Evanirso da Silva Aquino

**Avaliação dos Nebulizadores utilizados na Fibrose Cística. Protocolo e
Padronização de um método alternativo - Um estudo de equivalência**

Tese apresentada ao Instituto de Medicina
Tropical de São Paulo da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de Doutor em
Ciências. Área de concentração: Doenças
Tropicais e Saúde Internacional

Orientador: Dr. Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva
Filho

São Paulo

2018

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo
da Universidade de São Paulo . Bibliotecário Carlos José Quinteiro, CRB-8 5538

© Reprodução autorizada pelo autor

Aquino, Evanirso da Silva

Avaliação dos nebulizadores utilizados na fibrose cística: protocolo e padronização de um método alternativo . um estudo de equivalência / Evanirso da Silva Aquino. . São Paulo, 2018.

Tese (Doutorado) . Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Doenças Tropicais e Saúde Internacional

Orientador: Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho

Descritores: 1. FIBROSE CÍSTICA. 2. COMPRESSORES PNEUMÁTICOS. 3. AEROSSOL.

USP/IMTSP/BIB-22/2018.

A minha Mãe Maria Lúcia (in memoriam)

Minha família; Cris, Duda e Lulu

DEDICO

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao meu orientador Doutor Luiz Vicente Ferreira da Silva Filho pela confiança, empenho, competência e dedicação. Exemplo de profissional no cuidado dos pacientes com fibrose cística.

Ao Coordenador do Centro de referência em Fibrose Cística do Hospital Infantil João Paulo II -FHEMIG Doutor Alberto Andrade Vergara. Agradeço por sempre me incentivar a busca do melhor para nossos pacientes e por possibilitar meu crescimento profissional.

À Associação Mineira de Assistência a Mucoviscidose . AMAM, onde tudo começou. Agradeço o incentivo o respeito e a confiança. Parceiros na busca diária para melhora na assistência aos pacientes com fibrose cística. Em especial a todos os funcionários, diretores e associados o meu muito obrigado e sempre à disposição.

Aos meus ex-alunos colegas e amigos Camilla Resende e Gustavo Santana. Agradeço a grande contribuição na coleta de dados. Vocês fizeram a diferença!

Agradeço a todos os pacientes de fibrose cística que participaram da pesquisa disponibilizando seus aparelhos para avaliação.

Agradeço meus amigos fisioterapeutas Laerte Honorato e Manuela Feitosa que foram gentis em permitir a coleta de dados nos centros de referência das cidades de Uberlândia e Juiz de Fora.

Agradeço ao Eloy Fernandes, Diretor da Pari Respiratory Equipment da América latina pela ajuda com informações e compra dos dispositivos e métodos utilizados nessa pesquisa.

Agradeço a Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais em especial ao Hospital Infantil João Paulo II pelo auxílio na fase final desse trabalho através da redução da jornada de trabalho para que pudesse me dedicar na finalização desta etapa.

RESUMO

Aquino ES. Avaliação dos Nebulizadores utilizados na Fibrose Cística. Protocolo e Padronização de um método alternativo - Um estudo de equivalência (Tese). São Paulo: Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da Universidade de São Paulo; 2018.

INTRODUÇÃO: O tratamento da fibrose cística (FC) envolve o uso de medicamentos fornecidos através de nebulizadores e seu funcionamento adequado é essencial. **OBJETIVOS:** Avaliar o desempenho de nebulizadores a jato utilizados por pacientes com FC e comparar dois manômetros para avaliação dos compressores. **MÉTODOS:** Estudo descritivo, transversal, de avaliação dos nebulizadores usados pelos pacientes com FC da Associação Mineira de Assistência a Mucoviscidose. Os pacientes trouxeram compressores (Proneb Ultra®) e nebulizadores (Pari LC plus®) para avaliação. O desempenho do compressor foi avaliado por medidas de pressão operacional através dos manômetros PARI PG101® (PARI GmbH, Starnberg, Alemanha) e FSA analógico (Famabras, Itaquaquecetuba, Brasil). As variáveis de eficiência do nebulizador foram: O débito de volume nebulizado (DVN), taxa de oferta da medicação (TOR) e volume residual (VR) foram calculados por diferenças de peso de cada nebulizador após 10 minutos de nebulização de solução salina (2,5ml). O diâmetro médio de massa da partícula (DMM) foi calculado através da equação proposta por Standaert et al. A análise estatística incluiu o pacote R (v.2.15) e MINITAB, com $\alpha=0,05$. O coeficiente Kappa foi calculado para avaliar concordância de valores entre os equipamentos, e curva ROC construída para calcular o valor aferido no manômetro FSA com melhor sensibilidade/especificidade, utilizando o manômetro PARI PG101® como referência. A associação entre valores de pressão, DVN, TOR e VR

foi calculada pela correlação de Spearman. **RESULTADOS:** Avaliados 146 sistemas com tempo mediano de uso de 32(12-60) meses $\pm$ 36 meses. Cinquenta e sete (39%) não funcionaram adequadamente, com valores pressóricos inferiores à metade da referência. Os sistemas com funcionamento inadequado comprometeram as variáveis de eficiência dos nebulizadores. A concordância entre os diferentes métodos de avaliação de acordo com a classificação; com funcionamento adequado e inadequado através do coeficiente Kappa foi 0,81(IC_{95%}-0,65-0,97), $p<0,001$. Na avaliação da sensibilidade e especificidade foi observado o ponto de corte de 23,5 PSI no manômetro FSA mostrou sensibilidade=99% e especificidade=79% ($p<0,001$). Houve associação significativa entre DVN, VR e pressões aferidas. **CONCLUSÕES:** Uma proporção significativa dos sistemas de nebulização não funcionou adequadamente. As variáveis de eficiência da nebulização estavam comprometidas indicando que a pressão gerada no compressor é um aspecto crítico na eficiência do tratamento. O método alternativo da avaliação dos compressores se apresentou adequado para ser utilizado nos compressores utilizados no tratamento da FC.

Descritores: Fibrose Cística. Compressores pneumáticos. Aerossol.

ABSTRACT

Aquino ES. Cystic Fibrosis nebulizer evaluation. Protocol and standardization of an alternative method - An equivalence study (Thesis) São Paulo: Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da Universidade de São Paulo; 2018.

INTRODUCTION: Cystic fibrosis (CF) treatment of involves the use of medications supplied through nebulizers and their proper functioning is essential. OBJECTIVES: To evaluate the performance of jet nebulizers used by CF patients and to compare two pressure gauges Compressors evaluation. METHODS: This was a descriptive, cross - sectional study of the nebulizers used by patients with CF of the Mucoviscidosis Care Association of Minas Gerais. The patients brought compressors (Proneb Ultra®) and nebulizers (Pari LC plus®) for evaluation. The performance of the compressor was evaluated by operating pressure measurements using PARI PG101® manometers (PARI GmbH, Starnberg, Germany) and analog FSA (Famabras, Itaquaquecetuba, Brazil). The variables of efficiency of nebulization under study were: nebulizer delivery volume (NDV), drug output rate (DOR), and residual volume (RV), which were calculated by weighing each nebulizer before nebulization and 10 minutes after nebulization using a saline solution (2.5 mL). The mass median diameter (MMD) was calculated using the equation proposed by Standaert *et al.* Statistical analysis included the package R (v.2.15) and MINITAB, with $\alpha = 0.05$. The Kappa coefficient was calculated to

evaluate agreement of values between the equipments, and ROC curve constructed to calculate the value measured in the FSA manometer with better sensitivity / specificity, using the PARI PG101® manometer as reference. The association between pressure values, NDV, DOR and RV was calculated by the Spearman correlation. RESULTS: We evaluated 146 systems with a median time of use of 32 (12-60) months $\pm$ 36 months. Fifty-seven (39%) did not function properly, with pressure values lower than half the reference. The systems with inadequate functioning compromised the efficiency variables of the nebulizers. The agreement between the different evaluation methods according to the classification; with adequate and inadequate functioning through the Kappa coefficient was 0.81 (95% CI -0.65-0.97), $p < 0.001$. In the evaluation of sensitivity and specificity, the cut-off point of 23.5 PSI on the FSA manometer showed sensitivity = 99% and specificity = 79% ($p < 0.001$). There was a significant association between NDV, DOR, RV and measured pressures. CONCLUSIONS: A significant number of the nebulizer systems were ineffective. The variables of nebulization efficiency were compromised, which indicated that the pressure generated by the compressor was a critical aspect for treatment efficiency. The alternative method of compressors evaluation was suitable for use in CF treatment routine

Descriptors: Cystic fibrosis. Pneumatic compressors. Aerosol.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 OBJETIVOS.....	12
2.1 Objetivo geral	13
2.2 Objetivo específico.....	13
3 MATERIAIS E MÉTODOS	13
3.1 Desenho do estudo	14
3.2 Avaliação dos Compressores.....	14
3.3 Avaliação dos Nebulizadores.....	16
3.4 Análise estatística.....	17
4 RESULTADOS	17
4.1 Artigo submetido Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery.....	18
4.2 Artigo submetido ao Jornal Brasileiro de Pneumologia.....	35
5 DISCUSSÃO.....	47
CONCLUSÃO.....	53
7 REFERENCIAS.....	54
8 ANEXOS	57

1 INTRODUÇÃO

A doença pulmonar é uma das principais causas de morbidade e mortalidade dos pacientes com fibrose cística (FC). O uso de medicações inalatórias como mucolíticos, muco ativos e antibióticos mostram eficácia clínica no manejo da doença pulmonar^{1,2}. Os nebulizadores a jato desempenham um papel importante no tratamento destes pacientes, devido a sua eficácia clínica e baixo custo^{3,4}. Esses sistemas são compostos por compressores geradores de fluxo e nebulizadores, que em conjunto, promovem a interação do ar (fluxo gerado no compressor) e do líquido (solução de medicamento) formando as partículas de aerossol. A taxa do fluxo de gás produzido pelo compressor é um fator predominante na geração das pressões consideradas ótimas de funcionamento do sistema, que por sua vez, formarão partículas de aerossol^{5,6}. Portanto, o controle das pressões dos compressores deveria ser um fator fundamental na terapia inalatória.

