

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: PEDIATRIA

**AVALIAÇÃO DO USO DA MISTURA DE HÉLIO E
OXIGÊNIO NO ESTUDO DA VENTILAÇÃO DE
CRIANÇAS COM DOENÇA PULMONAR
OBSTRUTIVA CRÔNICA**

JEFFERSON PEDRO PIVA

Orientador: Prof. Sérgio Saldanha Menna Barreto

"A apresentação desta tese é exigência do Curso de Pós-Graduação em Medicina: Pediatria, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor"

Porto Alegre, Brasil

1999

FICHA CATALOGRÁFICA

P693a Piva, Jefferson Pedro

Avaliação do uso da mistura de hélio e oxigênio no estudo da ventilação de crianças com doença pulmonar obstrutiva crônica / Jefferson Pedro Piva / orient. Sérgio Saldanha Menna Barreto. – Porto Alegre: UFRGS, 1999.

117 p.: il. gráf. tab.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação em Medicina: Pediatria.

1. Hélio. 2. Oxigênio. 3. Oxigenioterapia. 4. Terapia respiratória. 5. Respiração artificial. 6. Pneumopatias obstrutivas. 7. Asma. 8. Fibrose cística. 9. Aspiração. 10. Administração por inalação. 11. Nebulizadores e vaporizadores. 12. Pediatria. 13. Criança. I. Menna Barreto, Sergio Saldanha. II. Título.

C.D.D. 616.2

C.D.U. 616.248-053.2:546.21(043.2)

AGRADECIMENTOS

Ao finalizar esta Tese de Doutorado, no momento em que rememoro os passos percorridos, posso afirmar que este empreendimento somente tornou-se viável em razão da participação direta ou indireta de um enorme contingente de pessoas. O mais impressionante é que a totalidade destes "anônimos" colaboradores envolveu-se de maneira espontânea e desinteressada, motivados apenas pelo espírito de companheirismo, solidariedade e/ou pelo desenvolvimento científico. Assim, de forma alguma poderia encerrar este episódio sem o justo registro deste meu reconhecimento:

Ao **Prof. Dr. Sérgio Saldanha Menna Barreto**, por sua orientação, sua crítica, sua postura profissional e, especialmente, por sua amizade.

Ao **Prof. Dr. Paulo Maróstica**, pela confiança de referir seus pacientes para participarem deste estudo.

Ao **Dr. Flávio Zelmanovitz**, por sua disponibilidade e facilidades oferecidas para realizar os exames cintilográficos.

À **empresa White Martins**, responsável pelo fornecimento gratuito dos gases a serem testados e, especialmente, aos seus técnicos e funcionários, **Srs. Carlos Emílio Fuhro, Ademir F. Souza, Édison F. Prestes Ibaldo e Lourival Nunes**, por seu entusiasmo e disposição.

À Geóloga **Lilia Sant'Ágostinho**, pelas facilidades oferecidas para realizar a mensuração da partículas do radioaerossol.

Ao Jornalista **Marcos Silva Matte**, pela revisão ortográfica e gramatical deste texto.

À bibliotecária **Rosária Maria Lúcia Prenna Geremias** por sua inestimável ajuda.

Ao exército de amigos, colegas e parceiros que, caracteristicamente, me brindam com sua compreensão, estímulo e entusiasmo, entre os quais destacaria:

Prof. Dr. Raul Seibel, responsável por grande parte de minha trajetória e formação profissional;

Prof. Dr. Mário Tannhauser, co-responsável por esta caminhada no campo da pesquisa;

Prof. Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia, parceiro de todas as horas;

A *Pediatria do Hospital São Lucas da PUCRS*, minha nova família profissional, em especial aos amigos *Délio Kipper* e *Paulo Einloft*, por sua ilimitada demonstração de confiança;

Os colegas do *Serviço de Emergência do HCPA*, por sua compreensão e incentivo;

Prof. Dr. Sérgio Amantéa, amigo e co-partícipe desta e de outras tantas iniciativas profissionais.

SUMÁRIO

	Lista de Abreviaturas	
	Lista de Figuras	
	Lista de Tabelas	
	Resumo	
	Summary	
1	Introdução.....	1
1.1	Doenças obstrutivas das vias aéreas inferiores na infância...	2
1.1.1	Conceitos e prevalências.....	4
1.1.2	Alterações clínicas e fisiopatológicas.....	6
1.1.3	Métodos de avaliação.....	10
1.2	Aerosolterapia e deposição de partículas no pulmão.....	16
1.2.1	Formas de estimar a deposição de partículas nos pulmões....	18
1.2.2	Alternativas à inaloterapia.....	23
1.3	Heliox.....	25
2	Objetivos.....	30
2.1	Objetivo geral.....	31
2.1.1	Objetivos específicos.....	31
2.2	Hipótese do trabalho.....	31
3	Material e Métodos.....	32
3.1	Delineamento.....	33
3.2	Seleção da amostra.....	34
3.2.1	CrITÉrios de inclusão.....	34
3.2.2	CrITÉrios de exclusão.....	35
3.3	Medidas e instrumentos.....	35
3.3.1	Espirometria.....	36
3.3.2	Cintilografia.....	37
3.3.3	Determinação do diâmetro médio do radioaerosol ^{99m} Tc-DTPA.....	44
3.4	Aspectos éticos.....	45
3.5	Aspectos estatísticos.....	46

4	Resultados	48
4.1	Dados gerais de caracterização da amostra.....	49
4.2	Estudo da função pulmonar.....	52
4.3	Cintilografia pulmonar ventilatória com ^{99m} Tc-DTPA.....	55
4.4	Diâmetro médio das partículas de aerossol.....	67
5	Discussão	69
5.1	Delineamento do estudo.....	70
5.2	Amostra submetida ao estudo.....	73
5.2.1	Dados antropométricos e de qualificação da amostra.....	73
5.2.2	Resultados da espirometria.....	77
5.3	Desfecho: cintilografia pulmonar com ^{99m} Tc-DTPA tendo como veículos Heliox e Oxigênio.....	81
5.3.1	<i>Slopes</i> e pontos de inflexões das curvas de aquisição.....	81
5.3.2	Resultados da cintilografia pulmonar ventilatória.....	85
5.3.3	Influência da obstrução ao fluxo aéreo nas vias aéreas inferiores no resultado da cintilografia pulmonar.....	90
5.4	Diâmetro das partículas de radioaerossol.....	95
6	Conclusões	99
7	Perspectivas	102
7.1	Dos resultados e sua possível aplicabilidade.....	103
8	Bibliografia	111
9	Anexos	126
9.1	Anexo 1.....	127

LISTA DE ABREVIATURAS

paO₂	Pressão parcial de oxigênio arterial
pAO₂	Pressão parcial de oxigênio alveolar
paCO₂	Pressão parcial de dióxido de carbono arterial
pACO₂	Pressão parcial de dióxido de carbono alveolar
NCHS	Curva de peso e altura, expresso em percentis, da National Center for Health and Statistics
CVF	Capacidade vital forçada
VEF₁	Volume expiratório forçado no primeiro Segundo
CEF₁	Coefficiente expiratório forçado no primeiro segundo
FEF₂₅₋₇₅	Fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital forçada
FEF₇₅/CVF	Fluxo expiratório a 75% da capacidade vital forçada sobre a capacidade vital forçada
^{99m}Tc-DTPA	Radioaerossol dietilenotriaminopentacetato marcado com Tecnécio-99m
Slope_(D, E, Md)	Inclinação da curva de aquisição do radioaerossol ^{99m} Tc-DTPA na cintilografia ventilatória dos pulmões direito (D), esquerdo (E) e média de ambos pulmões (Md)
Tpico_(D, E, Md)	Tempo transcorrido (em segundos), para obter a concentração cumulativa máxima de radioatividade nos campos pulmonares direito (D), esquerdo (E) e média dos dois (Md)
Rmax_(D, E, Md)	Radioatividade cumulativa máxima (em contagens), obtida no pulmão direito (D), esquerdo (E) e a media dos dois (Md)
Heliox c/s/ DPO	Pacientes do grupo Heliox definidos como apresentando (c/) ou não (s/) obstrução das vias aéreas inferiores por apresentar CEF ₁ inferior a 0,75 e FEF ₇₅ /CVF inferior a 0,25
Oxig c/s/ DPO	Pacientes do grupo Oxigênio definidos como apresentando (c/) ou não (s/) obstrução das vias aéreas inferiores por apresentar CEF ₁ inferior a 0,75 e FEF ₇₅ /CVF inferior a 0,25

LISTA DE FIGURAS

Figura 3.1	Estrutura básica do sistema gerador de radioaerossol.....	39
Figura 3.2	Curvas de aquisição do ^{99m}Tc -DTPA na cintilografia pulmonar ventilatória.....	42
Figura 4.1	Curvas de aquisição obtidas na cintilografia pulmonar ventilatória com ^{99m}Tc -DTPA, tendo como veículos o Heliox ou o Oxigênio.....	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1	Características dos índices obtidos na espirometria de pacientes com obstrução das vias aéreas inferiores	15
Tabela 1.2	Vantagens e desvantagens do uso do radioaerosol ^{99m}Tc -DTPA na cintilografia ventilatória pulmonar	20
Tabela 1.3	Comparação entre os pesos moleculares e as densidades relativas dos gases	25
Tabela 4.1	Características dos pacientes que utilizaram Heliox como veículo do radioaerosol ^{99m}Tc -DTPA no estudo cintilográfico pulmonar	50
Tabela 4.2	Características dos pacientes que utilizaram Oxigênio como veículo do radioaerosol ^{99m}Tc -DTPA no estudo cintilográfico pulmonar	51
Tabela 4.3	Características dos pacientes que utilizaram Heliox e Oxigênio como veículo do radioaerosol ^{99m}Tc -DTPA no estudo cintilográfico pulmonar	52
Tabela 4.4	Medidas individuais da espirometria dos pacientes que utilizaram Heliox como veículo do radioaerosol ^{99m}Tc -DTPA no estudo cintilográfico pulmonar	53
Tabela 4.5	Medidas individuais da espirometria dos pacientes que utilizaram Oxigênio como veículo do radioaerosol ^{99m}Tc -DTPA no estudo cintilográfico pulmonar	54
Tabela 4.6	Medidas individuais da espirometria dos pacientes que utilizaram Heliox ou Oxigênio como veículo do radioaerosol ^{99m}Tc -DTPA no estudo cintilográfico pulmonar	55
Tabela 4.7	Medidas das inclinações das curvas (<i>slopes</i>) de aquisição de ^{99m}Tc -DTPA nos pacientes que utilizaram Heliox como veículo do radioaerosol no estudo cintilográfico pulmonar	56
Tabela 4.8	Medidas das inclinações das curvas (<i>slopes</i>) de aquisição de ^{99m}Tc -DTPA nos pacientes que utilizaram Oxigênio como veículo do radioaerosol no estudo cintilográfico pulmonar	57
Tabela 4.9	Medidas das inclinações das curvas (<i>slopes</i>) de aquisição de ^{99m}Tc -DTPA nos pacientes que utilizaram Heliox e Oxigênio como veículo do radioaerosol no estudo cintilográfico pulmonar	58
Tabela 4.10	Ponto de inflexão da curva de aquisição de ^{99m}Tc -DTPA na cintilografia pulmonar dos pacientes que utilizaram Heliox como veículo do radioaerosol, medido pelo tempo (T_{pico}) e através da radiotividade cumulativa máxima (R_{max})	60
Tabela 4.11	Ponto de inflexão da curva de aquisição de ^{99m}Tc -DTPA na cintilografia pulmonar dos pacientes que utilizaram Oxigênio	

	como veículo do radioaerossol, medido pelo tempo (Tpico) e através da radioatividade cumulativa máxima (Rmax)	61
Tabela 4.12	Ponto de inflexão da curva de aquisição de ^{99m}Tc -DTPA na cintilografia pulmonar dos pacientes que utilizaram Heliox ou Oxigênio como veículo do radioaerossol, medido pelo tempo (Tpico) e através da radioatividade cumulativa máxima (Rmax)	62
Tabela 4.13	Influência da obstrução das vias aéreas inferiores na cintilografia pulmonar dos pacientes que utilizaram Heliox como veículo do radioaerossol ^{99m}Tc -DTPA	64
Tabela 4.14	Influência da obstrução das vias aéreas inferiores na cintilografia pulmonar dos pacientes que utilizaram Oxigênio como veículo do radioaerossol ^{99m}Tc -DTPA	65
Tabela 4.15	Pacientes com obstrução das vias aéreas inferiores que utilizaram Oxigênio ou Heliox como veículo do radioaerossol ^{99m}Tc -DTPA na cintilografia pulmonar ventilatória	66
Tabela 4.16	Pacientes sem obstrução das vias aéreas inferiores que utilizaram Oxigênio ou Heliox como veículo do radioaerossol ^{99m}Tc -DTPA na cintilografia pulmonar ventilatória	67
Tabela 4.17	Diâmetro médio das partículas do radioaerossol ^{99m}Tc -DTPA quando se utiliza Heliox ou Oxigênio como veículo da nebulização	68

RESUMO

Objetivo: estudar a distribuição do radioaerossol ^{99m}Tc -DTPA quando o Heliox é utilizado como veículo de nebulização na cintilografia pulmonar ventilatória de crianças e adolescentes com diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica.

Tipo de estudo: ensaio clínico randomizado e controlado.

