Physical Therapy for Urogynecological and Obstetric Conditions; Teaching in Physical Therapy; Administration, Ethics and Deontology; Recording and Analysis of Movements; Physical Therapy for Geriatric Conditions and Measurements in Physical Therapy.

³ For further information, refer to the "Uniform Requirements for Manuscripts (URM) submitted to Biomedical Journals" (<http://www.icmje.org>).

c) *Complete name and address*, including telephone number and e-mail address of the author to whom correspondence should be sent. It is the corresponding author's responsibility to keep the contact address and e-mail up to date.

ATTENTION: The Journal strongly recommends that not more than six (6) authors should be included in one article. Other persons who contributed to the work can be included in the "Acknowledgments" section:

d) *Running head for the pages of the article*: indicate a shortened title, to be used in the header on each page of the article, not exceeding 60 characters in length;

e) *Key Words*: a list of indexation terms or key words (not more than six) should be included. The Journal recommends the use of HSDe – Health Sciences Descriptors (<http://decs.bvs.br/>), which should be consulted regarding the indexation terms or key words to be utilized in the article.

Abstract (second page)

For submissions in **Portuguese**, the abstract should be written in both Portuguese and English. For papers coming from other countries, only the English abstract is necessary. The abstract consists of a concise presentation not exceeding 250 words, in a single paragraph typed with double spacing, written on a separate sheet and inserted immediately after the title page. Abstracts are written in structured format, including the following items separately: background (optional), objective, method, results and conclusions. Footnotes and undefined abbreviations must not be used. Should it be necessary to cite a reference, the entire citation must be included in the abstract. Since the Information Cataloging and Literature Indexation Services publish the abstracts separately, they must contain data that are sufficiently solid to be appraised by readers who do not have access to the whole article.

Abstract for submissions in Portuguese (third page)

In cases of submissions in Portuguese, the *title, short title, structured abstract* and key words of the article must be translated into English without altering the content.

Following the *Abstract*, the *Introduction, Materials and Methods, Results* and *Discussion* should be included as highlighted items.

Introduction – This should contain the objectives of the investigation, how it relates to other studies in the same field and the reasons that led the author(s) to follow this line of research:

Materials and Methods – These are described in such a way as to enable other researchers to repeat the entire study. All the necessary information should be included, or reference should be made to articles already published in other scientific journals, so as to make it possible to replicate the data collected. It is strongly recommended that intervention studies present control groups and, when possible, randomization of the sample.

Results – These should be presented briefly and concisely. Tables, Figures and Annexes can be included when necessary (indicate where they should be included and attach to the end), to ensure better and more effective comprehension of the data, provided that the number of pages allowed is not exceeded.

Discussion – The purpose of the discussion is to interpret the results and relate them to knowledge that already exists and is available, especially the knowledge already indicated in the Introduction to the study. Information given earlier in the text (in the Introduction, Materials and Methods and Results) may be cited, but should not be repeated in detail in the discussion.

After the **Introduction, Materials and Methods, Results** and **Discussion**, include:

a) Acknowledgements

When appropriate, brief acknowledgements, specifying technical assistance, financial support for the research, study grants, and collaboration by people who deserve recognition (counseling and assistance) can be included, at the end of the text and before the References. The authors are responsible for obtaining permission in writing from the people whose names appear in the Acknowledgements.

b) References

The recommended number of references is a minimum of thirty (30). These should be organized in numerical sequence, in accordance with the order in which they are mentioned for the first time in the text, following the "Uniform Requirements for Manuscripts (URM) submitted to Biomedical Journals", drawn up by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE - <http://www.icmje.org/index.html>). See examples at the address <http://www.ufscar.br/rbfisio>.

Journal titles should be referred to in abbreviated form, in accordance with the *List of Journals of Index Medicus* (address <http://www.index-medicus.com>). Non-indexed journals should not have their names abbreviated.