Clay *et al.*⁴ demonstraram que um aumento nas taxas de fluxo de 4L/min para 8L/min foram responsáveis pela redução em 50% no diâmetro aerodinâmico médio de massa da partícula gerada pelo nebulizador⁴. Smith e colaboradores avaliaram 23 combinações de compressores e nebulizadores e concluíram que a pressão dos compressores está associada ao fluxo de ar gerado, que interfere no tamanho das partículas de aerossol. Os compressores com pressões operacionais menores apresentaram menor taxa de fluxo, menor débito de volume nebulizado e maiores diâmetros aerodinâmicos médio de massa⁷. Devido à grande variedade de dispositivos inalatórios comercializados e a heterogeneidade das características funcionais destes aparelhos, a agência regulatória americana e os consensos de

tratamento restringem o uso dos medicamentos inalatórios aos dispositivos utilizados em estudos clínicos^{8,9,10}.

O mucolítico inalatório Dornase Alfa^{11,12} foi introduzido para os pacientes com FC na década de 90. No Brasil, desde então, os pacientes recebem em conjunto com a medicação os dispositivos inalatórios: compressor Proneb® e nebulizador PARI LC PLUS® de acordo com bula da medicação¹³. No entanto, outras medicações inalatórias são utilizadas no mesmo dispositivo, aumentando o tempo médio de uso diário do sistema⁹. A garantia de uso do compressor, de acordo com o fabricante, é de cinco anos¹⁴. Fatores como o tempo de uso e o número de medicamentos inalados no mesmo dispositivo podem contribuir para diminuir a sua eficiência. No estado de Minas Gerais existem 439 pacientes com FC cadastrados na associação de pacientes. Durante a realização deste estudo, 150 deles estavam em uso do compressor Proneb® e do nebulizador PARI LC PLUS®. Muitos relatavam o uso do mesmo equipamento por mais de cinco anos, apesar da orientação sobre o uso adequado da inaloterapia e dos cuidados com os dispositivos inalatórios fornecida nos grandes centros de tratamento de FC^{15,16}.

Newman e colaboradores estudaram a deposição pulmonar do sistema Pari LC Plus® através de radioisótopos inalados em sujeitos saudáveis e quantificaram a deposição em diferentes regiões do sistema respiratório. Eles observaram que de 100% da medicação presente no nebulizador, somente 15,3% atingem os pulmões¹⁷. Portanto, fatores relacionados a piora da deposição pulmonar devem ser investigados para minimizar o impacto no tratamento. Baseado nestas informações, a avaliação dos dispositivos utilizados deve ser considerada, pois a oferta da medicação pela via inalatória poder ser prejudicada pelo funcionamento inadequado dos componentes utilizados.

Os métodos de avaliação da eficiência dos nebulizadores, como débito de volume nebulizado, taxa de oferta da medicação, pressões geradas pelo sistema, taxa de fluxo e diâmetro aerodinâmico médio de massas são realizados somente pelos fabricantes, geralmente antes do produto ser disponibilizado no mercado^{9, 18}. Atualmente, a avaliação do funcionamento dos dispositivos em uso diário pelos pacientes é feita apenas pelo auto relato. A eficiência dos sistemas de inalação em uso pelos pacientes com FC é um aspecto determinante no sucesso do tratamento^{19, 20, 21}. Não é de nosso conhecimento a existência de protocolos de avaliação dos dispositivos inalatórios em uso pelos pacientes. Portanto, estabelecer um protocolo de avaliação periódica desses dispositivos podem auxiliar no controle desta modalidade terapêutica.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar o desempenho de sistemas de nebulização utilizados por pacientes com FC.

2.2 Objetivos específicos

- a) Avaliar as pressões de operação geradas pelo compressor a jato de ar Proneb de pacientes com FC de Minas Gerais;
- b) avaliar o desempenho dos sistemas de nebulização através da análise de variáveis de eficiência de nebulização e verificar sua associação com as pressões de operação dos compressores;
- c) descrever as práticas de utilização e manutenção dos sistemas de nebulização, através de questionário aplicado aos pais e pacientes com FC;

d) verificar a associação das pressões aferidas e variáveis de eficiência de nebulização com aspectos da utilização e manutenção dos sistemas de nebulização;

e) comparar dois sistemas de análise dos compressores para estabelecer um protocolo de avaliação dos dispositivos inalatórios através da equivalência operacional.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo descritivo transversal de avaliação dos dispositivos inalatórios utilizados pelos pacientes com fibrose cística de Minas Gerais cadastrados na Associação Mineira de Pacientes com Fibrose Cística. Os pacientes e familiares foram convidados a disponibilizar os dispositivos para avaliação no ambulatório de Inaloterapia. Foram incluídos pacientes em uso do compressor Proneb® associado ao nebulizador Pari LC Plus® (PARI Respiratory Equipment, Inc., Virginia, EUA), que disponibilizaram seus equipamentos para avaliação. A determinação dos valores de referência de pressões nos dispositivos inalatórios foi realizada de acordo com as informações do fabricante. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Felício Rocho e Universidade de São Paulo, com o número CAAE: 15863413.3.0000.5125 e todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre esclarecido.

3.2 Avaliação dos Compressores

Para avaliação dos compressores, a variável considerada foi a pressão gerada pelo fluxo de ar de saída do compressor em um manômetro digital com compensação de pressão atmosférica (PARI Test Device PG101 / PARI GmbH, Starnberg, Alemanha) (Figura 1). O manômetro foi previamente calibrado com unidades de pressão operacional de 200 a 1800 mbar ± 12 mbar^{22,23}.

Figura 1 . Método de avaliação dos compressores e nebulizadores modelo PG101 (PARI Test Device PG101 / PARI GmbH, Starnberg, Alemanha).

Como método alternativo foi utilizado um manômetro analógico de mensuração de pressão (FSA analógico, Famabras, Itaquaquecetuba, Brasil) com unidades de pressão entre zero e 100 PSI e até sete Kgf/Cm² (Figura 2). A reprodutibilidade das medidas foi avaliada através de cinco mensurações, considerando-se o maior valor desde que a diferença entre as medidas não ultrapassasse 5%.

Figura 2 . Método alternativo de avaliação das pressões geradas pelo compressor a jato de ar (FSA analógico, Famabras, Itaquaquecetuba, Brasil).

Após as mensurações foram avaliadas as equivalências operacionais do sistema PARI Test Device PG101 e do manômetro FSA analógico.

3.3 Avaliação dos Nebulizadores

A avaliação da eficiência dos nebulizadores foi realizada de acordo com Coates et al.²⁴ As variáveis utilizadas foram: volume de preenchimento, débito de volume nebulizado e volume residual. Com uma balança de precisão (Gehaka, modelo BG440, ano 2002) foram realizadas pesagens prévias dos nebulizadores PARI LC Plus® com uma dose padrão de 2,5ml de soro fisiológico. Posteriormente o nebulizador foi conectado ao compressor e após 10 minutos de funcionamento foi realizada nova pesagem. O volume residual ou volume morto (VR) foi determinado subtraindo o peso do nebulizador pós-nebulização pelo peso seco. O débito de

volume nebulizado (DVN) foi determinado pela subtração do peso pós-nebulização e peso pré-nebulização, através das fórmulas^{24,25}:

$$\text{Volume de preenchimento} = \text{Peso}_{\text{pré-inalação}} - \text{peso}_{\text{seco}}$$

$$\text{Débito de volume nebulizado} = \text{Peso}_{\text{pre-inalação}} - \text{peso}_{\text{pós-inalação}}$$

$$\text{Volume residual} = \text{Peso}_{\text{pós-inalação}} - \text{Peso}_{\text{seco}}$$

Após a definição das variáveis, foi realizado o cálculo da taxa de oferta da medicação (TOR), baseado no débito de volume nebulizado em 10 minutos, com unidade de medida de miligramas por minuto (mg/min). O peso foi medido em gramas (g) e o volume foi baseado em uma unidade de densidade de 1g/mL.

A avaliação do diâmetro médio de massa (em microns) das partículas produzidas pelos sistemas avaliados foi realizada através da equação de predição proposta por Standaert e colaboradores - $DMM = \sqrt{\frac{(pressão)^2}{(pressão) + 0.0015}}$. O cálculo foi baseado nas pressões aferidas pelo método PG 101 em mbar e convertido para psi. Os valores das constantes considerados foram: 0.0015 , $- 0.1515$ e 7.6557 para associação do nebulizador PARI LC Plus® e o compressor Proneb®²⁶.

Com o objetivo de evitar o efeito do copo de nebulização e do filtro de ar sobre as variáveis de eficiência de nebulização, todos os compressores Proneb® foram avaliados com um novo nebulizador Pari LC Plus® e com um novo filtro de ar.

Durante a avaliação dos dispositivos foi aplicado um questionário padronizado aos pacientes, abordando as características de utilização dos dispositivos, incluindo número de medicações inaladas no mesmo sistema, tempo gasto para inalação de cada medicamento, tempo de uso do compressor, realização de manutenção do aparelho e troca dos nebulizadores e filtro, conforme especificação técnica.

3.4 Análise estatística

Os sistemas foram divididos de acordo com os valores referenciais em dois grupos: sistema com funcionamento adequado (pressões maiores de 880mbar) e inadequado (pressões menores que 880mbar). Na análise descritiva, o teste de normalidade *Shapiro-Wilk* demonstrou distribuição assimétrica e diante disso testes não-paramétricos foram utilizados para comparação entre os grupos. Os valores encontrados foram apresentados em mediana e intervalos interquartis. A comparação entre grupos foi realizada através do teste de *Mann-Whitney* considerando o valor de significância (valor de $p < 0.05$). A sensibilidade e a especificidade foram calculadas através das variáveis quantitativas de pressão dos dispositivos FSA analógico e PG101, construindo-se uma curva ROC. A concordância das medidas dos diferentes manômetros foi avaliada através da classificação das pressões em relação ao funcionamento (adequado ou não) pelo coeficiente Kappa. Para os equipamentos classificados como de funcionamento inadequado, verificou-se a correlação entre os valores de pressão encontrados com os dois manômetros e os resultados de eficiência dos sistemas (DVN, VR, DMM e TOR), usando o coeficiente de *Spearman*.