Material e métodos: entre março de 1996 e setembro de 1998, foram incluídos neste estudo todas as crianças e adolescentes, entre 5 e 18 anos, em acompanhamento pela Unidade de Pneumologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), com diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica e que necessitassem realizar cintilografia pulmonar ventilatória. Concomitante ao estudo cintilográfico foi realizado o estudo da função pulmonar (espirometria). Neste estudo, foi definido como obstrução ao fluxo aéreo quando os pacientes apresentassem um Coeficiente Expiratório Forçado no 1º segundo (CEF_1) inferior a 0,75, e um índice no Fluxo Expiratório Forçado a 75% sobre a Capacidade Vital Forçada ($\text{FEF}_{75}/\text{CVF}$) inferior a 0,25. Os pacientes foram alocados de forma aleatória em dois grupos: Heliox (Hélio 80% e Oxigênio 20%), ou Oxigênio, de acordo com veículo utilizado na nebulização do radioaerossol ^{99m}Tc -DTPA na cintilografia pulmonar ventilatória. Os resultados da cintilografia foram expressos através do *slope*, ou inclinação da curva de aquisição cumulativa de radioatividade pulmonar, e pela concentração cumulativa máxima de radioatividade obtida nos campos pulmonares. Foi determinado, ainda, por difração de raios *laser*, o tamanho médio das partículas de ^{99m}Tc -DTPA geradas quando se utilizou Heliox e Oxigênio como veículos da nebulização. Os grupos foram comparados entre si, elegendo-se como diferença significativa um valor de “p” inferior a 0,05. As variáveis contínuas foram expressas através das médias e desvios-padrão ($\pm\text{DP}$), e comparadas através do teste T de Student. As variáveis categóricas foram

expressas em percentagem (%) ou sob a forma descritiva e comparadas pelo teste Qui-quadrado, usando a correção de Yates ou teste exato de Fischer, quando necessário.

Resultados: foram alocados dez pacientes em cada grupo, não havendo diferença entre eles no que se refere à distribuição de sexo, diagnósticos etiológicos e presença de desnutrição. As médias de peso, altura, superfície corpórea, assim como os resultados da espirometria nos grupos Heliox e Oxigênio, também não apresentaram diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$). Dos 20 pacientes participantes do estudo, dez apresentavam na espirometria uma redução do CEF_1 e do FEF_{75}/CVF , definidos como tendo obstrução ao fluxo aéreo. Destes, 6 estavam no grupo do Heliox, e 4 no grupo do Oxigênio. O grupo Heliox apresentou uma média dos *slopes* de 5.039 (± 1.652), que foi significativamente maior ($p = 0,018$) que a média dos *slopes* do grupo do Oxigênio (3.410 ± 1.100). Os pacientes do grupo Heliox com redução do CEF_1 e do FEF_{75}/CVF apresentaram uma concentração cumulativa de radiação nos campos pulmonares (2.755.891 ± 801.859 contagens) significativamente maior ($p < 0,05$) do que a obtida pelos pacientes do mesmo grupo, sem evidências de obstrução ao fluxo aéreo na espirometria (1.598.075 ± 675.310). Os pacientes do grupo Heliox com redução do CEF_1 e do FEF_{75}/CVF apresentaram um *slope* médio (5.697 ± 1.365) significativamente maior ($p = 0,017$) do que o *slope* médio nos pacientes do grupo Oxigênio com evidências de obstrução ao fluxo aéreo na espirometria (3.467 ± 651). Os pacientes do grupo Oxigênio, com e sem evidências de obstrução ao fluxo aéreo na espirometria, não apresentaram diferenças significativas nas médias dos *slopes* ($p = 0,903$), e tampouco da concentração cumulativa de irradiação pulmonar ($p = 0,960$). Os pacientes dos grupos do Heliox e do Oxigênio, sem evidências de obstrução ao fluxo aéreo na espirometria, não apresentaram diferenças significativas nas médias dos *slopes* ($p = 0,507$), e tampouco na concentração cumulativa de irradiação pulmonar ($p = 0,795$). O diâmetro médio das partículas do radioaerossol

^{99m}Tecnécio DTPA geradas tendo o Heliox como veículo a um fluxo de dez litros por minuto, apresentaram diâmetro médio de 2,13 ($\pm 0,62\mu$), que é significativamente maior ($p=0,004$) do que aquelas geradas quando o Oxigênio é utilizado como veículo da nebulização do radioaerossol ($0,88 \pm 0,99 \mu$).

Conclusões: o Heliox, em função de suas propriedades físico-químicas, ao ser utilizado como veículo para nebulizar as partículas de ^{99m}Tc-DTPA na cintilografia pulmonar ventilatória de crianças e adolescentes com doença pulmonar obstrutiva crônica, promove uma melhor dispersão e distribuição do radioaerossol, do que a obtida quando é utilizado o Oxigênio como veículo. Para efeitos de nebulização de partículas, os benefícios do Heliox, em relação ao Oxigênio, tornam-se mais evidentes em presença de obstrução das vias aéreas inferiores. Na ausência de obstrução ao fluxo aéreo, não observa-se diferenças na dispersão e distribuição de radioaerossol, quando se utiliza Heliox ou Oxigênio. O diâmetros médios das partículas de ^{99m}Tc-DTPA, geradas pelo Heliox e pelo Oxigênio, apresentaram diferenças estatisticamente significativas. Entretanto, o diâmetro médio em ambos os grupos encontram-se dentro da amplitude recomendada (entre 1 e 5 μ de diâmetro médio). Portanto, as possíveis diferenças entre elas não podem ser aventadas como justificativa para os efeitos demonstrados pelo Heliox neste estudo.

SUMMARY

Objective: To study the distribution of the radioaerosol of ^{99m}Tc -DTPA when the Heliox gas is used as an inhalation vehicle during the Pulmonary Ventilatory Scintigraphy in children and adolescents with chronic obstructive lung disease.

Design: Clinical randomized and controlled trial.

Material and methods: The data for this study were collected between March, 1996 and September, 1998. The subjects included all the children and adolescent (from 5 to 18 years old) under treatment at the Pediatric Pulmonology Unit of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) who had chronic obstructive lung disease and had to be submitted to a Pulmonary Scintigraphic study. At the same time of the Scintigraphic study a Pulmonary Function Study was conducted. In our investigation, we defined a patient as having obstruction of the lower airway when the Forced Expiratory Coefficient at 1 second (CEF_1) was below 0.75, and the Forced Expiratory Flow at 75% over the Forced Vital Capacity index ($\text{FEF}_{75}/\text{CVF}$) was below 0.25. The patients were randomized in two groups: Heliox (Helium 80% and Oxygen 20%) or Oxygen, according to the gas used as a vehicle to nebulize the particles of ^{99m}Tc -DTPA during the Scintigraphic study. The results of the Scintigraphic study were expressed by the slope of the curve (the inclination of the curve of cumulative pulmonary radioactivity) and by the maximal cumulative radioactivity achieved in the lungs areas. The mean diameter of the ^{99m}Tc -DTPA particles generated by Heliox and Oxygen when they were used as a vehicle in the Scintigraphic study were measured by laser diffraction. To detect any statistical difference between the two groups it was defined that the "p" value would be less than 0.05. The continuous data were expressed by mean values and standard deviation (SD), and the Student T test was used to compare these data. The categorical data were expressed in percentage or in a descriptive

way, and were compared using the Chi Square test, with the Yates correction or the Exact Fischer test, if necessary.

Results: Ten patients were allocated in each group, without any statistical difference in respect to gender, main diagnosis and signs of undernutrition. The mean values of weight, height, body area and the results of the pulmonary function study in both groups (Helium and Oxygen) did not show any statistical difference ($p>0.05$). Of the 20 patients included in the study, 10 had reduction in the CEF_1 and in the FEF_{75}/CVF index of the pulmonary function study, and were classified as having airway obstruction flow. Six of them were in the Heliox group and 4 in the Oxygen group. The mean *slope* in the Heliox group was 5,039 ($\pm 1,652$), with a significant difference ($p=0.018$) when compared to the mean slope of the Oxygen group (3,410 $\pm 1,100$). The patients with reduction at the CEF_1 and FEF_{75}/CVF index in the Heliox group obtained a mean cumulative radiation in the lung fields of 2,755,891 $\pm 801,859$ counts, and showed a significant difference ($p<0.05$) when compared to the patients of the same group without reduction at the CEF_1 and FEF_{75}/CVF index (1,598,075 $\pm 675,310$ counts). The patients with reduction at the CEF_1 and FEF_{75}/CVF index in the Heliox group obtained a mean slope of 5.697 ± 1.365 , and showed a significant difference ($p=0.017$) when compared to the mean slope of the patients with reduction at the CEF_1 and FEF_{75}/CVF index in the Oxygen group (3,467 ± 651). The patients of the Oxygen group with and without airway obstruction flow in the pulmonary function study did not show any difference when they were compared on the basis of either the means of the slopes ($p=0.903$) or the means of the cumulative radiation in the lung fields ($p=0.960$). The patients of the Heliox group and Oxygen group without airway obstruction flow at the pulmonary function study did not show any statistical difference when they were compared on the basis of either the means of the slopes ($p=0.507$) or the means of the cumulative radiation in the lung fields ($p=0.795$). The mean diameter of the particles of ^{99m}Tc - DTPA

generated when Heliox was used at a flow of 10 liters by minute as a vehicle of the scintigraphic study was $2.13 (\pm 0.62\mu)$, with a statistical difference ($p=0.004$) when compared with the mean diameter of the particles generated when Oxygen was used as a vehicle ($0,88 \pm 0,99 \mu$).

Conclusions: When Heliox was used as a vehicle of radioaerosol of $^{99m}\text{Tc-DTPA}$, in the Scintigraphic study of children and adolescents with chronic obstructive lung disease, it showed a better distribution of the $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ and in the radiation activity into the lungs than that obtained when Oxygen was used. The benefits of Heliox over Oxygen in the capacity of inhaling particles are more evident in the presence of lower airway obstruction flow. When Oxygen and Heliox were used as a vehicle to inhale radioactive particles in patients without airway obstruction we could not demonstrate any difference in the distribution and in the radiation activity into the lungs. The mean diameters of the particles of $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ generated by Heliox and Oxygen showed a significant difference. In spite of this, the mean diameters observed in both groups were included in the recommended range (between 1 and 5 μ). Therefore, the observed differences between the particles generated by both gases could not justify the effects of Heliox demonstrated in this study.

1- Introdução

1.1 - Doenças obstrutivas das vias aéreas inferiores na infância

Existem algumas características anatômicas, fisiológicas e imunológicas que contribuem para que o sistema respiratório da criança seja altamente suscetível e freqüentemente comprometido. Dentre estas, deve-se ressaltar o pequeno diâmetro das vias aéreas, que provoca aumento na resistência pulmonar e uma maior tendência à obstrução; a menor superfície alveolar (2,8 m² ao nascimento, 32 m² aos 8 anos e 75 m² na idade adulta), facilitando a hipoxemia e insuficiência respiratória; a imaturidade da função muscular intercostal e diafragmática, favorecendo a exaustão; a ausência de ventilação colateral em razão do pouco desenvolvimento dos Canais de Lampert e Poros de Kohn, facilitando à formação de atelectasias; a maior complacência da caixa torácica, dificultando uma ventilação mais efetiva; a incoordenação tóraco-abdominal durante o sono REM, prejudicando a higiene brônquica; a diminuição da quantidade de elastina nos pulmões de crianças pequenas, levando à diminuição na complacência pulmonar; e, finalmente, a imaturidade do sistema imunológico favorecendo a aquisição de infecções (PHELAN et al, 1982; PIVA et al, 1988b; STOKES, 1997; ANAS, 1997; HELFAER & NICHOLS, 1996; BONE, 1983; GIUGNO et al, 1997; KREIT & ROGERS, 1995; LEEF & SCHUMAKER, 1996).

O ar se desloca do meio ambiente até o interior do parênquima pulmonar através de condutos denominados de vias aéreas. A faringe, laringe e porção extratorácica da traquéia constituem a via aérea superior, enquanto que a porção intratorácica da traquéia, os brônquios e bronquíolos formam a via aérea inferior (KURTH & GOODWIN, 1993). Esta divisão não tem caráter apenas didático, mas justifica-se em razão de que os processos patológicos que atingem estas duas regiões, assim como suas manifestações clínicas, são absolutamente distintos. Entretanto, independentemente de sua etiologia e manifestações clínicas, a alteração mórbida mais freqüente nestas duas regiões é decorrente

de quadros obstrutivos. Denomina-se de doença obstrutiva de vias aéreas quando há diminuição significativa da luz de qualquer um destes segmentos, de forma a comprometer o fluxo aéreo (PHELAN et al, 1982; PIVA et al, 1988b; ANAS, 1997; HELFAER & NICHOLS, 1996; KURTH & GODWIN, 1993).

A arborização brônquica ocorre por dicotomização a partir da traquéia e, posteriormente, por ramificação axial, apresentando entre 23 e 27 gerações de vias aéreas. As vias aéreas de condução estendem-se até a 19^a geração, e a partir daí até a 27^a geração encontram-se as unidades respiratórias terminais (LEEF & SCHUMAKER, 1996). A criança, ao nascer, possui uma diminuta superfície alveolar, porém, já tem definida toda a ramificação de suas vias aéreas inferiores que apresentará na idade adulta (PHELAN et al, 1982; HELFAER & NICHOLS, 1996). Existe uma série de diferenças entre as vias aéreas da criança e do adulto, tais como o conteúdo cartilaginoso e a espessura da musculatura lisa, mas, certamente, a grande distinção baseia-se no seu diâmetro e no comprimento (PHELAN et al, 1982; LEEF & SCHUMAKER, 1996).

O diminuto calibre das vias aéreas inferiores ocasiona uma elevada resistência à passagem do ar, favorecendo ao aparecimento de quadros obstrutivos (PHELAN et al, 1982; PIVA et al, 1998b; HELFAER & NICHOLS, 1996; PIVA et al 1996a). Esta característica anatômica seria uma das justificativas para a elevada prevalência de crises obstrutivas de vias aéreas inferiores (crises “asmátiformes” ou “broncoespásticas”) em crianças menores de 3 anos, podendo, em alguns estudos, atingir até 20% da população infantil nesta idade (MARTINEZ et al, 1995; STEIN et al, 1997; GODFREY, 1996).