Citations should be mentioned in the text as superscript numbers, without dates. The accuracy of the references appearing in the manuscript and their correct citation in the text are the responsibility of the authors of the manuscript.

c) Footnotes

If absolutely necessary, footnotes should be consecutively numbered as superscripts in the manuscript and written on a separate sheet after the references.

d) Tables and Figures

Tables

All tables should be cited in the text in numerical order. Each table should be typed with double spacing, on a separate sheet. The tables should be numbered consecutively using Arabic numerals and should be inserted at the end. Descriptive titles and legends must be provided so as to make the tables intelligible without the need to refer to the text of the article.

The tables should not be formatted with horizontal or vertical markers; they only need horizontal lines to separate their principal divisions. Paragraphs or indentations and vertical and horizontal spaces should be used for grouping the data.

Figures

Type all legends with double spacing. Explain all symbols and abbreviations. The legends should make the figures intelligible, with no need to refer to the text. All figures should be cited in the text in numerical order and be identified.

Figures - final artwork

All the figures should have a professional appearance. Poor-quality figures may result in delays in acceptance and publication of the article.

Use uppercase letters (A, B, C, etc.) to identify the individual parts of multiple figures. When possible, all the symbols should appear in the legends. However, symbols identifying curves in a graph can be included in the body of the figure, provided this does not make it difficult to appraise the data.

Each figure must be clearly identified. The figures should be numbered consecutively using Arabic numerals, in the order in which they appear in the text. Do not group different figures on a single page.

e) Tables, Figures and Annexes - English: For articles submitted in Portuguese, an additional set with legends in English must also be included.

OTHER CONSIDERATIONS

Units

Use the international system of metric units (SI units) for measurements and unit abbreviations.

Systematic Review and Meta-analysis Articles. These must include a section that describes the methods utilized for locating, selecting, obtaining, classifying and making the synthesis of the information.

Case Studies

Reports on clinical cases are restricted to uncommon pathological conditions or method/procedures on which the development of original scientific articles is not possible. Thus, case studies do not necessarily have to follow the structure prescribed for scientific articles, but should present methodological designs that allow the reproduction of the interventions/procedures reported. It is recommended that great care be taken when proposing generalizations from results. Case studies should not include more than ten (10) references. Experimental single case designs will be treated as scientific articles.

Letters to the Editor

Constructive criticism of published material, of an objective and educational nature, and also consultations regarding clinical situations and discussions on subjects specific to Physical Therapy, will be published at the Editors' discretion. When the letter relates to technical comments on articles published in the Journal (rebuttal), it will be published together with the reply by the authors of the article under examination and/or criticism.

Conflicts of interest

The use of commercial names for equipment and drugs (brand names) is not recommended. When such use is imperative, the names of the products and their manufacturers must appear within brackets, after the generic name of the type of equipment or drug used.

Ethical and Legal Considerations

Avoid the use of patients' initials, names or hospital registration numbers. Patients may not be identified in photographs, except with their prior written consent, which must accompany the original work. Tables and/or figures previously published in other journals or books must include the respective reference, and the author or editor's written consent must be obtained.

Studies carried out on human beings must be in accordance with the ethical standards, and need to have obtained freely given informed consent from the participants (refer to Resolution 196/96 of the National Health Council, which deals with the "Code of Ethics for Research on Human Beings"). For research on humans, the submission of the article must include the approval report number for the study, from the Research Ethics Committee of the hospital or university, or the body located closest to the authors' region. This research ethics committee needs to have been duly registered with the National Health Council.

For experiments on animals, the international guidelines should be considered (for example, the guidelines of the *Committee for Research and Ethical Issues of the International Association for the Study of Pain*, as published in the journal *PAIN*, 16:109-110, 1983).

The Journal reserves the right not to publish studies that do not follow these legal and ethical norms for research on human beings and for experiments on animals.

It is recommendable for studies reporting electromyography results to follow the "Standards for Reporting EMG Data" recommended by ISEK.

FINAL CONSIDERATIONS

It is the authors' responsibility to eliminate all information (except on the title and identification page) that could identify the origin or authorship of the article. For example, the number of the approval report must be mentioned, but the name of the Ethics Committee should be mentioned generically, without including the name of the Institution or Laboratory, or other data. This precaution is necessary to guarantee that the referees who evaluate the manuscript do not have access to the authors' identities. (The complete data on the Approval Report from the Ethics Committee must be included in the final version, in the event of acceptance of the manuscript).