4 RESULTADOS

4.1 Artigo submetido ao Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery.

TITLE: Inadequate functioning of nebulizers used by Brazilian cystic fibrosis patients Ë the harsh reality

RUNNING TITLE: Malfunctioning of nebulizers used by CF patients

AUTHORS:

Evanirso da Silva Aquino, PT, PhD^{1,2,3}, Alberto de Andrade Vergara, MD² and Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho, MD, PhD^{1,4}

INSTITUTIONS:

¹Instituto de Medicina Tropical, University of São Paulo, IMT-USP

² João Paulo II Pediatric Hospital, Fundação Hospital of the State of Minas Gerais - FHEMIG

³ Pontifical Catholic University of Minas Gerais, Betim Campus

⁴ Instituto da criança, Hospital das Clínicas, University of São Paulo, ICr-USP

Word Count: 2.524

Corresponding author:

Evanirso da Silva Aquino

João Paulo II Pediatric Hospital, Fundação Hospital of the State of Minas Gerais - FHEMIG

Alameda Ezequiel Dias, 345 - Centro, Belo Horizonte - MG, 30130-110

Tel: 55 31 99143-5303

e-mail: evanirso-aquino@uol.com.br

ABSTRACT:

INTRODUCTION: Treatment of cystic fibrosis (CF) involves the use of drugs delivered by nebulizers, and adequate functioning of the nebulizers is essential.

OBJECTIVES: We aimed to assess the performance of jet nebulizers used by

patients with CF. **METHODS:** This is a cross-sectional study to assess the performance of nebulizer systems used by the CF patients registered at the Cystic Fibrosis Foundation of Minas Gerais (Associação Mineira de Assistência a Mucoviscidose/AMAM), Brazil. Compressors (Proneb Ultra®) brought by the patients were tested with new nebulizer pieces (Pari LC plus®) to assess variables of nebulization efficiency, including residual volume (RV), nebulizer delivered volume (NDV), and drug output rate (DOR). Performance of compressors was assessed by measuring the operating pressure, using a PARI PG101® manometer.

RESULTS: The performance of 146 nebulizer systems, with a median duration of use of 32 (12-60) months, was analyzed. Fifty-seven (39%) of the compressors were ineffective, with operating pressure values well below the reference. The systems with low pressure values demonstrated significant worse results for nebulization efficiency variables, and a significant correlation was found between RV, NDV, DOR, and operating pressure values. **CONCLUSIONS:** A significant number of the nebulizer systems generate low operating pressure values. These systems showed a compromised efficiency of nebulization, indicating that the pressure generated by the compressor is a critical aspect for treatment efficiency.

Keywords: Jet nebulizers, Compressor, Nebulizer delivered volume, Residual volume, aerosol therapy, and Nebulizer operating pressure.

Introduction

Lung disease is one of the main causes of morbidity and mortality in patients with cystic fibrosis (CF). The use of inhaled drugs, such as mucolytics and antibiotics, is essential for the treatment of these patients^{1,2}. Jet nebulizers play an important role due to their clinical efficiency and low cost^{3,4}.

These systems include compressors, to generate flow, and nebulizers, which in association promote the interaction between air (flow generated by compressor) and liquid (drug solution), converting them into aerosol particles. The gas flow produced by the compressor is an important factor in generating pressure for the system to function^{5,6}. It is known that a flow increase from 4 to 8 L/min results in a 50% decrease in the mass median aerodynamic diameter (MMAD) of the aerosol particles generated by the nebulizer⁴. Compressors with low operating pressure may generate insufficient flow, lower nebulized flow volume, and greater MMAD⁷. Due to the great variety in the inhalation devices marketed and the heterogeneity of their function, the US Food and Drug Administration and consensus treatment plans require that inhalation drugs be delivered to patients only by devices approved in clinical studies^{8,9,10}.

The inhalation mucolytic dornase alfa^{11,12} was introduced in Brazil in the 90s, to be used by CF patients. Since then, patients who are prescribed with dornase alfa receive an inhalation device comprising a Proneb® compressor and a PARI LC PLUS® nebulizer. However, other inhalation drugs are used in the same device, increasing the average duration of daily use of these systems⁹, and this may contribute to its progressively decreased efficiency.

The hypothesis of this study is that jet nebulizers used by patients with CF in the Brazilian State of Minas Gerais have not been working properly.

Materials and Methods

This is a cross-sectional descriptive study that assesses the inhalation devices used by patients with CF in Minas Gerais, registered at the Cystic Fibrosis Foundation of Minas Gerais (Associação Mineira de Assistência a Mucoviscidose/AMAM). The patients and their family were invited to bring their devices to be assessed at the outpatient clinic for inhalation therapy. Patients who used the Proneb® compressor along with the Pari LC Plus® nebulizer (PARI Respiratory Equipment, Inc., Virginia, US) and made their devices available for the assessment were included in the study. The reference values for the pressure of the devices were determined according to the manufacturers' instructions. The study was approved by the Research Ethics Committees of both Institutions involved (CAAE: 15863413.3.0000.5125), and all the participants signed the informed consent form.

Compressor Assessment

The pressure generated by the exit air flow from the compressor was measured using a digital manometer with atmospheric pressure compensation (PARI Test Device PG101 / PARI GmbH, Starnberg, Germany). The manometer was previously calibrated with the operating pressure units of 200 to 1800 $\pm$ 12 mbar^{13,14}. The reproducibility of measurements was assessed by repeating measures for five times, and the highest value was considered when the difference between measurements did not exceed 5%.

Assessment of nebulization efficiency

The nebulization efficiency was assessed according to Coates *et al*¹⁵. Using a precision scale (Gehaka, model BG440, year 2002), the PARI LC Plus® nebulizers containing a standard dose of 2.5 mL saline solution were weighed. Subsequently,

the nebulizers were connected to a compressor, and 10 minutes after nebulization, they were weighed again. The residual volume (RV) or dead volume was determined by subtracting the weight of the device after nebulization from its dry weight. The nebulizer delivered volume (NDV) was determined by subtracting the post-nebulizing weight of the device from its pre-nebulizing weight ^{15,16}: After determining these parameters, the drug output rate (DOR) was calculated based on NDV after 10 minutes, using milligrams per minute (mg/min) as the unit of measure. Weight was measured in grams (g) and the volume based on the density unit 1 g/mL.

The mass median diameter of aerosol particles produced by the systems was determined using the prediction equation proposed by Standaert *et al.*, $MMD = (\text{pressure})^2 + (\text{pressure}) + (\text{constant for calculation})$. The calculation was based on the pressures measured by the PG101 manometer in mbar (millibar) and converted into psi (pound per square inch). The constants considered were: $\alpha = 0.0015$, $\beta = -0.1515$ and $\gamma = 7.6557$ to link the PARI LC Plus® nebulizer to the Proneb®¹⁷ compressor.

To prevent an effect of the nebulizer cup and air filter on the nebulization efficiency variables, all the Proneb® compressors were assessed using a new air filter, connected to a new Pari LC Plus® nebulizer.

Assessment of nebulizer use and maintenance

Patients, parents or caregivers were submitted to a standardized questionnaire, addressing details of the device utilization, including the number of drugs inhaled through the same system, time used to inhale each drug, total amount time of usage of the compressor, maintenance of the device, and whether the nebulizer filter was changed according to the technical specifications.

Statistical analysis:

The nebulizer systems were classified according to the reference values into two groups: adequate system function (pressure >880 mbar) and inadequate system function (pressure <880 mbar). In the descriptive analysis, the Shapiro-Wilk test of normality demonstrated an asymmetric distribution, and therefore, non-parametric tests were used to compare the groups. Results were expressed in median and interquartile ranges (IQR). The Mann-Whitney U test was used to compare groups, considering an alpha <0.05 as significant. The Spearman coefficient was used to assess the correlations between pressure values and nebulization efficiency variables (RV, NDV, and MMD).

Results

A total of 150 inhalation devices were assessed. Four systems were excluded from the analyses due to methodological flaws of measures. The median duration of use of the compressor was 36 months, with a variation of 15 days to 156 months. Patients reported that the systems were being used twice a day, with a median duration of use of 20 minutes (IQR 15-25 minutes) for each nebulization, and a median interval of 12 months for system components substitution. Since patients started their treatment, they used a median of two devices (IQR 1-3 devices).

Ninety four percent of the patients reported the use of nebulized dornase alfa; 46%, tobramycin; 20%, colomycin; and 24%, hypertonic saline solution. A total of 49%, 30%, 19%, and 2% of patients were using one, two, three, and four drugs, respectively.

Among the 146 systems assessed, 57 (39%) compressors had a pressure 51% lower than the reference value, thus classified as inadequate functioning. Systems

with inadequate functioning had a significant decrease in nebulization efficiency, with a significant decrease in the nebulized delivered volume ($p<0.001$) and greater residual volume ($p<0.001$). The drug output rate (DOR) was significantly compromised (44% decrease) in the systems with inadequate function ($p<0.001$). Moreover, the mass median diameter was significantly greater in the systems with inadequate function ($p<0.001$), (Table 1).

The relationship between pressure measured using the PG101 manometer and nebulization efficiency revealed a significant correlation with NDV, RV, and DOR, and also with the duration of nebulization (Figure 1). There was a significant correlation ($r=0.4$ $p<0.001$) between duration of nebulization and the number of drugs used in a same system. There was no correlation between pressure generated and the number of drugs used, duration of use, and time for substitution of system components.

Discussion

This study demonstrated that several nebulizers used by patients with CF in Minas Gerais did not function properly, which may have significantly compromised the successful treatment of these patients. Moreover, this study demonstrated that the pressure generated by the compressor is a critical aspect of nebulization efficiency, representing an essential factor in the assessment of the nebulizer function. We believe that other Brazilian states might present a similar scenario because, as far as we know, guidelines to review and maintain these devices do not exist in any of the CF reference centers in Brazil.

Many of the nebulizers studied were being used for a long time (median of 36 months) with more than one drug daily, indicating an intense use. Even though

the majority of the systems did not work properly, there was no correlation between the duration of use and variables of nebulization efficiency. Nevertheless, a negative correlation was observed between the number of drugs used in the same system and the reported duration of each nebulization. A previous study reported a decreasing performance of nebulizers during a 24-week follow-up, with a reduced flow rate at maximum pressure generated by the different systems throughout time¹⁸.