1.1.1 - Conceitos e prevalências

Entre as causas mais prevalentes de obstrução das vias aéreas inferiores na infância, encontram-se a asma, bronquiolite, pneumopatia do refluxo, mucoviscidose, displasia broncopulmonar e pneumopatia pós-viral, incluindo a bronquiolite obliterante (PHELAN et al, 1982; PIVA et al 1996a; PIVA et al, 1998b; PIVA et al, 1998c; GIUGNO et al, 1997; KURTH & GOODWIN, 1993; MARTINEZ et al, 1995; STEIN et al, 1997; SOLÉ et al, 1998;). A real prevalência de cada uma destas doenças tem apresentado divergências, em razão dos diferentes critérios utilizados, do local onde são coletados os dados e da idade da população em estudo (MARTINEZ et al, 1995; STEIN et al, 1997; GODFREY, 1996).

A ocorrência de doença pulmonar obstrutiva na infância parece ter uma predileção pelas crianças menores, que, dependendo dos critérios de inclusão, poderia atingir até 20% da população infantil com idade inferior a 3 anos. Por outro lado, na adolescência, esta prevalência decresce, para situar-se em torno dos 8 a 10% estudo (KURTH & GOODWIN, 1993; MARTINEZ et al, 1995; STEIN et al, 1997; SOLÉ et al, 1998; SANTANA, 1995).

Asma é a doença crônica mais prevalente na infância, e também a mais estudada. Até o momento, já foram realizados e publicados três consensos internacionais sobre o assunto, para, entre outros objetivos, uniformizar sua conceituação e definição (WARNER et al, 1998). Apesar destes esforços, este objetivo ainda permanece em aberto. Asma tem diferentes significados para diferentes grupos de pessoas (pacientes, familiares, clínicos, patologistas, alergistas, intensivistas, etc.) (LEMANSKE et al, 1997). Entretanto, mesmo havendo diversas definições de asma, pode-se identificar uma série de itens em comum. Baseados nesta amplitude de definições (PHELAN et al, 1982; KURTH & GOODWIN, 1993; SOLÉ et al, 1998; PIVA et al, 1998c; WARNER et al, 1998;

LEMANSKE et al, 1997; RUBIN et al, 1990), poderíamos condensar estes principais pontos em comum através do seguinte conceito: asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas inferiores (de caráter repetitivo) que, independentemente de sua severidade, manifesta-se por hiperresponsividade brônquica (edema, hipersecreção e broncoconstrição), com alterações na resistência e no fluxo aéreo, desencadeado por uma série de estímulos, e que tem reversibilidade espontânea ou com medicação específica.

A bronquiolite viral aguda é uma situação extremamente freqüente, atingido de 1 a 6% de todas as crianças abaixo de um ano de vida, especialmente em zonas de clima temperado ou frio. É uma doença que se caracteriza por atingir lactentes, preferencialmente, nos primeiros seis meses de vida. Apresenta tendências sazonais, ocorrendo predominantemente nos meses de outono e inverno, sendo o vírus sincicial respiratório o agente causador em 80% dos casos. O comprometimento dos bronquíolos é secundário a edema, infiltração inflamatória da submucosa, descamação da mucosa e formação de tampões ou rolhas de muco no interior da luz da via aérea. Esta doença, caracteriza-se por apresentar baixa resposta ao uso de broncodilatadores e corticóides. Na maioria dos casos, a evolução é benigna, havendo reversibilidade completa do quadro clínico em uma semana. Entretanto, em um pequeno número de casos, especialmente naqueles ocasionados pelos adenovírus, podem ocorrer lesões cicatriciais bronquiolares, manifestadas por hiperinsuflação pulmonar persistente, taquipnéia e disfunção respiratória de graus variados, mesmo em repouso e em ausência de esforços (PHELAN et al, 1982; KURTH & GOODWIN, 1993; AMANTÉA et al, 1998).

Fibrose cística ou mucoviscidose é uma doença genética de caráter autossômico recessivo, que compromete as vias aéreas inferiores de forma progressiva e irreversível, com uma incidência de um caso para cada dois a três mil nascimentos. Caracteriza-se pelo comprometimento da secreção glandular exócrina de diversos órgãos,

principalmente do pulmão, do pâncreas e das glândulas sudoríparas. O progressivo comprometimento pulmonar é fatal na maioria dos casos, por evoluir para doença pulmonar obstrutiva crônica (PHELAN et al, 1982; COREY et al, 1997; REIS et al, 1998). Atualmente, em decorrência dos melhores cuidados, é possível retardar a progressão da doença, aumentando-se a sobrevida e a qualidade de vida destes pacientes (REIS et al, 1998).

Independentemente dos diferentes fatores etiológicos que levam ao comprometimento das vias aéreas inferiores na criança, as manifestações clínicas e alterações fisiopatológicas nestas doenças guardam uma grande semelhança entre si. Dentre elas, a asma é a doença que tem sido a mais estudada. Assim, no decorrer deste texto, utilizaremos a asma na maioria das ocasiões, como modelo de doença obstrutiva.

1.1.2 - Alterações clínicas e fisiopatológicas

Há aproximadamente três décadas, afirma-se que na criança, até a idade de 5 anos, a maior parcela da resistência pulmonar resultaria da dificuldade de progressão do fluxo aéreo nas vias aéreas com diâmetro inferior a 2 mm. A partir desta idade, predominaria a resistência oferecida pelas grandes vias aéreas, enquanto que as vias aéreas periféricas passariam a contribuir com apenas 10% de toda a resistência oferecida ao fluxo aéreo nos pulmões (PHELAN et al, 1982; HELFAER & NICHOLS, 1996; HOGG et al, 1970). Esta seria uma das principais justificativas para explicar porque a bronquiolite tem expressão clínica tão relevante nos primeiros anos de vida, e é destituída de importância clínica no adulto. Entretanto, com o passar dos anos, este conceito tem sido questionado pelos resultados obtidos em alguns estudos (MACKLEM, 1998). Assim, acredita-se hoje que, tanto no adulto como na criança, o fluxo aéreo turbulento nas vias aéreas de grande calibre seja o responsável pela maior parcela da resistência pulmonar (EITZMAN, 1993).

A resistência ao fluxo gasoso na via aérea depende, principalmente, dos seguintes fatores: (a) do tipo de fluxo (laminar ou turbulento); (b) da viscosidade e densidade do gás; (c) do diâmetro da via aérea.

Sabe-se que, quanto menor for o raio de um cilindro, maior será sua resistência para a passagem de um gás. Este conceito é definido e quantificado pela lei de Hagen-Poiseuille onde a resistência tem uma relação inversa com o raio, elevado na sua quarta potência. Desta forma, pode-se prever que, à medida que as crianças crescem, ocorre aumento no diâmetro de suas vias aéreas, e, proporcionalmente, diminui a resistência ao fluxo gasoso (KURTH & GOODWIN, 1993; EIZTMAN, 1993). Entretanto, é importante ressaltar que nas vias aéreas da criança não é apenas o seu diâmetro o único fator a influir na resistência pulmonar. Sabe-se que a quantidade de ar que transita nas grandes e pequenas vias aéreas, por ocasião da inspiração ou expiração, é exatamente a mesma; porém, com diferentes velocidades e fluxos. Como a velocidade de deslocamento do gás é dependente do fluxo e da área de distribuição deste gás, observa-se que nas grandes vias aéreas o fluxo é mais veloz e turbulento, promovendo, assim, maior resistência. Por outro lado, nas pequenas vias aéreas, em razão de seu grande número, que aumenta em muito a área de secção, observa-se um fluxo mais lento e laminar e, conseqüentemente com menores resistências (MACKLEM, 1998).

Vários estudos têm demonstrado que a obstrução de vias aéreas de pequeno calibre pode comprometer a ventilação, especialmente no caso de não haver permeabilidade dos canais interductais e poros interalveolares. Estes canais e poros, responsáveis pela ventilação colateral, somente estão razoavelmente desenvolvidos na infância a partir dos 2 anos de idade (PIVA et al, 1998b; HELFAER & NICHOLS, 1996; MACKLEM, 1998; EIZTMAN, 1993).

Os alvéolos e as pequenas vias aéreas são lubrificadas por um líquido denominado de surfactante, que, por suas propriedades físico-químicas, diminui a tensão superficial, impedindo o colapso da via aérea em presença de baixos volumes correntes. Entretanto, durante os processos inflamatórios (bronquiolite ou asma por exemplo), há o comprometimento na produção e liberação deste líquido surfactante, associado a uma maior secreção de muco e exsudato inflamatório. Estas duas situações, diminuem a luz e reduzem demasiadamente o fluxo aéreo nesta região, aumentando a tensão superficial, que favorece ao fechamento e colapso da via aérea (MACKLEM, 1998; EIZTMAN, 1993). A consequência deste fenômeno é o aumento do volume residual por alçaponamento de ar e hipoventilação destas áreas.

Tanto na asma como nas demais situações, o componente obstrutivo em ambos pulmões não é homogêneo, e nem simétrico. Existem, então, áreas com maior grau de obstrução e outras menos comprometidas. A obstrução das vias aéreas, quer seja por inflamação, edema, hipersecreção ou broncoespasmo, leva ao aumento da resistência neste local, dificultando a passagem de ar além deste ponto. Ou seja, os alvéolos, dependentes da via aérea obstruída, recebem uma quantidade menor de ar em cada movimento inspiratório, havendo diminuição do volume corrente nesta área, ocasionando hipoventilação (PIVA et al, 1996a; PIVA et al, 1998b; PIVA et al, 1998c; HELFAER & NICHOLS, 1996; KURTH & GOODWIN, 1993).

A hipoventilação localizada caracteriza-se pelo aumento da concentração de dióxido de carbono alveolar ($pACO_2$) e diminuição da pressão parcial de oxigênio alveolar (pAO_2) (PIVA et al, 1996a; PIVA et al, 1998b; PIVA et al, 1998C; HELFAER & NICHOLS, 1996; GIUGNO et al, 1997; KREIT & ROGERS, 1995;). Na tentativa de manter uma boa oxigenação e um volume minuto adequado, o organismo responde a esta hipoventilação localizada, aumentando a frequência respiratória, no sentido de

hiperventilar aquelas áreas não obstruídas. Em uma fase inicial, como predominam as áreas pouco obstruídas, observa-se que os pacientes apresentam, na gasometria arterial, discreta hipoxemia e uma tendência à alcalose respiratória (diminuição da pressão parcial arterial de dióxido de carbono - $paCO_2$). À medida que o quadro progride, maior será o número de vias aéreas comprometidas, diminuindo progressivamente o volume corrente, instalando-se, então, a hipoventilação em uma grande extensão pulmonar, levando à hipoxemia e à hipercapnia (KURTH & GOODWIN, 1993; PIVA et al, 1996a; PIVA et al, 1998b; PIVA et al, 1998C; HELFAER & NICHOLS, 1996; GIUGNO et al, 1997; KREIT & ROGERS, 1995).

As áreas hipoventiladas (diminuição da pressão alveolar de oxigênio e aumento da pressão alveolar de dióxido de carbono), quer seja por alçaponamento de ar (zonas hiperdistendidas ou enfisematosas), quer seja por colapso alveolar (zonas atelectásicas), respondem à hipoxemia local com diminuição localizada da circulação (diminuição local da perfusão pulmonar ou vasoconstrição pulmonar em resposta à hipóxia). Esta hipoperfusão localizada pode estender-se para áreas contíguas e bem ventiladas, agravando a hipoxemia decorrente do desequilíbrio na relação entre a ventilação e a perfusão. Este desequilíbrio será responsável por uma hipoxemia ainda maior (PIVA et al, 1996a; PIVA et al, 1998b; PIVA et al, 1998C; HELFAER & NICHOLS, 1996; LEVY et al, 1998).

À medida que o volume corrente progressivamente diminui, desenvolve-se taquipnéia compensatória, que se torna cada vez mais intensa, na tentativa de manter um volume minuto constante. Entretanto, deve-se ressaltar que grande parte deste ar que entra e sai a cada ciclo respiratório não atinge os alvéolos, ventilando predominantemente áreas que não participam das trocas gasosas, definidas como espaço morto fisiológico. Este aumento do trabalho respiratório não se traduz, portanto, em uma melhora no quadro

respiratório, sendo, nesta etapa, um fator agravante pelo maior consumo energético KURTH & GOODWIN, 1993; PIVA et al, 1996a; PIVA et al, 1998b; PIVA et al, 1998C; HELFAER & NICHOLS, 1996; GIUGNO et al, 1997; KREIT & ROGERS, 1995).

Do acima exposto, poderíamos resumir as alterações ventilatórias observadas nas doenças obstrutivas como sendo: aumento do volume residual por alçaponamento de ar; diminuição progressiva do volume corrente; aumento da frequência respiratória (taquipnéia); prolongamento da expiração e aumento do trabalho respiratório (tiragem inter e subcostal). Paralelamente a estes achados, ocorre hipoxemia progressiva, acompanhada de graus variados de retenção de dióxido de carbono. Entretanto, é importante ressaltar que pode não haver uma correlação direta entre o grau de comprometimento obstrutivo com a intensidade da hipoxemia (KEREM et al, 1991; JACOB et al, 1998). Muitas destas alterações podem ser confirmados através de testes e exames complementares, especialmente através do estudo da função pulmonar (espirometria).

1.1.3 - Métodos de avaliação

Para quantificar o grau de obstrução das vias aéreas inferiores, pode-se recorrer a uma série de exames, testes e medidas. Cada um destes apresenta indicações e limitações. Alguns, apesar de apresentarem uma boa acurácia, são extremamente onerosos ou invasivos, inviabilizando a sua utilização na prática diária. Dentre os testes mais utilizados, poderíamos considerar:

(a) Estudo radiológico de tórax: trata-se de um estudo estático que, através de sinais sugestivos de hiperinsuflação (retificação e rebaixamento diafragmático, aumento do diâmetro ântero-posterior do tórax, retificação dos arcos costais, aumento do espaço intercostal), associado ou não a sinais de bronquite, poderá sugerir a possibilidade

de doença obstrutiva de vias aéreas inferiores. Além de ser pouco específico e sensível, deve-se ressaltar que é um estudo que depende em grande parte da subjetividade do examinador. Vários trabalhos têm demonstrado que o grau de concordância entre observadores para definir determinados achados situa-se em torno de 50% (GERSHEL et al, 1983; ROBACK & DREITLEN, 1998; PIVA et al, 1998c; LEVY et al, 1998).

(b) Tomografia computadorizada: trata-se de uma avaliação anatômica, dependente também da interpretação do examinador. Entretanto, em razão da qualidade das imagens obtidas, permite fazer uma avaliação anatômica mais acurada que a obtida com a radiologia de tórax, podendo definir com maior precisão os locais mais comprometidos. Tem boa aplicabilidade na definição de lesões cicatriciais, tais como bronquiolectasias e bronquiectasias. Entretanto, como não é um estudo dinâmico, tem pouca sensibilidade para detectar alterações ou modificações na função pulmonar (COREN et al, 1998).

(c) Gasometria arterial: apesar de sua ampla utilização, é considerado como um teste bastante agressivo, pois pressupõe a retirada de sangue de uma artéria periférica do organismo, que, além de causar dor, não é isenta de riscos. Na gasometria arterial, tem-se a oportunidade de medir as conseqüências do comprometimento na ventilação e troca gasosa nestes pacientes. Sabe-se que pacientes com grave e crônico comprometimento das vias aéreas terão uma tendência a apresentar hipoxemia (paO_2 inferior a 60 mmHg, ou saturação de hemoglobina inferior a 90%), a reter dióxido de carbono ($paCO_2$ acima de 40 mmHg) e ao aumento no bicarbonato sérico (acima de 24 mEq/L). Por outro lado, pacientes com insuficiência respiratória aguda devido a doença obstrutiva de vias aéreas inferiores poderão apresentar variados tipos de alterações ácido-básicas na gasometria arterial: hipoxemia com alcalose respiratória, hipoxemia e acidose respiratória, ou hipoxemia com acidose mista. Entre as desvantagens deste exame, deve-se

considerar o seu potencial mórbido (punção arterial), o fato de mensurar a consequência e não a etiologia ou o local da doença, assim como apresentar sensibilidade e especificidade apenas na quantificação dos casos mais graves (PHELAN et al, 1982; GIUGNO et al, 1997; KREIT & ROGERS, 1995; PIVA et al, 1996a; PIVA et al, 1998b; PIVA et al, 1998c).

(d) Espirometria: é o teste mais freqüentemente utilizado na avaliação da função pulmonar, por sua simplicidade, praticidade, sensibilidade e especificidade. A espirometria é uma prova que avalia a função ventilatória, utilizando algumas manobras respiratórias. É empregada quase que rotineiramente no atendimento e acompanhamento de pacientes com doenças obstrutivas de difícil controle. É um exame dinâmico que mede volumes, capacidades e fluxos. Uma das poucas limitações de sua aplicabilidade é que depende da cooperação do paciente. Assim, crianças com idade inferior a 5 anos apresentam uma maior dificuldade em aceitar e realizar adequadamente o estudo (PHELAN et al, 1982; AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1987).

Na espirometria dinâmica podem ser calculados vários índices e parâmetros a partir de uma curva expiratória forçada máxima, que deve ser precedida por uma inspiração máxima. Desta forma, pode-se obter os seguintes parâmetros (PHELAN et al, 1982; AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1987; STEIN et al, 1997; MENNA BARRETO, 1998; MALLOZI & ROZOV, 1998; KLEIN et al, 1995; KNUDSON et al, 1976; ROSENTHAL et al, 1993):

Capacidade vital forçada (CVF): é o volume total de ar exalado durante uma manobra de expiração forçada. Pode estar reduzido tanto nas doenças restritivas como nas patologias obstrutivas das vias aéreas inferiores. Sua alteração denota gravidade, pois altera-se geralmente em uma fase mais adiantada da doença. É uma medida, portanto,

pouco sensível para identificar quadros obstrutivos das vias aéreas inferiores (PHELAN et al, 1982; MENNA BARRETO, 1998; KLEIN et al, 1995; KNUDSON et al, 1976).

Volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF_1): é o volume expirado no primeiro segundo da CVF. Solicita-se que o paciente faça uma inspiração máxima, seguida de uma expiração rápida e sob pressão, com um tempo total de duração em torno de seis segundos (PHELAN et al, 1982; MENNA BARRETO, 1998; MALLOZI & ROZOV, 1998). A redução no VEF_1 caracteriza alteração na capacidade ventilatória. Entretanto, alterações no componente terminal das curvas expiratórias não se refletem inicialmente na redução do VEF_1 (MENNA BARRETO, 1998; MALLOZI & ROZOV, 1998; KNUDSON et al, 1976). Assim, apesar de amplamente utilizado para quantificar doenças obstrutivas, o VEF_1 teria uma baixa sensibilidade para identificar, precocemente, casos com obstrução ao fluxo aéreo em vias periféricas.

Coefficiente expiratório forçado no 1º segundo ($VEF_1/CVF\%$). Também conhecido como índice de Tiffeneau, é considerado como um indicador sensível para definir distúrbios ventilatórios obstrutivos. Partindo-se do princípio que o VEF_1 corresponde a 70 - 85% da capacidade vital forçada, resultados nesta razão inferiores a 0,75 devem ser interpretados e atribuídos à obstrução do fluxo aéreo (MENNA BARRETO, 1998).

Fluxo expiratório forçado (FEF): representa a relação entre o volume expirado e o tempo gasto na sua expiração. A medida mais freqüentemente utilizada é a FEF_{25-75} , que representa o fluxo de ar exalado entre 25 e 75% da curva da CVF. Também, é chamado de fluxo médio expiratório forçado. Sua medida traz informações sobre a permeabilidade de pequenas vias aéreas e independe da colaboração do paciente.

O fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital (FEF_{25-75}) tem se mostrado como um índice sensível e específico de anormalidades ventilatórias em

pacientes com asma (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1987; ROSENTHAL et al, 1993). Por outro lado, os FEF₇₅₋₈₅ e FEF₇₅₋₉₀, apesar de não serem mensurados de rotina, têm sido utilizados com uma frequência cada vez maior em pesquisas, pois alterariam-se mais precocemente que o FEF₂₅₋₇₅ nas doenças obstrutivas das vias aéreas inferiores (MALLOZI & ROZOV, 1998).

O fluxo expiratório a 75% da capacidade vital corrigido à capacidade vital observada (FEF₇₅/CVF) é um indicador das propriedades do fluxo aéreo a baixos volumes pulmonares. É considerado, por alguns pesquisadores, como o índice mais sensível para precocemente identificar quadros obstrutivos que atingem as vias aéreas periféricas (KLEIN et al, 1995; KNUDSON et al, 1976). Desta forma, quando os valores deste índice estiverem abaixo de 0,25, deve-se interpretar como havendo obstrução ao fluxo aéreo, principalmente nas pequenas vias aéreas (MENNA BARRETO, 1998; KLEIN et al, 1995; KNUDSON et al, 1976).

Ventilação voluntária máxima (VVM): é o máximo volume de gás que é mobilizado pelos pulmões durante um minuto, pelo esforço voluntário do paciente. Do ponto de vista prático, este teste é realizado durante 12 a 15 segundos. Até este momento, em razão de uma série de limitações, o uso deste índice em pediatria tem muito pouca aplicabilidade (PHELAN et al, 1982; AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1987).

Pico de fluxo expiratório (PFE): representa o máximo de volume expirado num determinado tempo; é obtido expirando-se com toda força o ar dos pulmões a partir da capacidade vital (MALLOZI & ROZOV, 1998). Esta medida pode ser obtida, também, através de aparelhos menos sofisticados, como o *peak flow meter* (Wright) ou o *mini peak flow meter*. Apesar de muito utilizado no acompanhamento ambulatorial de pacientes com asma, este índice tem apresentado uma baixa sensibilidade e especificidade, quando comparado com FEF₂₅₋₇₅ e o VEF₁ (ROSENTHAL et al, 1993).

Estes índices e parâmetros variam conforme a idade, altura e superfície corporal. Desta forma, foram construídas curvas de normalidade, levando-se em consideração tais variáveis. É definido como um índice anormal quando apresentar valores inferiores a 80% do valor previsto para a idade, ou situar-se abaixo do 5º percentil (PHELAN et al, 1982; AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1987; KNUDSON et al, 1976).

Na Tabela 1.1 são apresentados, de forma resumida, alguns dos índices mais utilizados na definição de pacientes com doenças obstrutivas de vias aéreas inferiores.

Tabela 1.1: Características dos índices obtidos na espirometria de pacientes com obstrução das vias aéreas inferiores (O.V.A.I.)

Parâmetro	Local de comprometimento	O.V.A.I.
CVF (capacidade vital forçada)	Grandes e pequenas vias aéreas. Não é sensível e tampouco específico.	N ou ↓
VEF ₁ (volume expiratório forçado no 1º segundo)	Grandes e pequenas vias aéreas (brônquios interlobares e segmentares). Baixa sensibilidade.	↓
FEF ₂₅₋₇₅ (fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF)	Pequenas vias (13ª a 24ª geração de vias aéreas).	↓
VEF1/ CVF	Grandes e pequenas vias aéreas. Boa sensibilidade e especificidade.	↓
FEF75/CVF	Propriedades do fluxo aéreo a baixos volumes pulmonares. Boa sensibilidade e especificidade.	↓
VR (volume residual)	Quantidade de ar alçaponada ao final de uma expiração forçada.	↑

1.2 - Aerosolterapia e deposição de partículas no pulmão

Desde 1900 sabe-se que os simpaticomiméticos apresentam ação broncodilatadora. Entretanto, apesar de todo o avanço ocorrido no campo da medicina neste século, a terapêutica da crise aguda de broncoespasmo ainda baseia-se fundamentalmente na administração de simpaticomiméticos. Obviamente, hoje são utilizados derivados mais específicos e mais seguros, como o caso dos beta-adrenérgicos (PIVA et al, 1996a; PIVA et al, 1998c; RUBIN et al, 1990; SELIGMAN, 1994). No que se refere ao tratamento da crise aguda de asma, deve-se ressaltar que, tanto em pacientes adultos como em crianças, a utilização de broncodilatadores por via inalatória apresenta vantagens quando comparada com a administração sistêmica, quer seja por via oral ou parenteral (PIVA et al, 1996a; PIVA et al, 1998c; WARNER & NASPITZ, 1998; LEMANSKE, 1997; RUBIN et al, 1990; LEVY et al, 1998; SELIGMAN, 1994; BRAIN & VALBERG, 1979). Apesar destes reconhecidos benefícios da terapia inalatória, alguns estudos têm demonstrado ou estimado que apenas uma pequena fração do fármaco inalado atinge a via aérea inferior (SELIGMAN, 1994; BRAIN & VALBERG, 1979; BORGSTRÖM et al, 1992).

Entre os elementos que contribuem para uma pobre deposição de partículas nebulizadas nas vias aéreas inferiores, pode-se considerar: a diminuição de seu calibre, o baixo volume corrente gerado, as grandes diferenças de pressões geradas para vencer áreas obstruídas, a velocidade de deslocamento do fluxo gasoso, os tempos inspiratórios curtos e, finalmente, o fluxo aéreo turbulento (MACKLEM, 1998; SELIGMAN, 1994; BRAIN & VALBERG, 1979; BORGSTRÖM et al, 1992). Estas dificuldades na administração de broncodilatadores por via inalatória poderiam explicar a elevada morbidade observada, ainda, nos dias atuais, entre os pacientes com asma brônquica.

Dependendo de seu tamanho e atividade, um adulto normal inala entre 6.000 e 10.000 litros de ar diariamente. Juntamente com este ar, é inalada uma série de impurezas, com diâmetros que variam de $5 \times 10^{-4} \mu$ (p.ex.: vírus) a $5 \times 10^3 \mu$ (p.ex.: gotículas de chuva) (BRAIN & VALBERG, 1979). Em razão disto, o sistema respiratório deve apresentar um mecanismo eficaz que impeça que estas impurezas cheguem facilmente à superfície alveolar, onde poderiam causar sérios prejuízos. Grandes partículas, com diâmetros superiores a 10 ou 20μ , têm dificuldade em penetrar no trato respiratório inferior, pois são quase que totalmente retidas nas vias aéreas superiores. Uma grande parcela das diminutas partículas que estão dispersas no ar inalado entra e sai livremente dos pulmões. Uma pequena quantidade destas pequenas partículas se deposita no pulmão, sendo posteriormente eliminada. Conceitua-se como partícula retida aquela que, após depositar-se na superfície do trato respiratório, não consegue ser eliminada (LEEF & SCHUMACKER, 1996; BRAIN & VALBERG, 1979).

Estima-se que partículas com diâmetro inferior a $0,5\mu$ se depositam predominantemente no tecido pulmonar, não atuando, então, nas vias aéreas de médio e pequeno calibre. Considera-se como diâmetro ideal para uma partícula atingir a via aérea inferior como tendo entre 0,5 e 2μ . (BRAIN & VALBERG, 1979).

Para que uma partícula atinja as vias aéreas inferiores, o seu diâmetro médio não é a única variável; influem, também, as características do fluxo (velocidade e turbulência), o padrão respiratório, a situação anatômica da via aérea, a cooperação do paciente, a fonte geradora, a densidade da partícula e do gás que serve de veículo, a carga elétrica das partículas, entre outros (PHELAN et al, 1982; MACKLEM, 1998; SELIGMAN, 1994; BRAIN & VALBERG, 1979; BORGSTRÖM et al, 1992).