Here, a significant association was demonstrated between a reduced pressure generated by the compressor and the decrease in the amount of nebulization delivered. This finding was in accordance with previous studies, which demonstrated a significant increase in efficiency of nebulization when the nominal pressure was around 50 psi, with an impact on both nebulized delivered volume¹⁹ and aerosol particle size^{17,20}. Although the calculation of particle size in the present study was based on the pressure generated, it can be inferred that a significant decrease in pressure would impact the quality of the nebulization, resulting in a decrease in the percentage of particles inhaled^{4,10}. This may have negative implications on the success of treatment because drug availability to the peripheral airways is reduced, which is the most compromised area in CF disease²¹.

The correlation observed between the number of drugs used and the inhalation duration could be the result of deterioration of nebulizer systems due to its prolonged and recurrent use, but no correlation was observed between the number of drugs used and the pressure generated by the compressors. Since these data (number of drugs in use and inhalation duration) stem from a questionnaire, it is possible that a recall bias might have occurred; for instance, patients using multiple drugs may have reported longer durations than those experienced. The manufacturer of the Proneb Ultra II compressor offers five years of warranty;

however, the manufacturer instructions do not specify how often it should be used daily or how many drugs may be delivered through the same system. In Brazil, the only adequate system for inhalation therapy used in CF is Proneb® / Pari® due to its technical specifications and previous drug tests¹²; however, this situation might have caused an excessive use of these devices, causing increased incidence of malfunction. Therefore, it should be emphasized that the pressure generated by the compressor is a critical aspect in the functioning of the system, which affects the amount of drug delivered to the patient.

This study has some limitations. Temperature and relative humidity of the air were not assessed or controlled during the tests, which could affect gravimetric measurements²² that were conducted to determine nebulization efficiency. A previous study have shown that an increase in the relative humidity of the air results in increase in the MMD of the aerosol particles, thus decreasing the percentage of inhaled particles²³. However, this same study also reported that air humidity did not affect the residual volume of the nebulizer²³, indicating that our main results of nebulization efficiency are probably reliable. The use of a questionnaire to collect information regarding the duration of use of nebulizers, may result in memory bias and lack of accuracy of this variable. The use of a new nebulizer connected to the compressor for the efficiency tests might result in an overestimation of nebulization efficiency, since several nebulizers brought by the patients were in inadequate conditions due to their prolonged use.

The jet nebulizers were introduced in the 90s for the treatment of patients with CF. The PARI LC Plus system became the most extensively used by Brazilian CF patients because it was provided as a donation by the pharmaceutical company since the introduction of dornase alpha in the Brazilian market. More recently, the PARI LC Plus system did not clear the validation tests required by the Brazilian

Health Regulatory Agency (ANVISA) and was replaced by devices produced by a Brazilian pharmaceutical company; however, many patients still use the previous system (which is of better quality), when available.

There are several nebulizer therapy systems for treating patients with CF, and the selection of a system should take into account the mechanism of aerosol generation, flow rate, breathing pattern, and drug formulation under use^{16,17}. Since treatment burden related to nebulization therapies is significant¹⁸, faster nebulizers such as the Eflow rapid® represent an excellent alternative, but they are still too costly in Brazil. Any inhalation device used regularly requires periodical maintenance, with replacement of parts according to recommendations of the manufacturer, to maintain its efficiency²⁴. The standardized and systematic assessment of nebulizer systems used by CF patients reported here, the first in our Country, showed that many of them were operating inadequately. Since many inhaled drugs routinely used in the treatment of CF patients with CF are very expensive, a strong recommendation is opportune to provide CF patients with high-quality, effective nebulizer systems.

Conclusions

The majority of the nebulizer systems used for inhalation therapy by CF patients in Minas Gerais were not working properly, and other Brazilian states may present a similar scenario. The pressure generated by the compressor seems to be a critical feature in the system function, affecting the amount of drug delivered to the patient.

References

1. Denyer J, Prince I, Dixon E, Agent P, Pryor J, Hodson M: Evaluation of the Target Inhalation Mode (TIM) breathing maneuver in simulated nebulizer therapy in patients with cystic fibrosis. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2010;23 Suppl 1:S29-36.
2. Laube BL, Jashnani R, Dalby RN: Targeting Aerosol Deposition in Patients With Cystic Fibrosis * Effects of Alterations in Particle Size and Inspiratory Flow Rate. 2000:1069-1076.
3. Westerman EM, Boer AH De, Touw DJ, Brun PPH Le, Roldaan AC, Frijlink HW, Heijerman HGM: Aerosolization of tobramycin (TOBI) with the PARI LC PLUS reusable nebulizer: which compressor to use? Comparison of the CR60 to the PortaNeb compressor. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2008;21(3):269-80.
4. Clay MM, Pavia D, Newman SP, Clarke SW: Factors influencing the size distribution of aerosols from jet nebulisers. *Thorax* 1983;38(May):755-759.
5. Daniels T, Mills N, Whitaker P: Nebuliser systems for drug delivery in cystic fibrosis. *Cochrane database Syst. Rev.* 2013;4(4):CD007639.
6. Rubin BK: Air and soul: the science and application of aerosol therapy. *Respir. Care* 2010;55(7):911-921.
7. Smith EC, Denyer J, Kendrick AH: Comparison of twenty three nebulizer/compressor combinations for domiciliary use. *Eur. Respir. J.* 1995;8(7):1214-1221.
8. Geller DE: The science of aerosol delivery in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2008;43(9 SUPPL. A):5-17.

9. Berg EB, Picard RJ: In vitro delivery of budesonide from 30 jet nebulizer/compressor combinations using infant and child breathing patterns. *Respir. Care* 2009;54:1671-1678.
10. Athanazio RA, Vicente L, Ferreira R, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Andrade F, Adde FV: Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. 2017;43(3):219-245.
11. Yang C, Chilvers M, Montgomery M, Nolan SJ: Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016;(4).
12. Fiel SB; Fuchs HJ; Johnson C; Gonda I; Clark AR.: Comparison of three jet nebulizer aerosol delivery systems used to administer recombinant human DNase I to patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme rhDNase Study Group. *chest J.* 1995;108(1):153-156.
13. Terzano C, Petroianni A, Parola D, Ricci A: Compressor/nebulizers differences in the nebulization of corticosteroids. The CODE study (Corticosteroids and Devices Efficiency). *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2007;11(4):225-237.
14. Tandon R, McPeck M, Smaldone GC: Measuring nebulizer output: Aerosol production vs gravimetric analysis. *Chest* 1997;111(5):1361-1365.
15. Coates AL: Effect of dead volume on the efficiency and the cost to deliver medications in cystic fibrosis with four disposable nebulizers. *Can. Respir. J.* 1999;6(3):253-260.
16. Loffert DT, Ikle D, Nelson HS: A comparison of commercial jet nebulizers. *Chest* 1994;106(6):1788-1793.
17. Standaert T a, Bohn SE, Aitken ML, Ramsey B: The equivalence of compressor pressure-flow relationships with respect to jet nebulizer

aerosolization characteristics. *J. Aerosol Med.* 2001;14(1):31-42.

18. Awad S, Williams DK, Berlinski A: Longitudinal evaluation of compressor/nebulizer performance. *Respir. Care* 2014;59(7):1053-1061.
19. Alkins SA, Hurwitz KM, Sierra A: Effect of Driving Pressure and Nebulizer Model on Aerosol Output during Intermittent Delivery with a Dosimeter. 2002;15(1):1-6.
20. Niven RW, Brain JD: Some functional aspects of air-jet nebulizers. *Int. J. Pharm.* 1994;104(1):73-85.
21. Cheng YS: Mechanisms of Pharmaceutical Aerosol Deposition in the Respiratory Tract. *AAPS PharmSciTech* 2014;15(3):630-640.
22. Vecellio None L, Grimbert D, Bordenave J, Benoit G, Furet Y, Fauroux B, Boissinot E, De Monte M, Lemarié E, Diot P: Residual gravimetric method to measure nebulizer output. *J. aerosol Med.* 2004;17(1):63-71.
23. Zhou Y, Ahuja A, Irvin C, Kracko D, McDonald J, Cheng Y: Evaluation of nebulizer performance under various humidity conditions. *J. aerosol Med.* 2005;18(3):283. 293.
24. Rottier BL, van Erp CJP, Sluyter TS, Heijerman HGM, Frijlink HW, Boer AH de: Changes in performance of the Pari eFlow rapid and Pari LC Plus during 6 months use by CF patients. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2009;22(3):263-269.

Table 1 - Pressure values generated by the compressors and nebulization efficiency variables, according to the classification of functioning of the nebulization systems.

Variables	Adequate functioning	Inadequate functioning	p* values
Pressure (mBar*)	1101 (1011 - 1161)	453 (119 - 702)	<0,001
Nebulizer delivered volume (NDV), (g)	1,273 (1,095 - 1,395)	0,842 (0,165 - 1,149)	<0,001
Residual volume (VR), (g)	0,735 (0,620 - 0,916)	1,168 (0,870 - 1,846)	<0,001
Drug output rate (DOR), (mg/min)	127,3 (1,0 - 196,5)	84,2 (0,0 - 150,8)	<0,001
Mass median diameter (MMD) (microns)	5,62 (5,53 - 5,75)	6,72 (6,27 - 7,38)	<0,001

* mBar = milibar

*Mann-Whitney U test

Figure Legends:

Figure 1: Association between compressor pressures measured with the PG101 manometer, nebulizer efficiency variables and time spent with nebulization (n = 146 devices)

r = The Spearman coefficient

Submission Confirmation

Thank you for your submission

Submitted to

Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery

Manuscript ID

JAMP-2018-1503

Title

Inadequate functioning of nebulizers used by Brazilian cystic fibrosis patients – the harsh reality

Authors

Aquino, Evanirso

Vergara, Alberto

Silva Filho, Luiz Vicente

Date Submitted

16-Sep-2018

4.2 Artigo submetido ao Jornal Brasileiro de Pneumologia no formato de comunicação breve.

Avaliação do desempenho de um manômetro nacional para avaliação do funcionamento de inaladores a jato de ar - um estudo de equivalência.