No que se refere à via aérea, sabe-se que quanto mais intensa for a obstrução, menor será a deposição de fármacos inalados neste local e, conseqüentemente,

mais rebelde à terapêutica torna-se a crise. Nestas situações, o diminuto volume corrente associado ao fluxo turbulento dificulta a distribuição destes fármacos no interior dos brônquios (SELIGMAN, 1994; BRAIN & VALBERG, 1979; BORGSTRÖM et al, 1992; PIVA et al, 1996a; PIVA et al, 1998c).

Fok e colaboradores documentaram de forma muito clara este baixo aproveitamento, quando compararam a deposição de salbutamol marcado com pertecnetato de tecnécio ($^{99m}\text{TcO}_4$) nas vias aéreas inferiores de crianças pequenas, administrado através de nebulizador ou por sistema de medicação pressurizada (MDI ou “bombinha”). Foram estudadas 23 crianças com displasia broncopulmonar, com peso médio de nascimento em torno de um quilograma, e idade pós-natal média de 86 dias. Dez crianças encontravam-se em ventilação mecânica, e outras 13 recebiam oxigenioterapia de forma não invasiva. De maneira aleatória, foi administrado, em dois momentos diferentes, salbutamol marcado com substância radioativa, por nebulização (com máscara facial ou através dos circuitos do respirador) e salbutamol pressurizado (MDI ou “bombinha”), administrado com espaçador facial ou no circuito do respirador. Não foi encontrada diferença significativa em relação à forma de administrar o salbutamol, quer seja por nebulização ou pressurizado (MDI). Da mesma forma, o fato de estar ou não em ventilação mecânica não influenciou na quantidade de fármaco depositado nas vias aéreas inferiores. O dado mais impressionante desta pesquisa, a exemplo de outras semelhantes, é que a deposição de radiofármaco nas vias aéreas inferiores em ambos os grupos oscilou entre 1,5% a 3% do total administrado (FOK et al, 1996).

1.2.1 - Formas de estimar a deposição de partículas nos pulmões

Para realizar uma avaliação adequada, é fundamental que se conheça a diferença entre deposição (quantidade de aerossol presente na via aérea em determinado

momento) e retenção (quantidade de partículas que ainda restam na superfície pulmonar após a eliminação e depuração - *clearance*). O objetivo da maioria dos estudos é mensurar a deposição de partículas no pulmão. Assim, a análise deve ser imediata à administração, para evitar o início do *clearance*, pois, a partir daí, estaríamos mensurando a retenção (BRAIN & VALBERG, 1979).

Em estudos envolvendo animais é possível realizar a medida de forma direta, através de análise *pos mortem*, quando pode-se calcular a quantidade depositada de fármaco por superfície de tecido pulmonar. Por outro lado, no caso de seres humanos, prefere-se mensurar a deposição de fármacos através de métodos não invasivos. Para tal fim, são utilizadas substâncias com propriedades radioativas, fluorescentes, radiopacas ou magnéticas. Entre estas técnicas, a que mais se desenvolveu foi a que utiliza a inalação de substância radioativa. Com este objetivo foram desenvolvidas uma série de radioisótopos com vários espectros de energia, tipo de radiação (alfa, beta, gama, positrons e neutrons), meias vidas e doses (BRAIN & VALBERG, 1979; O'BRDOVICH & COATES, 1984).

Aerosol ou aerossol é a dispersão de um líquido em partículas finíssimas, em meio gasoso. Gotas de aerossóis incorporando um marcador radioativo tem sido utilizadas experimentalmente e em estudos clínicos dos pulmões. Os radioaerossóis têm sido empregados (1) para avaliar a distribuição regional da ventilação, com aplicação no diagnóstico da embolia pulmonar em estudos ventilo-perfusionais, (2) para a investigar a atividade mucociliar e (3) para determinação da permeabilidade alvéolo-capilar pulmonar (PIRCHER et al, 1965; PIRCHER et al, 1971; TAPLIM & POE, 1965; WAGNER, 1976).

A distribuição dos aerossóis dentro do pulmão está relacionada à ventilação e à permeabilidade das vias aéreas. Os dispositivos mais usados geram gotas de aerossóis de 0,5 a 5 μ , que são distribuídas muito irregularmente dentro dos pulmões. A difusão dos aerossóis dentro dos pulmões é também muito limitada, resultando em

distribuição por sedimentação gravitacional sobre a mucosa brônquica e alvéolos. Há deposição aumentada nas vias aéreas centrais, com menos de 1% da quantidade liberada atingindo a profundidade do tecido pulmonar. Uma vez depositado por inalação o radioaerossol é depurado e transferido do pulmão, por transporte, através das membranas alvéolo-capilares (PIRCHER et al, 1965; PIRCHER et al, 1971; LINE, 1995; NOREMBERG & HLADIK III, 1996).

Tabela 1.2: Vantagens e desvantagens do uso do radioaerossol ^{99m}Tc -DTPA na cintilografia ventilatória pulmonar (LINE, 1995; ALDERSON, 1984; NOREMBERG, 1996)

Vantagens	Desvantagens
➤ Boa energia de fóton / abundância	➤ Mesma energia de fótons do agente de perfusão pulmonar (^{99m}Tc -MM) - diagnóstico de embolia pulmonar
➤ Boa penetração tecidual	➤ Não permite estudos de <i>wash out</i>
➤ Baixo custo	➤ Requer nebulizadores especiais
➤ Disponibilidade	➤ Produz gotículas (partículas grandes) com menor penetração periférica
➤ Útil para avaliar o transporte alvéolo-capilar	➤ Grande Quantidade da dose depositada nas vias aéreas centrais
➤ Não requer câmara de pressão negativa	➤ Pouca utilidade em doenças obstrutivas

O aerossol de Dietilenotriaminopentacetato marcado com Tecnécio-99m (^{99m}Tc -DTPA) é o radioaerossol mais utilizado em estudos deste tipo. O ^{99m}Tc DTPA inicialmente deposita-se nos pulmões por sedimentação gravitacional, sendo clareado por difusão através das membranas alvéolo-capilares. O tempo médio de depuração - $T_{1/2}$ biológico - em um indivíduo normal situa-se em torno de 53 minutos. Seguindo a

transferência do pulmão para a corrente circulatória, o DTPA é removido do sangue primariamente por filtração glomerular e é eliminado pela urina. A meia vida física - $t_{1/2}$ físico - do Tecnécio-99m é de 6,01 horas (LINE, 1995; NOREMBERG & HLADIK III, 1996). As principais vantagens e limitações no uso do radioaerossol ^{99m}Tc -DTPA estão apresentados na Tabela 1. 2.

O estudo da ventilação em crianças utilizando partículas marcadas com Tecnécio (^{99m}Tc) tem sido escassamente descrito na literatura. Porém, este tipo de estudo tem-se mostrado seguro, prático, confiável e econômico; sendo por isso preferido em relação a outras técnicas, como o Xenônio e Krypton (O'BRDOVICH & COATES, 1984; GAINEY, 1994).

O parâmetro preponderante que deve ser considerado, além das propriedades físicas dos vários radiofármacos, é o tamanho da partícula e o seu destino biológico. O volume de distribuição das gotículas e partículas usadas na ventilação pulmonar é um determinante primário de seu comportamento e localização dentro do pulmão.

Estudos de ventilação com radioaerossol requerem partículas com diâmetro médio em torno de 2μ . Aerossóis convencionais, tais como o ^{99m}Tc -DTPA, algumas vezes, são administrados por nebulizadores que produzem gotículas cujo diâmetro médio está entre $0,5$ e 4μ , com tendência a valores médios superiores a 2μ (LINE, 1995; NOREMBERG & HLADIK III, 1996). Partículas maiores que 2μ promovem um aumento de deposição nas vias aéreas centrais e um pobre quociente periferia pulmonar / vias aéreas centrais, principalmente em pacientes com patologias respiratórias do tipo obstrutiva, nos quais haverá maior deposição das doses administradas na traquéia e brônquios principais (GAINEY, 1994).

Modificações em sistemas geradores de aerossóis, tais como a adição de câmaras de expansão e modificadores (redutores) de fluxos, que permitem a sedimentação de partículas maiores, têm conduzido à produção de partículas menores, com volume médio menor que 1μ , associado à perda da radiatividade disponível para administração e detecção. Habitualmente, menos de 5% de atividade do nebulizador é liberada para os pulmões (LINE, 1995; NOREMBERG & HLADIK III, 1996; GAINEY, 1994; ALDERSON et al, 1984; HAYRES et al, 1979).

A obtenção de imagens da ventilação pulmonar por radioaerossol, requer que o sistema de administração seja carregado com 30-50 mCi de Tecnécio-99m, presumindo-se uma eficiência de liberação de 5%, e uma taxa de liberação de 0,1 mCi / mm. Esta dose pode ser administrada por nebulização ao paciente em 5 a 10 minutos (LINE, 1995).

Para realização da cintilografia ventilatória pulmonar, a substância radioativa (radiofármaco) é convertida em um aerossol utilizando o ar comprimido ou oxigênio como veículo da nebulização, com um fluxo de 8-10 l/min. O paciente deve ser instruído a respirar normalmente, com frequência respiratória e volumes correntes normais para a idade (ALDERSON et al, 1984; HAYRES et al, 1979).

Para exames de imagens, a quantidade de radioaerossol acumulada nos pulmões durante a administração é monitorizada pela gamacâmara, sendo o procedimento finalizado quando a quantidade de radioatividade depositada nos pulmões for suficiente para se obter 300.000 contagens. Em pacientes pediátricos, esta dosagem inicial pode ser reduzida (ALDERSON et al, 1984; HAYRES et al, 1979).

A radiação absorvida após um estudo cintilográfico com gama câmara para avaliação de deposição de partículas no pulmão é estimada como sendo inferior a obtida após uma radiografia comum de tórax (O'BRODOVICH & COATES, 1984).

1.2.2 - Alternativas à inaloterapia

Partindo do pressuposto que uma pequena parcela do broncodilatador administrado por nebulização atingia as vias aéreas inferiores de crianças com crise de asma aguda, alguns autores, no final da década de 80, propuseram o uso de doses mais generosas de beta-adrenérgicos. Ao aumentar a dose de salbutamol em cada nebulização de 50 para 150 µg/kg (até um máximo de 0,500 mg), demonstraram melhora significativa na função pulmonar e redução do tempo de internação, sem observar aumento de seus parâmetros (SCHUH, 1989). A partir destes achados, esta prática foi prontamente incorporada à rotina diária de atendimento, mantendo-se até os dias atuais (KURTH & GOODWIN, 1993; PIVA et al, 1996a; PIVA et al, 1998c; WARNER & NASPITZ, 1998; LEMANSKE & BUSSE, 1997; LEVY et al, 1998; RUBIN et al, 1990).

Posteriormente, no início dos anos 90, ainda tentando compensar o baixo aproveitamento da administração de beta-adrenérgicos via nebulização, alguns autores demonstraram melhores resultados quando eram reduzidos os intervalos entre as nebulizações, no atendimento de crianças com crises de asma aguda. Com esta nova prática, propunham até 3 nebulizações em cada hora, por um período de 1 a 2 horas; ou então, administração da dose total, de forma contínua durante este período (PAPO et al, 1993). Em função de sua eficácia e segurança, esta prática foi rapidamente incorporada no atendimento de rotina de crianças com crise de asma aguda grave (KURTH & GOODWIN, 1993; PIVA et al, 1996a; PIVA et al, 1998c; WARNER & NASPITZ, 1998; LEMANSKE & BUSSE, 1997; LEVY et al, 1998; SELIGMAN, 1994).

A despeito destas modificações terapêuticas e dos avanços no conhecimento das crises de asma, tem-se observado, nos últimos anos, um aumento no número de admissões e readmissões de crianças com crises graves de broncoespasmo (LEMANSKE & BUSSE, 1997; TO et al, 1996). Frente a estes resultados, tornou-se cada

vez mais evidente a necessidade de que se melhorasse a oferta de beta-adrenérgicos a estes pacientes com crise grave de broncoespasmo. Assim, atendendo a este objetivo, vários autores têm demonstrado que a infusão endovenosa de beta-adrenérgicos, apesar de seu maior potencial tóxico, apresenta evidentes benefícios, como diminuição do tempo de internação, redução da necessidade de ventilação mecânica ou admissão em UTI, diminuição do número de nebulizações e do tempo de oxigenioterapia (SANTANA, 1995; BROWNE et al, 1997; CROMPTON, 1990; PIVA et al 1996b; O'CONNELL & IBER, 1990; MAGUIRE et al, 1991; FUSIGANG et al, 1989; TVESKOV et al, 1994; STEPHANOPOULUS et al, 1998; PIVA et al, 1998a).

O emprego de outras medicações com efeito broncodilatador no tratamento de crises agudas e rebeldes de broncoespasmo ainda é um campo aberto para investigações. Até este momento, já foram utilizados nestas situações, sem obter resultados convincentes, infusão endovenosa de sulfato de magnésio, uso de ketamina intravenosa, nebulizações freqüentes com brometo de ipatrópio, nebulizações com furosemide, entre outras (PIVA et al, 1996a; LEVY et al, 1998; QURESHI et al, 1998; CIARALLO et al, 1996; NEHADA et al, 1996).

Para compensar o baixo aproveitamento dos beta-adrenérgicos administrados por nebulização em crianças com crise de broncoespasmo, o enfoque mais estudado pelos diversos investigadores tem sido modificar a utilização do medicamento, através do aumento da dose administrada, da diminuição dos intervalos entre as nebulizações ou, ainda, alterando a via de administração. Dentro desta análise, poderíamos nos questionar por que não atuar no veículo da nebulização? Teríamos, neste momento, uma resposta para a seguinte questão: nesta situação, utilizando como veículo da nebulização, um gás com uma densidade menor que a do ar e do Oxigênio, não poderíamos

vencer este fluxo turbulento das vias aéreas e liberar quantidades maiores de beta-adrenérgicos nos brônquios destes pacientes?

1.3 - HELIOX

O gás Hélio foi isolado do ar atmosférico há pouco mais de um século, por Ramsay, em 1895. Quatro décadas após, Barach publicou os primeiros artigos científicos propondo a sua utilização em processos obstrutivos respiratórios que comprometessem laringe, traquéia ou brônquios (BARACH, 1935; BARACH 1936). Posteriormente, especialmente durante a segunda metade deste século, foram descritos outras aplicações e utilizações do gás Hélio, tais como na prevenção da embolia gasosa em mergulhadores que emergem de grandes profundezas (BRUBAKK et al, 1986), e no tratamento adjunto da síndrome de compressão medular que ocorre em mergulhadores submetidos a grandes pressões (VAERNES et al, 1988).

Tabela 1. 3: Comparação entre os pesos moleculares e as densidades relativas dos gases

Gases	Peso molecular	Densidade relativa
Ar	-----	1
Nitrogênio (N ₂)	28,02	0,967
Oxigênio (O ₂)	32,00	1,105
Hélio (He)	4,00	0,138

O Hélio é um gás inerte, sem toxicidade conhecida, com uma densidade gasosa relativa muito menor que a do ar e oxigênio e, por isso mesmo, apresenta um fluxo muito menos turbulento e mais laminar que estes gases (TOBIAS, 1997; GLUCK et al, 1990). Estima-se que a densidade do Hélio seja um sétimo da densidade da mistura do

Nitrogênio e do Oxigênio (Tabela 1.3). A vantagem desta baixa densidade é favorecer um fluxo mais laminar através de vias aéreas obstruídas, reduzindo a probabilidade de ocorrer fluxo turbulento, neutralizando, desta forma, o efeito do aumento da resistência (HOUCK et al, 1990; CURTIS et al, 1986). Em decorrências dessas propriedades, é que a mistura de Hélio e Oxigênio (Heliox) foi inicialmente utilizada no tratamento de pacientes com quadros obstrutivos das vias aéreas superiores (HOUCK et al, 1990; CURTIS et al, 1986; PASHAYAN et al, 1988; SKRINKAS et al, 1983; RUSSEL et al, 1991).

Alguns estudos envolvendo o Heliox demonstraram que a diminuição da turbulência e da resistência apresentam uma relação linear com a sua concentração, obtendo-se o efeito máximo quando utilizou-se uma proporção de 80%: 20% de Hélio e Oxigênio (HOUCK et al, 1990).

Esta propriedade do Heliox para vencer resistência e obstáculos é definida pelo coeficiente de Reynolds ($Re = \rho Vd / \mu$). Neste cálculo, estão envolvidos a densidade do gás (ρ), o diâmetro do tubo (d), a velocidade (V) e a viscosidade do gás (μ). De acordo com esta equação, a proporção entre a cinética e a viscosidade é que indicará se o fluxo será laminar ou turbulento. Observa-se fluxo turbulento quando o resultado da equação apresentar valores superiores a 2.000. Assim, à medida que aumenta-se a mistura de Oxigênio com Hélio, diminui esta propriedade e aumenta o coeficiente de Reynolds. Desta forma, quando utiliza-se Heliox, o fluxo será laminar quando a proporção de Hélio e Oxigênio oscilar entre 80:20 a 70:30 (SWIDA et al, 1985; ELLEAU et al, 1993; ANDERSON et al, 1993).

Durante estes 60 anos de sua utilização clínica, sucederam-se vários relatos que comprovam a eficácia do Heliox em uma série de problemas respiratórios, tais como obstrução grave das vias aéreas superiores secundária a tumores ou a processos agudos (TOBIAS, 1997; HOUCK et al, 1990; HESSAN et al, 1988; PASHAYAN et al,

1988; SKRINKAS et al, 1983;), crises graves de broncoespasmo em pacientes adultos e pediátricos (TOBIAS, 1997; ANDERSON et al, 1993; MANTHOUS et al, 1995; KASS & CASTRIOTA, 1995), doença de membrana hialina do recém-nascido (ELLEAU et al, 1993), displasia broncopulmonar (WOLFSON et al, 1984) e na ventilação mecânica, tanto em patologias obstrutivas como naquelas com baixa complacência (GLUCK et al, 1990; ELLEAU et al, 1993; AUSTAN, 1998; CROSS et al, 1988). Nestes estudos, a resposta ao Heliox foi documentada, geralmente através de parâmetros clínicos, tais como diminuição da disfunção respiratória ou do estridor em pacientes com obstrução respiratória alta, melhora no fluxo expiratório ou no pulso paradoxal em pacientes com asma aguda grave, e, nos pacientes em ventilação mecânica, através da diminuição das pressões de pico inspiratório e melhora na ventilação. Em um número reduzido de casos, pôde-se comprovar esta melhora através de parâmetros objetivos, tais como as pressões parciais de oxigênio e dióxido de carbono arterial em gasometrias arteriais seriadas (MANTHOUS et al, 1995; KUDUKIS et al, 1997; CARTER et al, 1996).

Um outro aspecto que deve ser mencionado, no que se refere ao uso de Heliox nas doenças obstrutivas, é que os resultados obtidos nos diferentes estudos nem sempre são concordantes. Alguns pesquisadores não conseguiram reproduzir os achados benéficos descritos ou publicados por outros grupos, apesar de tentarem utilizar a mesma técnica (MANTHOUS et al, 1995; KUDUKIS et al, 1997; CARTER et al, 1996). Neste sentido, cabe comentar os achados dos trabalhos de Kudukis, Manthous e Carter, que pretendiam demonstrar os benefícios da inalação de Heliox em pacientes admitidos por crise grave de Asma. Enquanto Carter não conseguiu demonstrar os benefícios da inalação de Heliox, através da espirometria; Kudukis e Manthous tiveram êxito na comprovação deste efeitos benéficos utilizando metodologia semelhante.

A falta de comprovação dos possíveis efeitos benéficos do Heliox nestes estudos não podem ser aceitos de forma definitiva ou generalizados, pois, em uma análise mais minuciosa, detectam-se vários erros que influenciam diretamente nos resultados, tais como: falta de cuidado em relação à completa vedação da máscara de inalação; falta na padronização do estudo, com a utilização de diferentes fluxos de Heliox; ausência de dados no que se refere ao padrão de cooperação dos pacientes, entre outros.

Apesar de haver um razoável número de relatos envolvendo a segurança e eficácia do Heliox no tratamento de pacientes com quadros respiratórios obstrutivos, a sua indicação de uma forma mais abrangente aguarda ainda a realização de estudos mais minuciosos que referendem ou refutem definitivamente estas propriedades. Mesmo levando-se em consideração esta falta de comprovação científica definitiva, parece haver, na maioria das publicações a respeito, indícios suficientes para que se pressuponha que a mistura de Hélio e Oxigênio traria benefícios no atendimento de pacientes com doenças obstrutivas de vias aéreas inferiores. Entre estes benefícios, poderíamos citar que o Heliox promoveria um fluxo menos turbulento, facilitando a ventilação e oxigenação de áreas parcialmente obstruídas. Dentro deste mesmo raciocínio, poderíamos ainda supor que crianças com crise de broncoespasmo obteriam uma melhor distribuição e liberação dos broncodilatadores nas vias aéreas inferiores, caso utilizassem o Heliox como veículo para nebulização, ao invés de Oxigênio ou ar comprimido.

Partindo-se desta premissa, neste momento, seria oportuno documentar e comparar de forma clara, através do estudo da ventilação pulmonar por cintilografia, a distribuição e deposição de partículas radioativas utilizando como veículo o Heliox a 80% ou Oxigênio, em pulmões de pacientes com doença pulmonar obstrutiva. Com estas medidas teríamos dados objetivos que poderiam embasar ou refutar o possível benefício do

uso de Heliox com veículo de nebulização no tratamento de doenças obstrutivas de vias aéreas inferiores.

2- Objetivos

2.1.- Objetivo Geral

Estudar o Heliox como veículo de nebulização do radioaerossol ^{99m}Tc -DTPA na cintilografia pulmonar ventilatória de crianças e adolescentes com diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica.

2.1.1.- Objetivos Específicos

1. Determinar o padrão de penetração e distribuição do radioaerossol ^{99m}Tc DTPA, através do estudo da ventilação pulmonar por cintilografia, em crianças e adolescentes com doença pulmonar obstrutiva crônica, tendo como veículos o Heliox e o Oxigênio.

2. Estabelecer uma relação entre a deposição do radioaerossol na cintilografia pulmonar ventilatória e os achados da espirometria em crianças e adolescentes com doença pulmonar obstrutiva crônica, quando se utiliza o Heliox e o Oxigênio como veículo das partículas do ^{99m}Tc DTPA.

3. Determinar o diâmetro médio das partículas de radioaerossol ^{99m}Tc DTPA gerados quando se utiliza como veículo da nebulização na cintilografia pulmonar ventilatória dois diferentes gases: o Heliox e o Oxigênio.

2.2.- HIPÓTESE DE TRABALHO

A hipótese a ser testada é a de que o Heliox, quando utilizado como veículo do radioaerossol ^{99m}TC -DTPA na cintilografia pulmonar ventilatória, propicia uma melhor penetração e distribuição do radioaerossol nos campos pulmonares de crianças e adolescentes com doença pulmonar obstrutiva, do que a obtida com o veículo padronizado (Oxigênio).

3- Material e Métodos

3.1 - Delineamento:

Trata-se de um ensaio clínico transversal, controlado, randomizado, realizado nos Serviços de Medicina Nuclear e de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no período de março de 1996 a setembro de 1998. Esta pesquisa foi aprovada pelas Comissões Científicas e de Ética do HCPA, tendo, como condição indispensável para a inclusão dos pacientes no estudo, que um dos pais ou responsáveis firmasse o termo de consentimento pós-informado (Anexo 1).

A população em estudo foi constituída por uma amostra consecutiva de crianças e adolescentes (5 a 18 anos), com diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica de diversas etiologias, em acompanhamento pela equipe de Pneumologia Pediátrica do Serviço de Pediatria do HCPA, que necessitassem realizar estudo cintilográfico da ventilação pulmonar durante o período de março de 1996 a setembro de 1998.

Concomitante ao estudo cintilográfico, estes pacientes foram submetidos ao teste de função pulmonar (espirometria), no sentido de confirmar e quantificar o grau de obstrução das vias aéreas inferiores.

Os indivíduos foram distribuídos em dois grupos, de acordo com o veículo utilizado para realizar a cintilografia ventilatória: Heliox (Hélio 80% e Oxigênio 20%), ou Oxigênio. Esta alocação foi realizada previamente de forma aleatória, através de sorteio, de maneira que ao final do estudo houvesse o mesmo número de indivíduos em cada grupo. Todos os pacientes, independentemente do veículo utilizado, realizaram a cintilografia pulmonar com o radioaerosol ^{99m}Tc -DTPA (Dietilenotriaminopentacetato marcado com Tecnécio 99m).

3.2 - Seleção da Amostra

A população em estudo foi constituída por crianças e adolescentes com diagnóstico clínico de doença pulmonar obstrutiva crônica, em acompanhamento pela Unidade de Pneumologia Pediátrica do Serviço de Pediatria do HCPA, internadas na instituição ou atendidas em ambulatório, que necessitassem realizar estudo cintilográfico da ventilação pulmonar, durante o período de março de 1996 a setembro de 1998.

3.2.1 - Critérios de Inclusão

Para fazer parte do estudo, deveriam ser atendidos todos os seguintes critérios de elegibilidade:

- (a) Idade: crianças e adolescentes entre 5 e 18 anos.
 - (b) Diagnóstico: ser paciente em acompanhamento pela Unidade de Pneumologia Pediátrica e apresentar doença respiratória obstrutiva crônica, das mais diversas etiologias (asma, fibrose cística, displasia broncopulmonar, bronquiolite obliterante), caracterizada por apresentar sintomas respiratórios persistentes, a despeito da medicação utilizada diariamente para controle de sua doença (broncodilatadores, corticóides inalados, antibióticos e/ou enzimas pancreáticas).
 - (c) Intervenções: pacientes com indicação de realizar estudo da ventilação pulmonar no serviço de medicina nuclear do HCPA e com capacidade de realizar a espirometria.
 - (d) Termos de Consentimento: eram fornecidas verbalmente aos pais e/ou responsáveis e aos pacientes, todas as informações referentes aos benefícios, riscos, cuidados e dúvidas relacionados aos exames (cintilografia e espirometria), assim como em relação ao uso da mistura Heliox. Para incluir o paciente na pesquisa, um dos responsáveis deveria firmar o termo de consentimento pós- informado (Anexo 1);
-

3.2.2 - Critérios de Exclusão

Mesmo que atendessem a todos os critérios de elegibilidade, deveriam ser excluídos do estudo os dados dos indivíduos nas seguintes situações:

(a) Pacientes que não conseguissem completar ou realizar adequadamente os exames (espirometria e/ou cintilografia).

(b) Pacientes apresentando comprometimento neuropsicomotor que impedisse o entendimento e/ou a cooperação para a realização adequada dos exames.

(c) Dispnéia grave, indicando a necessidade de admissão hospitalar ou intervenção terapêutica imediata.

(d) Pacientes gestantes.

(e) Exames que não atendessem ao padrão mínimo de qualidade exigidos pelos serviços de Medicina Nuclear (cintilografia) e de Pneumologia (espirometria).

(f) Aqueles que não concordassem em participar do estudo ou que os pais/ responsáveis se recusassem a firmar documento de consentimento pós-informado.

3.3 - Medidas e instrumentos

Todas as crianças e adolescentes elegíveis para a pesquisa eram encaminhadas pelos médicos da Unidade de Pneumologia Pediátrica ao serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, acompanhados de ficha de encaminhamento e solicitação de inclusão no estudo. Neste encaminhamento constava o nome, número do registro, sexo, idade e diagnósticos.