Autores:

Evanirso da Silva Aquino^{1,2,3}

Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho^{1,4}

Instituições:

¹Instituto de Medicina tropical da Universidade de São Paulo, IMT-USP

² Hospital Infantil João Paulo II da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais-FHEMIG

³ Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Campus Betim

⁴ Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, ICr-USP

RESUMO:

O funcionamento adequado dos nebulizadores é essencial no tratamento dos pacientes com fibrose cística (FC). Este estudo comparou dois manômetros para avaliação dos compressores utilizados por pacientes com FC. O desempenho de compressores Proneb® foi avaliado por medidas de pressão operacional pelos manômetros PARI PG101® (referência) e FSA analógico®. Foram avaliados 146 compressores, sendo cinquenta e sete (39%) com funcionamento inadequado. Curva ROC determinou valor de corte de funcionamento adequado de 23,5 PSI no manômetro FSA, com sensibilidade=99% e especificidade=79%. Os manômetros demonstraram concordância significativa (índice Kappa 0,81, IC_{95%}-0,65-0,97). O manômetro FSA mostrou-se adequado para avaliação dos compressores dos sistemas de inalação utilizados por pessoas com FC.

Palavras-chave

Aerossolterapia, manômetros, compressor, terapia inalatória, pressão de nebulizador.

Os nebulizadores a jato têm papel importante no tratamento de doenças pulmonares, e particularmente utilizados de forma intensa e regular por pacientes com fibrose cística (FC). Esses sistemas são responsáveis em ofertar a medicação na forma de aerossol diretamente aos pulmões. São compostos por um compressor, gerador de fluxo de ar, e um nebulizador responsável pela transformação do medicamento em aerossol (1)(2). Um dos aspectos importantes na formação do aerossol é o fornecimento de pressões e fluxos ótimos de funcionamento pelos compressores a jato de ar (3). As pressões geradas pelos compressores interferem no tamanho da partícula do aerossol e na eficiência da nebulização (4). Em estudo recente, observamos que uma parcela significativa dos compressores em uso pelos pacientes com FC demonstra baixos níveis de pressão, e isso se associa a um pior desempenho (5). O manômetro PG101 (PARI Test Device PG101 / PARI GmbH, Starnberg, Alemanha) foi utilizado nessa análise, pois é fabricado e referenciado pela mesma empresa que produz os compressores. No presente estudo, procuramos avaliar o desempenho do manômetro nacional FSA analógico (Famabras, Itaquaquecetuba, Brasil), utilizando como referência as medidas obtidas com o manômetro PG101.

Trata-se de um estudo descritivo transversal de equivalência operacional de dois manômetros para avaliação dos dispositivos inalatórios utilizados pelos pacientes com fibrose cística. Os pacientes foram previamente selecionados no cadastro da Associação Mineira de Pacientes com Fibrose Cística e após contato foram convidados a disponibilizarem os dispositivos inalatórios para avaliação. Foram incluídos pacientes em uso do compressor Proneb® associado ao nebulizador Pari LC Plus® (PARI Respiratory Equipment, Inc., Virginia, EUA). Os valores de referência de pressões nos dispositivos inalatórios foram realizados de acordo com as informações do fabricante (6).

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição, com o número CAAE: 15863413.3.0000.5125 e todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre esclarecido.

Para avaliação dos compressores, a variável considerada foi a pressão gerada pelo fluxo de ar de saída do compressor em um manômetro digital com compensação de pressão atmosférica (PARI Test Device PG101 / PARI GmbH, Starnberg, Alemanha). O manômetro foi previamente calibrado com unidades de pressão operacional de 200 a 1800 mbar $\pm$ 12 mbar (7)(8). Como método alternativo foi utilizado um manômetro analógico de mensuração de pressão (FSA analógico, Famabras, Itaquaquecetuba, Brasil) com unidades de pressão entre zero e 100 PSI e até sete Kgf/Cm². A reprodutibilidade das medidas foi avaliada através de cinco mensurações, considerando-se o maior valor desde que a diferença entre as medidas não ultrapassasse 5%. Após as mensurações, foram avaliadas as equivalências operacionais do sistema PARI Test Device PG101 e do manômetro FSA analógico.

A avaliação da eficiência dos nebulizadores foi utilizada no intuito de mensurar o efeito das pressões geradas no compressor aferidas com os dois manômetros sobre variáveis de eficiência de nebulização. Todas as avaliações foram realizadas em um novo nebulizador Pari LC Plus® e com os compressores equipados com um novo filtro de ar.

As variáveis analisadas foram débito de volume nebulizado e volume residual. Com uma balança de precisão (Gehaka, modelo BG440, ano 2002) foram realizadas pesagens prévias dos nebulizadores PARI LC Plus® com uma dose padrão de 2,5ml de soro fisiológico. Posteriormente o nebulizador foi conectado ao compressor e após 10 minutos de funcionamento foi realizada nova pesagem. O volume residual ou volume morto (VR) foi determinado subtraindo o peso do

nebulizador pós-nebulização pelo peso seco. O débito de volume nebulizado (DVN) foi determinado pela subtração do peso pós-nebulização e peso pré-nebulização (9)(10):

Após a definição das variáveis foi realizado o cálculo da taxa de oferta da medicação (TOR) baseado no débito de volume nebulizado em 10 minutos com unidade de medida de miligramas por minuto (mg/min). O peso foi medido em gramas (g) e o volume foi baseado em uma unidade de densidade de 1g/mL.

Inicialmente os compressores foram classificados através da avaliação com o manômetro PG101 de acordo com o fabricante em funcionamento adequado (≥ 880 mbar) e funcionamento inadequado (<880 mbar). Em seguida a sensibilidade e a especificidade da medida do manômetro FSA foi calculada pelo referencial aferido pelo manômetro PG101. A definição do valor de referência do funcionamento adequado para o manômetro FSA foi realizada através da construção de uma curva ROC. A correlação de Spearman foi utilizada para avaliar a relação existente entre as pressões obtidas pelas duas metodologias e as variáveis de eficiência da nebulização. O coeficiente Kappa foi utilizado para avaliar a concordância das medidas dos diferentes manômetros. Para todas as comparações foi definido o valor de alfa de 0,05.

Foram avaliados 150 dispositivos inalatórios. Quatro sistemas foram excluídos das análises devido a erro metodológico de medida. Dos sistemas avaliados 57 compressores (39%) apresentaram valores operacionais inadequados pela aferição com o manômetro PG101, com valores médios de pressão na faixa de 34% do valor referencial.

A análise de associação entre as pressões dos compressores medida através dos manômetros (PG101 e FSA) e as medidas de eficiência dos nebulizadores

demonstrou correlação significativa com todos os parâmetros de eficiência para ambos os manômetros (Figura 1).

A partir dos resultados da avaliação das pressões dos compressores com os manômetros PG101 e FSA analógico foi construída uma curva ROC (*receiver operator characteristic*) com área de $0,95 \pm 0,02$ (0,91 a 0,99), valor de $p < 0,001$ (Figura 2). O ponto de corte ideal para o manômetro FSA analógico foi de 23,5 psi (libra por polegada ao quadrado), conferindo sensibilidade de 99% e especificidade de 79%. Utilizando esse valor de corte para o manômetro FSA foram classificados 45 aparelhos (30,8%) com funcionamento inadequado. Do total de 146 sistemas apenas 13 (8,9%) resultaram divergentes na avaliação. A avaliação da concordância de classificação dos sistemas utilizando os dois manômetros resultou num coeficiente Kappa de 0,81 (0,65 a 0,97), $p < 0,001$.

Este estudo demonstrou que os manômetros testados são equivalentes para avaliar a pressão de operação dos compressores utilizados em sistemas de terapia inalatória. O manômetro nacional FSA, de custo significativamente inferior ao manômetro PG101, mostrou-se um equipamento alternativo de simples operação, confiável e reprodutível, podendo substituir o manômetro importado PG101 na avaliação periódica dos dispositivos em uso pelos pacientes.

Por se tratar de manômetros de avaliação das pressões, uma alternativa teria sido a simples conversão dos valores pressóricos referenciais, de mbar para PSI. No entanto, esse procedimento resultaria num valor referencial de 12,5 PSI para o manômetro FSA, o que caracterizaria apenas 19 aparelhos (13%) como tendo funcionamento inadequado. Em decorrência dessas aparentes divergências nos valores de simples conversão, foi necessário estabelecer um novo referencial para o manômetro FSA através da construção da curva ROC, obtendo-se um valor de corte muito mais realista, de 23,5 PSI. Diante do novo valor de referência

estabelecido para o manômetro FSA, a comparação de resultados obtidos com os dois manômetros demonstrou ótimo grau de concordância, reforçando a confiabilidade no uso do manômetro FSA para diagnóstico do funcionamento dos compressores.

Essa diferença entre o valor esperado pela conversão e o obtido através da curva ROC pode ser justificada devido às configurações internas do método padrão PG101. Esse aparelho foi idealizado com possibilidade de compensação das pressões atmosféricas, permitindo uma pequena variação como aceitável (-200 a 100 mbar) para as pressões aferidas nos dispositivos Pari® (6). Tais variáveis não estão contempladas no manômetro FSA.

Após sua comercialização, dificilmente os equipamentos passam por novas análises ou revisões, o que pode resultar em graves consequências para os pacientes. Vários estudos têm reforçado a importância das pressões geradas nos compressores a jato de ar e sua associação com as variáveis de eficiência da nebulização (3,14,15). No presente estudo, foi possível determinar as medidas pressóricas dos compressores obtidas com dois manômetros distintos demonstram associação significativa com variáveis de eficiência de nebulização. Esse achado confirma a relação entre pressão operacional de compressores e eficiência de nebulização, indo além do que existe na literatura por adotar uma avaliação de vida real: compressores em uso pelos pacientes.

O uso excessivo dos sistemas de nebulização dos pacientes brasileiros, aliado à falta de manutenção regular e troca periódica de peças ou sistemas, representa a principal explicação para o achado de alta proporção de equipamentos com funcionamento inadequado. Neste sentido, uma avaliação regular de funcionamento desses sistemas poderia contribuir significativamente, e este estudo demonstra que o manômetro FSA é adequado para esse propósito. Por sua vez, o

fabricante do manômetro FSA recomenda calibração anual do equipamento, sendo o mesmo categorizado na classe de exatidão B (Associação Brasileira de Norma Técnicas), com erro máximo aceitável de 3%.

Em suma, o manômetro FSA demonstrou concordância significativa com o manômetro de referência PG101, sendo o valor de 23,5 PSI definido como valor de corte para determinar a adequação de operação dos compressores. Seu baixo custo e disponibilidade em nosso meio indicam que pode ser o equipamento de referência nos Centros de FC do país, para avaliação periódica dos sistemas de inalação em uso pelos pacientes.