No serviço de Pneumologia do HCPA eram tomadas providências no sentido de que os exames de função pulmonar (espirometria) e de medicina nuclear (cintilografia) fossem realizados no mesmo dia. Neste momento, era preenchida uma ficha

de identificação onde constavam nome, registro, diagnóstico(s), idade, sexo, altura, peso e superfície corporal. Os dados de peso e altura foram obtidos por mensuração direta, realizado por funcionário do serviço com prática e especificamente treinado nesta tarefa. A superfície corpórea é fornecida diretamente pelo aparelho de espirometria, tendo por base peso e altura.

Para efeito de classificação nutricional, todos os indivíduos participantes do estudo foram avaliados através da curva NCHS (*National Center for Health Statistics*) (NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS, 1979). Foram considerados como pacientes com risco de desnutrição, aqueles indivíduos que apresentassem, concomitantemente, valores de peso e altura iguais ou inferiores ao percentil 10 desta curva (NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS, 1979; LITT & VAUGHAN III, 1992).

3.3.1.- Espirometria

Por ocasião da marcação dos exames, os pacientes foram orientados a não utilizar broncodilatadores nas 6 horas prévias a realização do estudo. A espirometria obedeceu a técnica padronizada, sendo realizada por apenas um dos três técnicos do Serviço de Pneumologia do HCPA (JC, GSD ou BP). O aparelho utilizado foi o Masterscreen Jaeger, espirômetro eletrônico com sensor de fluxo de pressão diferencial (pneumotacômetro). Valores medidos: curvas fluxo-volume expiratória e inspiratória, valores espirométricos da relação volume-tempo e ventilação voluntária máxima. Parâmetros individuais: capacidade vital lenta e forçada, volume expiratório forçado em 0,5, 1 e 3 segundos, fluxos máximos entre 25 e 75% da capacidade vital forçada, fluxos instantâneos máximos: pico de fluxo expiratório, fluxos máximos a 25, 50 e 75% da capacidade vital forçada expiratória e fluxo máximo a 50% da capacidade vital

inspiratória. O estudo da função pulmonar foi realizado em duas etapas, antes e após o uso de broncodilatadores.

As medidas e índices escolhidas como parâmetros de avaliação foram: Capacidade Vital Forçada (CVF), Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF_1), Fluxos Máximos a 75% da Capacidade Vital ajustados à capacidade Vital Forçada (FEF_{75}/CVF) e Coeficiente Expiratório Forçado no primeiro segundo (CEF_1). Os resultados foram interpretados e expressos em percentagens da normalidade, tomando por base os valores tidos com normais para a idade, sexo e altura (PHELAN, 1982; AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1987; MENNA BARRETO, 1998; MALLOZI & ROZOV, 1998).

Para efeitos deste estudo, definimos como pacientes com obstrução ao fluxo aéreo, aqueles que apresentassem na espirometria um CEF_1 inferior a 0,75, e um FEF_{75}/CVF menor que 0,25. Atualmente, estes dois parâmetros são considerados como os índices mais sensíveis para demonstrar a existência de obstrução de vias aéreas inferiores (MENNA BARRETO, 1998; KLEIN et al, 1995; KNUDSON et al, 1976).

3.3.2 - Cintilografia

A técnica utilizada neste estudo é a mesma descrita por Hayres (HAYRES, 1979), e empregada rotineiramente pelo Serviço de Medicina Nuclear do HCPA (DALCIN, 1996).

Preparo do radiofármaco: o complexo $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ é preparado através da adição de $^{99m}\text{Tc-pertecnetato}$ ($^{99m}\text{Tc-O}_4^-$) a uma preparação liofilizada produzida comercialmente contendo DTPA (DTPATEC-S, SORIN BIOMÉDICA S.p.A, Itália). O $^{99m}\text{Tc-O}_4^-$ é obtido através do IPEN-TEC Gerador de ^{99m}Tc (Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, SP, Brasil).

Ao frasco contendo DTPATEC-S são acrescentados 2,5 ml de solução fisiológica a 0,9%. Dessa diluição, retira-se um volume de 1,25 ml, ao qual é adicionado uma dose de 740 MBq de $^{99m}\text{Tc-O}_4^-$. A esta mistura é acrescentada solução fisiológica a 0,9%, até atingir o volume de 5 ml, constituindo a solução a ser nebulizada.

Para minimizar a dissociação do complexo $^{99m}\text{Tc-DTPA}$, o radiofármaco deve ser preparado dentro de 60 minutos antes de sua utilização. Este processo é submetido rotineiramente ao controle de qualidade, através de cromatofolhas de alumínio e espectômetro (Contador Gamma de Pojo para RIA/IRMA, MODELO mn 2000 EIP - Injetron Eletronica, Buenos Aires, Argentina), na qual esta ligação de $^{99m}\text{Tc-O}_4^-$ ao DTPA, na preparação resultante, deve ser superior a 98%.

Administração do radiofármaco: o radioaerossol $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ é administrado através de um aparelho portátil específico para inalação pulmonar de aerossóis radioativos (Aerogama^R, Medical, Porto Alegre, RS, Brasil), conforme pode ser observado na Figura 3.1. Este sistema de nebulização em uso no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, utiliza como veículo o oxigênio, com fluxos de 9, 11 e 15 l/min, e apresenta partículas de aerossol de $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ com diâmetro médio de 0,88 μ , com desvio padrão de 0,96 μ (DALCIN, 1996). Em nosso estudo, os fluxos utilizados tanto para o Oxigênio como para o Heliox serão de 10 litros por minuto.

O sistema é composto de dois módulos básicos, o módulo inspiratório e o módulo expiratório, que estão separados por uma divisória de chumbo na parte interna da aerogama (Figura 3.1):

a) Módulo Inspiratório: deve estar conectado a uma fonte de gás (Oxigênio ou Heliox - Hélio 80% e Oxigênio 20%), que é liberado a um fluxo de 10 litros por minuto, através de um circuito plástico de 2 metros de comprimento, até atingir a Aerogama. Neste local, o fluxo gasoso passa através do nebulizador que contém 5 ml de

radioaerossol e, a seguir, conecta-se com a uma câmara de decantação. A partir desta câmara, o fluxo gasoso, saturado de partículas de radioaerossol, desloca-se através de uma mangueira plástica de ± 1 metro de comprimento, até atingir a máscara facial de silicone. Esta máscara facial deve ser dotada de válvula unidirecional e estar firmemente adaptada à face do paciente. Estes cuidados visam a evitar a perda de radiofármaco para o meio ambiente e a entrada de ar ambiente neste compartimento, que acaba diluindo a mistura gasosa.

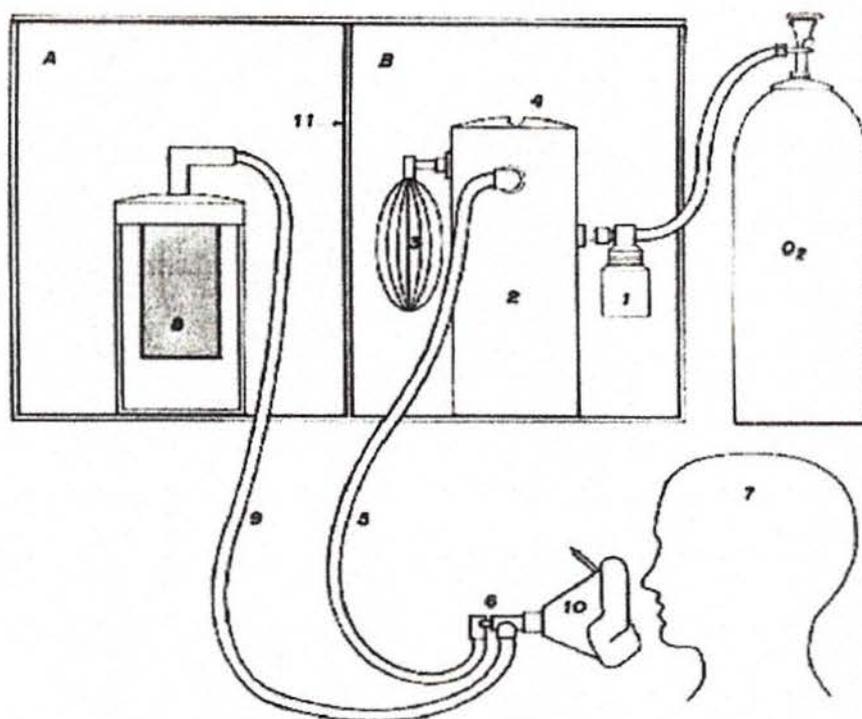


Figura 3.1: Estrutura básica do sistema gerador de aerossol

(A) módulo expiratório; (B) módulo; (1) nebulizador; (2) câmara de decantação; (3) câmara de complacência; (4) válvula unidirecional; (5) mangueira de conexão inspiratória; (6) válvula unidirecional; (7) paciente; (8) filtro; (9) mangueira de conexão expiratória; (10) máscara de adaptação oronasal; (11) blindagem de chumbo

b) Módulo expiratório: durante a expiração, o paciente exala para o interior da máscara, que está conectada a uma mangueira plástica de ± 1 metro de comprimento, por onde fluirá o gás, até atingir o filtro no interior da Aerogama.

De acordo com a randomização realizada previamente, os pacientes foram alocados para realizar o estudo, utilizando como veículo o Oxigênio ou o Heliox (80:20), os quais eram liberados para o sistema através de um fluxo de 10 litros por minuto.

Os pacientes devem realizar o exame na posição sentada, que tem uma duração em torno de 10 minutos. Durante o exame, o paciente deve manter a máscara facial totalmente vedada ao exterior, e realizar movimentos ins e expiratórios normais (sem esforço), sendo supervisionados todo tempo pelo médico responsável pelo exame, o qual faz as devidas correções para eventuais erros de técnica.

Antes de iniciar o exame, todas as crianças e adolescentes incluídas neste trabalho foram submetidas a um treinamento, pelo mesmo instrutor, onde, além de instrução em relação à técnica, foi lhes oportunizado um tempo para familiarizar-se com a máscara, para, posteriormente, ser liberado o fluxo gasoso.

Leitura do exame: imediatamente após o término da nebulização, os pacientes foram encaminhados à sala de exames, com a finalidade de adquirir imagens e realizar contagens seqüenciais da radioatividade de tórax, através de uma gama-câmara de cintilação tipo Anger, modelo MB 9200 (Gamma Müvek, Budapest, Hungria), equipada com um colimador de baixa energia. Os pacientes foram posicionados em decúbito ventral, com o colimador a 1,5 cm de distância do indivíduo. Desta forma, é possível visualizar, registrar e quantificar a distribuição do radioaerossol em ambos campos pulmonares.

A contagem de radioatividade torácica é realizada em intervalos de 10 segundos, durante um tempo total de 15 minutos, resultando em uma contagem total de

noventa exposições. A leitura da quantidade de radioatividade absorvida por cada campo pulmonar é realizada de forma cumulativa. Assim, a cada intervalo de dez segundo é realizada uma nova leitura, sendo estes dados armazenados progressivamente. Em consequência destas características do aparelho, deve-se ter em mente que o tempo transcorrido (em segundos) para atingir a contagem máxima de radioatividade de cada pulmão será sempre expresso como um múltiplo de dez.

Ao final do estudo (após 15 minutos de leitura), é possível expressar, em contagens, a quantidade máxima de radioatividade acumulada no pulmão direito (R_{maxD}), no pulmão esquerdo (R_{maxE}), e a média de ambos campos pulmonares (R_{maxMd}). Estes dados podem ser apresentados de forma numérica (contagem por tempo transcorrido) ou, também, através de uma curva de aquisição de radioaerossol para cada pulmão, com variáveis graus de inclinação ($30^\circ - 60^\circ$), de acordo com a velocidade de aquisição de radioatividade nos campos pulmonares. A velocidade em adquirir radioatividade tem relação com a resistência nas vias aéreas inferiores. Esta curva, ao final de um período variável (8-15 min), atinge o pico máximo de concentração cumulativa, seguida de um platô, a partir de onde não observa-se aumento da concentração de radioaerossol nos campos pulmonares com o passar do tempo (Figura 3.2).

No sentido de evitar amostras muito dispersas e uniformizar a qualidade de informações obtidas no estudo cintilográfico, foi considerado como condição mínima para inclusão neste estudo, que a média de aquisição de radioaerossol em ambos pulmões seja igual ou superior a dois desvios padrões da média obtida por todos os pacientes avaliados. Para calcular esta média, utiliza-se o pico máximo de aquisição de radioatividade em cada pulmão (R_{max}), por paciente.

No caso de um indivíduo apresentar uma média de aquisição inferior a dois desvios padrões da média atingida pelo grupo, presume-se que grande parte do

radioaerossol tenha sido liberada para o exterior (má vedação da máscara), ou depositada em outras áreas que não nos campos pulmonares (face, cavidade oral, esôfago ou estômago).