Referências:

1. Geller DE. The science of aerosol delivery in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(9 SUPPL. A):5. 17.
2. Westerman EM, Boer AH De, Touw DJ, Brun PPH Le, Roldaan AC, Frijlink HW, et al. Aerosolization of tobramycin (TOBI) with the PARI LC PLUS reusable nebulizer: which compressor to use? Comparison of the CR60 to the PortaNeb compressor. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* [Internet]. 2008;21(3):269. 80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18759658>
3. Alkins SA, Hurwitz KM, Sierra A. Effect of Driving Pressure and Nebulizer Model on Aerosol Output during Intermittent Delivery with a Dosimeter. 2002;15(1):1. 6.
4. Dennis JH, Pieron CA. Inhaled antibiotic therapy in evidence: what delivery device? *J Cyst Fibros* [Internet]. 2002;1(Suppl 2):209. 14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15463837>
5. Evanirso da Silva Aquino AAV e LVRF da S. NEBULIZER SYSTEMS USED BY CYSTIC FIBROSIS PATIENTS FROM MINAS GERAIS (BRAZIL): ARE THEY WORKING PROPERLY? XI SOLANEP International Congress / XV Cystic Fibrosis Latinamerican Congress / XV Brazilian Congress of Pediatric

- Pulmonology. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2016;51(S42):S7. 64. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ppul.23409>
6. Gmbh P. PG 101-A, instructions for use. Version 1.2006.11 englisch D82319. Stamberg. 2006. p. 1. 8.
 7. Terzano C, Petroianni A, Parola D, Ricci A. Compressor/nebulizers differences in the nebulization of corticosteroids. The CODE study (Corticosteroids and Devices Efficiency). *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2007;11(4):225. 37.
 8. Tandon R, McPeck M, Smaldone GC. Measuring nebulizer output: Aerosol production vs gravimetric analysis. *Chest*. 1997;111(5):1361. 5.
 9. Coates AL. Effect of dead volume on the efficiency and the cost to deliver medications in cystic fibrosis with four disposable nebulizers. *Can Respir J*. 1999;6(3):253. 60.
 10. Loffert DT, Ikle D, Nelson HS. A comparison of commercial jet nebulizers. *Chest*. 1994;106(6):1788. 93.
 11. Sim J, Wright CC. The kappa statistic in reliability studies: use, interpretation, and sample size requirements. *Phys Ther* [Internet]. 2005 Mar;85(3):257. 68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15733050>

12. Welch MJ, Martin ML, Williams P V, Gallet CL, Miller M-C, Bennett A V, et al. Evaluation of Inhaler Device Technique in Caregivers of Young Children with Asthma. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2010;23(2):113. 20.

13. Button BM, Wilson C, Dentice R, Cox NS, Middleton A, Tannenbaum E, et al. Physiotherapy for cystic fibrosis in Australia and New Zealand: A clinical practice guideline. *Respirology*. 2016;21(4):656. 67.

14. Standaert T a, Bohn SE, Aitken ML, Ramsey B. The equivalence of compressor pressure-flow relationships with respect to jet nebulizer aerosolization characteristics. *J Aerosol Med*. 2001;14(1):31. 42.

15. Awad S, Williams DK, Berlinski A. Longitudinal evaluation of compressor/nebulizer performance. *Respir Care [Internet]*. 2014;59(7):1053. 61.

Figura 1: Associação da pressões aferidas pelo Método FSA e PG101 com as variáveis de eficiência da nebulização de 146 compressores a jato.

r . coeficiente de Spearman

Figura 2 - Características operacionais, curva ROC para pressão dos compressores avaliado com o manômetro FSA analógico.

— Manômetro FSA analógico, área abaixo da curva 0.95 (0.91 a 0.99) $p < 0.001$ Valor de referência 23.5 psi (sensibilidade 99% e especificidade 79)

5 DISCUSSÃO

Esse estudo mostra que boa parte dos sistemas de nebulização em uso pelos pacientes com FC do estado de Minas Gerais apresenta funcionamento inadequado, o que pode ter graves consequências para o sucesso do tratamento desses indivíduos. Foi possível demonstrar que a pressão gerada pelo compressor é um aspecto crítico na eficiência da nebulização, representando um dos aspectos fundamentais na avaliação do funcionamento desses sistemas. Acreditamos que esse cenário deve ser semelhante em outros estados brasileiros, pois não é de nosso conhecimento a existência de alguma política de revisão e manutenção desses sistemas em nenhum dos Centros de referência de FC no país.

Boa parte dos nebulizadores avaliados no presente estudo estavam em uso há bastante tempo (mediana de 36 meses), e empregados para nebulização de mais de um medicamento por dia, indicando um uso intensivo. Apesar do achado de boa parte dos sistemas com funcionamento inadequado, não observamos correlação entre o tempo de uso e as variáveis de eficiência de nebulização, no entanto foi observado uma correlação negativa entre o número de medicamentos utilizados no mesmo sistema com as pressões dos compressores avaliados. Num estudo anterior, outros pesquisadores reportaram piora do desempenho de nebulizadores ao longo de 24 semanas de acompanhamento de seu funcionamento, com redução nas taxas de fluxo e nas pressões máximas geradas pelos diferentes sistemas ao longo do tempo²⁷.

Observou-se ainda uma associação evidente entre a redução das pressões dos compressores com a diminuição da oferta da medicação. Esta associação foi confirmada em diferentes estudos, que avaliando níveis de pressão gerados demonstraram eficiência significativamente melhor quando a pressão nominal fica

ao redor de 50 psi, com impacto tanto em débito de volume nebulizador²⁸, quanto em tamanho da partícula^{26,29}. Embora no presente estudo o tamanho da partícula do aerossol tenha sido calculado a partir das pressões geradas, podemos inferir que a redução significativa das pressões deve impactar na qualidade da névoa produzida, reduzindo o percentual de partículas respiráveis(4),¹⁰. Tal fato pode ter graves consequências para a eficiência do tratamento, reduzindo a disponibilidade dos fármacos para vias aéreas mais periféricas, justamente as mais acometidas pela doença³⁰.

A correlação observada entre o número de medicamentos utilizados no mesmo dispositivo e o tempo gasto com a inalação pode ser decorrente de um desgaste excessivo no sistema pelo uso recorrente e prolongado, ainda que não tenha sido observada correlação entre o número de medicamentos nebulizados e as pressões geradas no sistema. Por outro lado, como esses dados vem de um questionário aplicado aos pacientes, pode ter ocorrido um viés de memória, de tal forma que pacientes utilizando muitos medicamentos reportem tempos ainda mais elevados do que a realidade. O fabricante do Proneb Ultra II fornece cinco anos de garantia no compressor, no entanto, ele não estabelece quantas vezes por dia, ou quantas drogas podem ser usadas no mesmo sistema. No Brasil o único sistema adequado para tratamento inalado na FC é Proneb® / Pari® devido a especificações técnicas e testes prévios com medicação¹², mas esta condição pode ter causado o uso excessivo dos equipamentos, fazendo com que tais problemas ocorresse com maior incidência. Portanto podemos afirmar que a pressão gerada pelo compressor é um aspecto crítico no funcionamento do sistema e influência na quantidade de fármaco entregue ao paciente.

Este estudo demonstrou que os manômetros testados são equivalentes para avaliar a pressão de operação dos compressores utilizados em sistemas de terapia

inalatória. O manômetro nacional FSA, de custo significativamente inferior ao manômetro PG101, mostrou-se um equipamento alternativo de simples operação, confiável e reprodutível, podendo substituir o manômetro importado PG101 na avaliação periódica dos dispositivos em uso pelos pacientes. Por se tratar de manômetros de avaliação das pressões, poderíamos ter simplesmente adequado às metodologias através da conversão dos valores pressóricos referenciais. No entanto, se tivéssemos realizado a conversão das pressões do método PG101 em mbar para PSI e definíssemos o valor de referência no método alternativo, esse valor de pressão seria limite de 12,5 PSI. Tal fato reduziria o diagnóstico a 13% (19 compressores) em funcionamento inadequado. Essa diferença pode ser justificada devido às configurações internas do método padrão PG101. Este aparelho foi idealizado com possibilidade de compensação das pressões atmosféricas e permite uma pequena variação aceitável (-200 a 100 mbar) para as pressões aferidas nos dispositivos Pari®³¹. Tais variáveis não estão contempladas no manômetro FSA. Em decorrência das divergências nos valores iniciais foi necessário estabelecer um novo referencial para o manômetro FSA de 23,5 PSI através da construção da curva ROC. Após o diagnóstico realizado com o manômetro PG101 e após estabelecermos o valor de referência para o FSA o índice kappa foi calculado ³². Como resultado dessa análise observou ótimo grau de concordância. Tal fato reforça a confiabilidade do método alternativo no diagnóstico do funcionamento inadequado dos compressores.

De acordo com o fabricante, o manômetro FSA deve ser calibrado anualmente e se encontra na classe de exatidão B, de acordo com a Associação Brasileira de Norma Técnicas com erro máximo aceitável de 3%. Tais características associadas à sensibilidade, especificidade e a concordância entre as medidas permite a utilização desta metodologia em todos os centros de tratamento.

Entre as limitações do estudo, podemos citar a falta de controle das condições de temperatura e umidade relativa do ar, que poderiam interferir nas medidas gravimétricas³³ realizadas para determinar as variáveis de eficiência de nebulização. Há evidências de que o aumento da umidade relativa do ar contribui para o aumento do diâmetro aerodinâmico de massa média da partícula, diminuindo o percentual de partículas respiráveis³⁴. Entretanto, nesse mesmo estudo, esse parâmetro não interferiu no volume residual do nebulizador³⁴, indicando que nossos principais desfechos de eficiência de nebulização devem ser confiáveis. Outra limitação do estudo foi o uso de um questionário para obter informações de tempo de uso do equipamento, sem uma comprovação documental do fato, o que poderia resultar em imprecisões dessa variável. Por outro lado, a troca do nebulizador para os testes de eficiência de nebulização pode ter resultado numa superestimação de eficiência dos sistemas, pois certamente vários nebulizadores em uso deveriam estar em condições insatisfatórias de operação pelo uso prolongado.

Os nebulizadores a jato foram incorporados no tratamento dos pacientes com FC na década de 90. A indicação do sistema Pari LC Plus foi realizada por conta dos estudos clínicos da dornase alfa, sendo o mesmo fornecido gratuitamente aos pacientes pela empresa farmacêutica desde a incorporação do medicamento pelo sistema único de saúde. Mais recentemente, problemas com a validação do sistema PARI LC Plus junto à agência brasileira de vigilância sanitária (ANVISA), resultaram na substituição do equipamento pela empresa farmacêutica por outro de origem nacional, mas muitos pacientes seguem utilizando o sistema anterior que ainda tem disponível (de melhor qualidade). Existe uma variedade de sistemas de inaloterapia para tratamento dos pacientes com FC, e a escolha do sistema deve levar em conta o mecanismo de geração de aerossóis, taxa de fluxo, o padrão de respiração e a formulação de fármacos em uso^{9, 35}. Como a carga de tratamento

com as nebulizações é bastante relevante, consumindo 100 minutos a 120 minutos por dia²⁷, nebulizadores mais rápidos como o Eflow rapid®, que produzem a névoa através de membrana vibrátil ativa, representam uma excelente alternativa, apesar do alto custo em nosso meio. Mesmo dispositivos deste tipo, entretanto, devem ter substituição periódica de partes para manter sua eficiência preservada³⁶. À parte da escolha do sistema de nebulização, este estudo foi pioneiro em nosso meio na avaliação padronizada e sistemática dos compressores em uso pelos pacientes, demonstrando uma alta proporção de equipamentos com funcionamento inadequado. O elevado custo das drogas nebulizadas utilizadas na rotina de tratamento de pacientes com FC, entretanto, deve ser um importante argumento para que o sistema de nebulização disponível para os pacientes seja de excelente qualidade e dentro de condições adequadas de funcionamento.

O Tratamento inalatório é indispensável no manejo das colonizações e infecções pulmonares dos pacientes com FC. Portanto, o funcionamento inadequado dos dispositivos inalatórios pode ser responsável pelo fornecimento de subdosagem e isso pode contribuir para o insucesso na descolonização bacteriana³⁷. Nosso estudo reforça a importância das pressões geradas no compressor na formulação do aerossol e uma avaliação periódica pode minimizar os danos na terapia inalatória para esta população

6 CONCLUSÃO

Boa parte dos compressores a jato (39%) utilizados no tratamento inalatório dos pacientes com FC estava funcionando inadequadamente. As pressões geradas pelos compressores em funcionamento inadequado apresentaram uma redução de 51% do valor referencial.

Pressões operacionais reduzidas foram significativamente associadas a piores resultados de eficiência de nebulização, incluindo aumento do volume residual, redução do débito de volume nebulizado e menores taxas de oferta da medicação.

Os sistemas avaliados estavam sobrecarregados pelo uso prolongado, frequência de utilização e utilização de várias medicações no mesmo dispositivo.

O tempo reportado de uso dos compressores não influenciou os valores de pressão e as variáveis de eficiência de nebulização, mas as pressões aferidas nos compressores a jato foram associadas ao tempo reportado para cada nebulização.

O manômetro FSA analógico apresentou desempenho comparável ao manômetro de referência. Após a definição do valor de corte de funcionamento através de construção da curva ROC, o manômetro FSA apresentou um ótimo grau de concordância no diagnóstico de funcionamento dos compressores a jato.

7 REFERÊNCIAS

1. Denyer J, Prince I, Dixon E, Agent P, Pryor J, Hodson M: Evaluation of the Target Inhalation Mode (TIM) breathing maneuver in simulated nebulizer therapy in patients with cystic fibrosis. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2010;23 Suppl 1:S29-36.
2. Laube BL, Jashnani R, Dalby RN: Targeting Aerosol Deposition in Patients With Cystic Fibrosis: Effects of Alterations in Particle Size and Inspiratory Flow Rate. *Chest* 2000, 118(4):1069-1076.
3. Westerman EM, Boer AH De, Touw DJ, Brun PPH Le, Roldaan AC, Frijlink HW, Heijerman HGM: Aerosolization of tobramycin (TOBI) with the PARI LC PLUS reusable nebulizer: which compressor to use? Comparison of the CR60 to the PortaNeb compressor. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2008;21(3):269-80.
4. Clay MM, Pavia D, Newman SP, Clarke SW: Factors influencing the size distribution of aerosols from jet nebulisers. *Thorax* 1983;38:755-759.
5. Daniels T, Mills N, Whitaker P: Nebuliser systems for drug delivery in cystic fibrosis. *Cochrane database Syst. Rev.* 2013;4(4):CD007639.
6. Rubin BK: Air and soul: the science and application of aerosol therapy. *Respir. Care* 2010;55(7):911-921.
7. Smith EC, Denyer J, Kendrick AH: Comparison of twenty three nebulizer/compressor combinations for domiciliary use. *Eur. Respir. J.* 1995;8(7):1214-1221.
8. Geller DE: The science of aerosol delivery in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2008;43(9 Suppl. A):5-17.

9. Berg EB, Picard RJ: In vitro delivery of budesonide from 30 jet nebulizer/compressor combinations using infant and child breathing patterns. *Respir. Care* 2009;54:1671-1678.
10. Athanazio RA, Vicente L, Ferreira R, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Andrade F, Adde FV: Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. 2017;43(3):219-245.
11. Yang C, Chilvers M, Montgomery M, Nolan SJ: Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016;(4).
12. Fiel SB; Fuchs HJ; Johnson C; Gonda I; Clark AR.: Comparison of three jet nebulizer aerosol delivery systems used to administer recombinant human DNase I to patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme rhDNase Study Group. *chest J.* 1995;108(1):153-156.
13. Pulmozyme [package insert]. South San Francisco, CA: Genetech 2014.
14. PARI-PRONEB- instructions for use. Midlothian, VA, Pari/Proneb; 2006.
15. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H, Barreto C, Bilton D, Bush A, Campbell P, Castellani C, Cobos N, Colombo C, Conway S, Constantini D, De Boeck C, De Vries J, Duff A, Döring G, Elborn S, Gartner S, Götz M, Hjelte L, Hubert D, Høiby N, Johannesson M, Kashirskaya N, Kerem E, Littliwood J, Madge S, Marshall B, McElvaney G, Morton A, Munck A, Nousia-Arvanitakis S, Skalicka V, Stern M, Van Ginderdeuren F, Wagner T, Walkowiak J, Webb K: Standards of care for patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J. Cyst. Fibros.* 2005;4(1):7-26.
16. Button BM, Wilson C, Dentice R, Cox NS, Middleton A, Tannenbaum E, Bishop J, Cobb R, Burton K, Wood M, Moran F, Black R, Bowen S, Day R, Depiazzi J, Doiron K, Doumit M, Dwyer T, Elliot A, Fuller L, Hall K, Hutchins

- M, Kerr M, Lee AL, Mans C, O'Connor L, Steward R, Potter A, Rasekaba T, Scoones R, Tarrant B, Ward N, West S, White D, Wilson L, Wood J, Holland AE: Physiotherapy for cystic fibrosis in Australia and New Zealand: A clinical practice guideline. *Respirology* 2016;21(4):656-667.
17. Newman SP, Pitcairn GR, Hooper G, Knoch M: Efficient drug delivery to the lungs from a continuously operated open-vent nebulizer and low pressure compressor system. *Eur. Respir. J.* 1994;7(6):1177-1181.
 18. Hatley RH and Byrne SM: Variability in delivered dose and respirable delivered dose from nebulizers: are current regulatory testing guidelines sufficient to produce meaningful information? *Med Devices (Auckl)*. 2017;1(10):17-28.
 19. Brun PPH Le, Boer AH De, Gjaltema D, Hagedoorn P: Inhalation of tobramycin in cystic fibrosis Part 1: The choice of a nebulizer. *Int J Pharm.* 1999;189:205-214.
 20. Brun PPH Le, Boer AH De, Gjaltema D, Hagedoorn P: Inhalation of tobramycin in cystic fibrosis Part 2: Optimization of the tobramycin solution for a jet and an ultrasonic nebulizer. *Int J Pharm.* 1999;189:215-225.
 21. Sawicki GS, Chou W, Raimundo K, Trzaskoma B, Konstan MW: Randomized trial of efficacy and safety of dornase alfa delivered by eRapid nebulizer in cystic fibrosis patients ☆. *J. Cyst. Fibros.* 2015;14(6):777-783.
 22. Terzano C, Petroianni A, Parola D, Ricci A: Compressor/nebulizers differences in the nebulization of corticosteroids. The CODE study (Corticosteroids and Devices Efficiency). *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2007;11(4):225-237.
 23. Tandon R, McPeck M, Smaldone GC: Measuring nebulizer output: Aerosol

- production vs gravimetric analysis. *Chest* 1997;111(5):1361-1365.
24. Coates AL: Effect of dead volume on the efficiency and the cost to deliver medications in cystic fibrosis with four disposable nebulizers. *Can. Respir. J.* 1999;6(3):253-260.
 25. Loffert DT, Ikle D, Nelson HS: A comparison of commercial jet nebulizers. *Chest* 1994;106(6):1788-1793.
 26. Standaert T a, Bohn SE, Aitken ML, Ramsey B: The equivalence of compressor pressure-flow relationships with respect to jet nebulizer aerosolization characteristics. *J. Aerosol Med.* 2001;14(1):31-42.
 27. Awad S, Williams DK, Berlinski A: Longitudinal evaluation of compressor/nebulizer performance. *Respir. Care* 2014;59(7):1053-1061.
 28. Alkins SA, Hurwitz KM, Sierra A: Effect of Driving Pressure and Nebulizer Model on Aerosol Output during Intermittent Delivery with a Dosimeter. 2002;15(1):1-6.
 29. Niven RW, Brain JD: Some functional aspects of air-jet nebulizers. *Int. J. Pharm.* 1994;104(1):73-85.
 30. Cheng YS: Mechanisms of Pharmaceutical Aerosol Deposition in the Respiratory Tract. *AAPS PharmSciTech* 2014;15(3):630-640.
 31. Gmbh P: PG 101-A, instructions for use. Version 1.2006.11 englisch D82319. Stamberg. 2006.
 32. Sim J, Wright CC: The kappa statistic in reliability studies: use, interpretation, and sample size requirements. *Phys. Ther.* 2005;85(3):257-68.
 33. Vecellio None L, Grimbert D, Bordenave J, Benoit G, Furet Y, Fauroux B, Boissinot E, De Monte M, Lemarié E, Diot P: Residual gravimetric method to

- measure nebulizer output. *J. aerosol Med.* 2004;17(1):63-71.
34. Zhou Y, Ahuja A, Irvin C, Kracko D, McDonald J, Cheng Y: Evaluation of nebulizer performance under various humidity conditions. *J. aerosol Med.* 2005;18(3):283. 293.
 35. Bauer A, McGlynn P, Bovet LL, Mims PL, Curry L a, Hanrahan JP: Output and aerosol properties of 5 nebulizer/compressor systems with arformoterol inhalation solution. *Respir. Care* 2009;54(10):1342-7.
 36. Rottier BL, van Erp CJP, Sluyter TS, Heijerman HGM, Frijlink HW, Boer AH de: Changes in performance of the Pari eFlow rapid and Pari LC Plus during 6 months use by CF patients. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2009;22(3):263-269.
 37. Kuhn RJ: Formulation of aerosolized therapeutics. *Chest* 2001;120(3 Suppl):94S-98S.

8 ANEXOS

Anexo A É formulário de avaliação

Ficha de Avaliação do Projeto; "AVALIAÇÃO DO SISTEMA DE INALOTERAPIA DOS PACIENTES PORTADORES DE FIBROSE CÍSTICA DE MINAS GERAIS".

Nome: _____ Data: __/__/__ Data nascimento _____
Idade: _____ Responsável: _____ Centro de tratamento: _____

1- Relação de medicamentos utilizados no mesmo sistema.

Medicamento	Dosagem	Tempo de uso	Tempo médio de inalação

2- Dados operacionais e funcionais do Sistema de inalação:

Data de início do uso do sistema de inalação Proneb® & PARI®: _____

O sistema já foi enviado para manutenção? ☐ Não ☐ Sim. Quando _____

O Kit nebulização já foi trocado? ☐ Não ☐ Sim. Quando _____

O filtro já foi trocado? ☐ Não ☐ Sim. Quando _____

A) Avaliação pressórica do compressor

Avaliação das pressões do compressor				
Método	Pressão	Pressão	Pressão	Pressão
PG101-A (mba)				
MAN (PSI)				

A-1) Avaliação pressórica do nebulizador

Avaliação das pressões do nebulizador -				
Identificação	Pressão mbar	Pressão mbar	Pressão mbar	Pressão mbar
Controle				
Paciente				

B) Avaliação do nebulizador:

ID	Peso seco	Peso pré-inalação	Peso pós-inalação
Controle			
Paciente			

B – 1)

Identificação	Pressão mba	VP	DVN	VR
Controle				
Paciente				

Volume de preenchimento (VP) = Peso pré inalação – Peso seco

Débito de volume nebulizado (DVN) = Peso pré inalação – Peso pós inalação

Volume residual (VR) = Peso pós inalação – Peso seco

T. inalação = Tempo de inalação

3- Em Relação a limpeza do nebulizador: qual método e quantas vezes por semana?

4- Qual a sequência de inalação utilizada e sua relação com a fisioterapia?

Nome do avaliador: _____

|__|__| vezes

7 - Em média, quanto tempo o paciente gasta em cada nebulização?

|__|__|__| minutos

8 - Quais medicamentos o paciente utiliza no nebulizador? Marque todas as aplicáveis.

|__| Broncodilatador (ex. salbutamol, fenoterol,
brometo de ipratrópio)

|__| Corticóide inalatório (ex. budesonida)

|__| Tobramicina

|__| Colistina

|__| Dornase alfa

|__| Solução salina hipertônica

|__|

Outros _____

9 - Alguma peça deste nebulizador já foi trocada?

|__| Não

|__| Sim (ir para questão 18.2)

10 - Caso não, por que nenhuma peça de nebulizador foi trocada? Marque todas as aplicáveis. (ir para questão 19)

|__| Esse nebulizador ainda não tem o tempo recomendado para a troca

|__| Esqueci de realizar a troca

|__| Não tive tempo para realizar a trocar

|__| Não tive dinheiro para realizar a troca

|__| Não sabia que é necessário trocar

|__| Outro _____

11 - Caso sim, quais peças deste nebulizador já foram trocadas? Marque todas as aplicáveis.

☐ Máscara ou bocal

☐ Copo reservatório

☐ Mangueira

☐ Filtro

☐ Outra _____

12 - No caso de troca , há quanto tempo ocorreu a última troca e qual foi o motivo?

Tempo:

☐ ☐ Anos ou

☐ ☐ Meses ou

☐ ☐ Dias

Motivo:

☐ Peça danificada

☐ Tempo de uso indicado para troca

☐ Outro _____

Anexo C É Termo de consentimento Livre esclarecido

TCLE: “AVALIAÇÃO DO SISTEMA DE INALOTERAPIA DOS PACIENTES PORTADORES DE FIBROSE CÍSTICA DE MINAS GERAIS”.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado emprestar seu nebulizador Proneb e sistema PARI para participar da pesquisa “AVALIAÇÃO DO SISTEMA DE INALOTERAPIA DOS PACIENTES PORTADORES DE FIBROSE CÍSTICA DE MINAS GERAIS”. Todos os pacientes que fazem uso de medicamento através da nebulização serão convidados a emprestar os nebulizadores para podermos avaliar se o funcionamento desse aparelho está adequado. Sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar dessa pesquisa e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo na sua relação com o pesquisador ou com o local de tratamento.

O objetivo desse estudo é avaliar os compressores (nebulizadores), os sistemas de inalação (copinho, bucal e mangueira) utilizados para aerossolterapia dos pacientes atendidos no estado de Minas Gerais. As informações obtidas nesta pesquisa através destas avaliações irão favorecer a todos os pacientes usuários dos sistemas de inalação, uma vez que será determinado se os aparelhos estão em condições adequadas de uso ou não. Caso seja identificado algum defeito, será realizado o encaminhamento para o serviço de manutenção e outro aparelho será disponibilizado para não interromper o tratamento. O envio do aparelho será feito pela Associação conforme procedimentos já realizados para todos os pacientes, sem custos para o paciente. O não funcionamento do nebulizador de forma adequada pode prejudicar o tratamento do pulmão. As informações obtidas serão confidenciais e asseguramos o total sigilo sobre sua participação, portanto, os dados como nomes e endereços dos participantes da pesquisa não serão divulgados.

Você receberá uma cópia deste termo de consentimento onde constam os telefones e o endereço do pesquisador responsável pelo estudo, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto, agora ou a qualquer momento.

Pesquisador responsável: Dr. Evanirso da Silva Aquino –Rua dos Otoni nº 705 - sl. 604 - Bairro Santa Efigenia Belo Horizonte/MG - CEP: 30150-270, telefone:31 3245-0947 ou 31 9143-5303;

Nome e assinatura do pesquisador

Declaro que li e entendi o termo de consentimento acima e concordo em participar da pesquisa

Data e Nome e assinatura do responsável legal pelo Aparelho de nebulização

Data e Nome e assinatura do paciente responsável pelo aparelho maior de 18 anos

Anexo D Ë

Protocolo de avaliação dos nebulizadores e compressores utilizados na terapia inalatória dos pacientes com Fibrose Cística.

Nome: _____ Data de avaliação: __/__/__

Data nascimento _____ Idade: _____ Responsável:

Umidade relativa do ar: _____ Temperatura ambiente _____

1- Relação de medicamentos utilizados no mesmo sistema.

Medicamento	Dosagem	Tempo de uso	Tempo gasto com a inalação

2- Dados operacionais e funcionais do Sistema de inalação:

Nome do sistema utilizado _____ Marca _____

Data de início do uso do sistema de inalação: _____

O sistema já foi enviado para manutenção? Não Sim. Quando _____

O Kit nebulização já foi trocado? ☐ Não ☐ Sim. Quando _____

O filtro já foi trocado? ☐ Não ☐ Sim. Quando _____

Pressão do compressor informado pelo fabricante: _____

A) Avaliação pressórica do compressor:

A aferição da pressão do compressor deve ser realizada através da utilização de um manômetro analógico de mensuração de pressão (FSA analógico, Famabras, Itaquaquecetuba, Brasil) com unidades de pressão entre zero e 100 PSI e de um até sete Kgf/Cm²

Avaliação das pressões do compressor É Método FSA				
Pressão	Pressão	Pressão	Pressão	Pressão

Para avaliação da reprodutibilidade das medidas deve realizar cinco mensurações, considerando o maior valor desde que a diferença entre as medidas não ultrapassasse 5%.

B) Avaliação do nebulizador:

A avaliação da eficiência dos nebulizadores deve ser utilizada no intuito de mensurar o efeito das pressões geradas no compressor sobre variáveis de eficiência de nebulização. As variáveis analisadas serão débito de volume nebulizado e volume residual.

Com uma balança de precisão realizar a pesagens prévia do nebulizador com uma dose padrão de 2,5ml de soro fisiológico. Posteriormente o nebulizador deve ser conectado ao compressor e após 10 minutos de funcionamento realizar nova pesagem para definir as seguintes variáveis:

Peso seco: peso do nebulizador sem a medicação, ou seja, vazio

Peso pré-inalação: peso do nebulizador com a dose padronizada de 2,5ml de soro fisiológico

Peso pós-inalação: peso do nebulizador após 10 minutos de funcionamento do compressor.

Peso seco	Peso pré-inalação	Peso pós-inalação

O volume residual (VR) determinado subtraindo o peso do nebulizador pós-nebulização pelo peso seco.

O débito de volume nebulizado (DVN) determinado pela subtração do pré-nebulização peso do peso pós-nebulização.

Após a definição das variáveis acima, realizar o cálculo da taxa de oferta da medicação (TOM), baseado no débito de volume nebulizado em 10 minutos. Converter a unidade em gramas para miligramas por minuto (mg/min). O peso medido em gramas (g) e o volume foi baseado em uma unidade de densidade de 1g/mL.

DVN	VR	TOM

Débito de volume nebulizado em gramas (DVN) = $\text{Peso}_{\text{pré inalação}} - \text{Peso}_{\text{pós inalação}}$

Volume residual em gramas (VR) = $\text{Peso}_{\text{pós inalação}} - \text{Peso}_{\text{seco}}$

Taxa de oferta da medicação em miligramas (TOM) = DVN/10 minutos

T. inalação = Tempo de inalação

Laudo de funcionamento e conduta:

Nome do

avaliador: _____