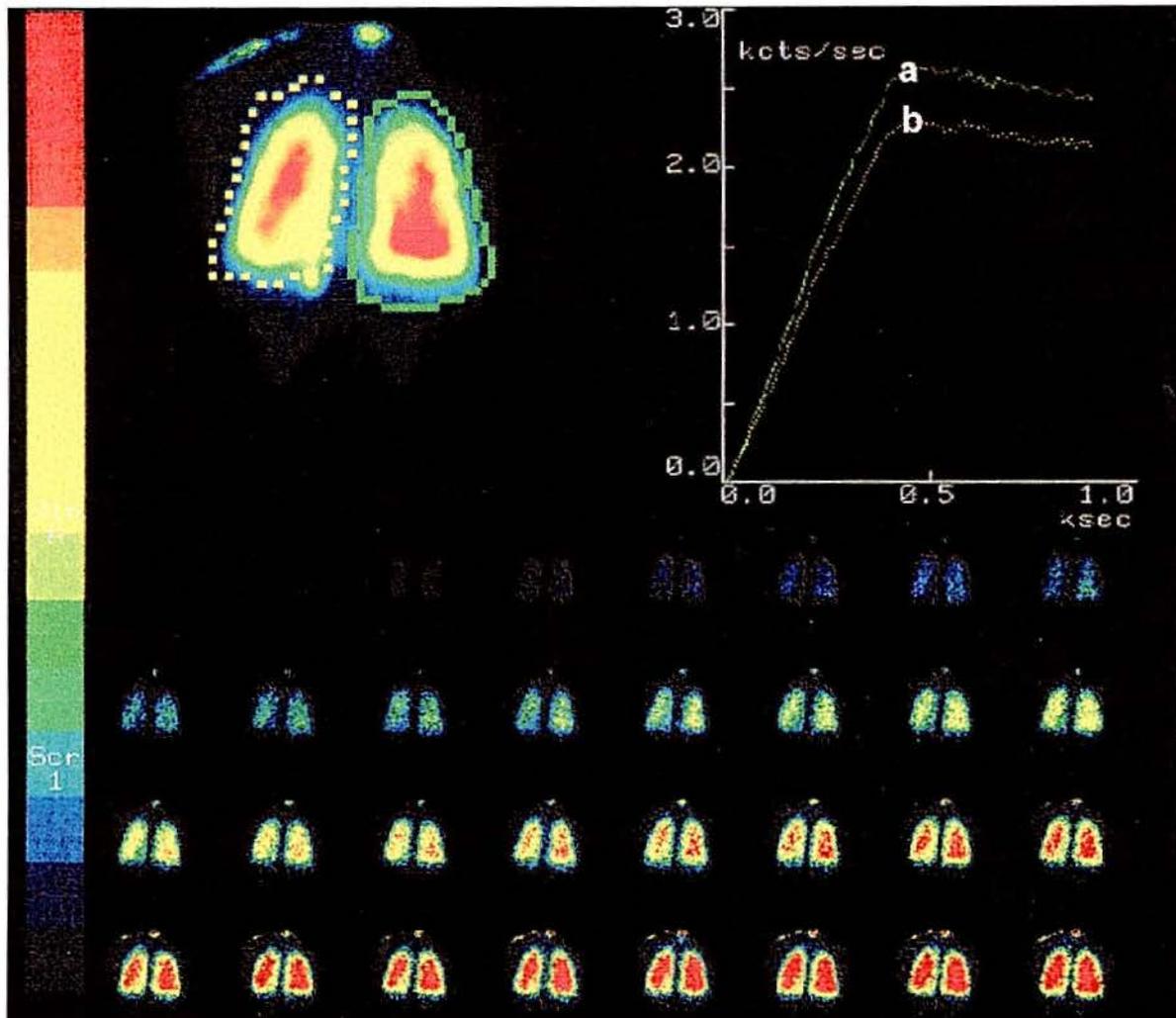


Figura 3.2: Curvas de aquisição do $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ na cintilografia pulmonar ventilatória (a) representa o ponto de inflexão da curva de aquisição no pulmão esquerdo; (b) representa o ponto de inflexão da curva de aquisição no pulmão direito. Este dois pontos podem ser expressos em tempo (eixo X) ou, através da contagem cumulativa máxima (eixo Y). Unindo-se os pontos de inflexão com o ponto zero dos dois eixos obtém-se o *slope* (inclinação de cada campo pulmonar - aquisição de radioatividade /tempo)

Para efeito de comparação entre os indivíduos dos grupos do Heliox e Oxigênio, utilizaremos duas medidas obtidas no estudo da cintilografia pulmonar ventilatória: a inclinação da curva de aquisição de radioatividade (*slope*) e o ponto de inflexão da curva.

a) Inclinação da curva de aquisição de radioatividade pulmonar (*slope*): como referido anteriormente, a contagem cumulativa de aquisição de radioatividade em cada campo pulmonar é realizada a intervalos regulares, até atingir a concentração máxima (*plateau*), gerando uma curva. Neste caso, temos no eixo vertical, ou ordenada (Y), a contagem cumulativa de radiação de cada pulmão; enquanto que no eixo horizontal, ou abscissa (X), estará a variável tempo. Assim, quanto mais rápido for a aquisição cumulativa de radioaerossol em cada pulmão, mais próxima do eixo "Y" (verticalizada) se tornará a reta, e maior será sua inclinação (*slope*). Por outro lado, naqueles pacientes com dificuldade de penetração e distribuição do radioaerossol no interior de seus pulmões, apresentarão uma reta mais horizontalizada (mais próxima do eixo X), atingindo o pico e o *plateau* somente em tempo muito mais tardio. E, por conseqüência, apresentarão uma menor inclinação, ou *slope* menor. Para efeito de nosso estudo, serão mensuradas as inclinações de ambos pulmões, e calculada a inclinação média para cada paciente.

As inclinações das curvas dos pulmões direito, esquerdo e a média, são fornecidas automaticamente pelo aparelho que realiza a contagem de radioaerossol em cada pulmão. Para tal fim, toma por base o ponto "zero", tanto no eixo da contagem (Y), como no eixo do tempo (X), e traça uma reta a partir deste ponto, tangenciando a(s) curva(s), até atingir o ponto de máxima contagem de radioatividade.

Para efeito de análise, cada indivíduo terá computados os valores da inclinação dos pulmões direito (*slopeD*), esquerdo (*slopeE*) e a média de ambos campos pulmonares (*slopeMd*).

b) Ponto de inflexão da curva: este ponto é definido como sendo o momento em que observa-se a máxima concentração de radioaerossol em cada pulmão. A partir deste ponto, não ocorre mais aquisição de radioatividade nos campos pulmonares, pois foi atingido o *plateau* da curva.

Após atingir a contagem pulmonar cumulativa máxima de radioaerossol, dependendo da velocidade de depuração, observa-se o declínio progressivo na concentração de radioatividade nos pulmões.

A medida dos pontos de inflexão da curva de aquisição de radioatividade pulmonar foi expressa através de duas maneiras distintas e complementares:

1) Tempo transcorrido (em segundos) para atingir o pico máximo de concentração de radioatividade (T_{pico}) em cada campo pulmonar (T_{picoD} e T_{picoE}), e a média dos dois campos pulmonares (T_{picoMd}). Deve-se recordar que, em razão das características técnicas do aparelho utilizado, a medição de aquisição de radioatividade pulmonar é realizada em intervalos regulares de 10 segundos. Em consequência deste aspecto, os resultados do tempo transcorrido (T_{pico}) para atingir o pico máximo de contagem em cada pulmão serão sempre múltiplos de dez.

2) Quantidade máxima cumulativa de radioatividade (R_{max}), expressa em contagens, verificada em cada campo pulmonar (R_{maxD} e R_{maxE}), e a média de ambos campos pulmonares (R_{maxMd}).

3.3.3 - Determinação do diâmetro médio do radioaerossol $^{99m}\text{Tc-DTPA}$

A determinação do diâmetro médio das partículas do aerossol gerado pelo nebulizador Aerogama^R, quando utiliza o gás Hélio como veículo, foi realizado no Laboratório de Caracterização Tecnológica da Escola Politécnica da Universidade de São Paulo. Em dezembro de 1995, esse laboratório realizou o mesmo estudo, mensurando o

diâmetro médio das partículas do aerossol gerado pelo nebulizador Aerogama^R, quando utiliza o Oxigênio como veículo da nebulização do ^{99m}Tc-DTPA (DALCIN, 1996). Para realizar tais medidas, foram tomados os seguintes cuidados: (a) enviar o nebulizador Aerogama^R com todos os seus acessórios, incluindo o fluxômetro; (b) enviar os componentes da solução definitiva, assim como, normas e orientações a serem seguidas para o preparo da solução final; (c) enviar os cilindros metálicos contendo gás utilizado (Heliox ou Oxigênio), acompanhado dos fluxômetros e mangueiras utilizadas.

Neste laboratório, a medição do tamanho médio das partículas é realizado através da técnica de difração de raios *laser* medida por *Conventional Fourier Optics*, utilizando o *Droplet and Particulate Analyser* (Malvern série 2.600). As condições instrumentais utilizadas são de *droplet spray*, meio de dispersão em ar, com lente de 63 mm.

A exemplo do estudo prévio, que utilizou como veículo o Oxigênio, nesta avaliação utilizando a mistura Heliox (80:20), o diâmetro médios das partículas foi mensurado em diferentes momentos da nebulização (1,2,3,4 e 5 minutos), e com diferentes vazões de fluxo (9, 10, 11 e 15 l/minuto). Ainda, o tamanho da partícula foi estudado com duas formas de fluxo: (a) fluxo livre do aerossol a 2,5 cm da boca da mangueira; (b) formando nuvem e com anteparo a 7 cm da boca da mangueira.

3.4 - Aspectos éticos

O protocolo da presente investigação foi previamente aprovado pelas Comissões Científicas e de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Os pais dos pacientes candidatos a participar da investigação foram detalhadamente informados acerca da metodologia, dos possíveis benefícios e eventuais riscos do uso da mistura de Heliox, por ocasião da realização da cintilografia. Após

esgotadas todas as dúvidas e, no caso de concordarem que seu filho fosse incluído no estudo, os pais ou responsáveis deveriam firmar o termo de consentimento pós-informado (Anexo 1).

Neste estudo, os autores tomaram o cuidado de atender às determinações estabelecidas pelo conselho Nacional de Saúde, na Resolução 196 /96, capítulos III - "Aspectos Éticos da Pesquisa em Seres Humanos", IV - "Consentimento Livre e Esclarecido", V - "Riscos e Benefícios", VI - "Protocolo da Pesquisa" e VII - "Comitê de Ética em Pesquisa" (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 1996).

3.5.- Aspectos estatísticos

Os dados da pesquisa foram armazenados em um banco de dados especificamente programado para este fim, utilizando o programa Excell, versão 7.0, para Windows 98 (Microsoft).

As variáveis numéricas contínuas de cada grupo (Heliox e Oxigênio) foram expressas através de médias e desvios-padrão (\pm DP), enquanto que as variáveis categóricas foram expressas em percentagem (%) ou sob a forma descritiva.

Os grupos foram comparados entre si, utilizando testes estatísticos, elegendo-se como diferença significativa um valor de "p" inferior a 0,05. No caso de se comparar médias de variáveis contínuas, utilizamos o teste T de Student. Já no caso de se comparar variáveis categóricas, utilizou-se o teste do Qui-quadrado, empregando a correção de Yates, ou o teste exato de Fischer, quando necessário.

Para estimar o tamanho amostral necessário para comparar os coeficientes angulares resultantes das equações lineares (*slopes*) referentes aos grupos estudados (Heliox ou Oxigênio), fixamos os seguintes elementos:

(a) diferença mínima a ser testada: 20%

(b) nível de significância (α): 0,05

(c) poder estatístico ($1 - \beta$): 0,80

Partido-se destes pressupostos, e considerando os achados de nosso estudo piloto em adultos saudáveis, bem como os resultados de trabalhos correlatos na literatura, o tamanho amostral mínimo foi estimado em dez indivíduos por grupo. No sentido de obter maior segurança, e atenuar o efeito de possíveis perdas, acrescentou-se 10% no cálculo amostral, resultando um universo de 22 pacientes a serem incluídos no estudo.

4 - Resultados

4.1 - Dados gerais de caracterização da amostra

Durante o período de março de 1996 a setembro de 1998, foram referidas consecutivamente 22 crianças e adolescentes entre 5 e 18 anos, com diagnóstico clínico de doença pulmonar obstrutiva crônica em acompanhamento pela equipe da Unidade de Pneumologia Pediátrica do Serviço de Pediatria do HCPA, com indicação de realizar avaliação da ventilação através de cintilografia pulmonar ventilatória, e que preenchiam os critérios de inclusão na presente pesquisa.

Dos 22 pacientes incluídos inicialmente, 2 tiveram seus dados desprezados da computação final (um no grupo do Heliox, e outro no grupo do Oxigênio). A exclusão destes 2 pacientes ocorreu em função de problemas técnicos na realização do estudo cintilográfico, um por não manter a máscara facial vedada durante o exame, e outro em que a contagem de irradiação iniciou tardiamente, apresentando contagens positivas mesmo no momento considerado "zero". Resultaram, então, 20 pacientes que se submeteram ao protocolo completo deste estudo.

Obedecendo à randomização previamente estabelecida, os grupos definidos como Heliox e Oxigênio foram constituídos por 10 pacientes em cada grupo. Das 20 crianças e adolescentes que participaram da pesquisa, 11 pertenciam ao sexo masculino (55%). A idade média da população em estudo foi de 9,25 (\pm 3,06) anos, com amplitude de 6 anos a 16 anos, e mediana de 8 anos.

Na Tabela 4.1, estão discriminadas as características individuais dos pacientes do grupo que utilizou Heliox como veículo de nebulização para administrar o radioaerossol ^{99m}Tc -DTPA no estudo cintilográfico da ventilação (grupo Heliox). Neste grupo, há uma distribuição equitativa entre os sexos masculino e feminino (50% em cada categoria).

Quanto ao diagnóstico etiológico da doença pulmonar obstrutiva crônica, quatro pacientes foram referidos por fibrose cística (mucoviscidose) e seis por asma. Observou-se, ainda, que dois pacientes deste grupo apresentavam peso e altura inferior ao percentil 10 da curva do NCHS.

Tabela 4.1: Características dos pacientes que utilizaram Heliox como veículo do radioaerossol ^{99m}Tc -DTPA no estudo cintilográfico pulmonar

Heliox (H)	Diagn	Sexo	Peso (kg)	Altura (cm)	Superf (m ²)	Idade (anos)	NCHS (peso/alt)
H1	Asma	Masc	26	132	0,997	8	50/75
H2	Muco	Fem	24	127	0,937	10	5/5
H3	Muco	Fem	24	135	0,979	10	5/25
H4	Asma	Fem	34	138	1,100	10	50/50
H5	Muco	Masc	40	141	1,256	8	95/95
H6	Asma	Masc	73	168	1,842	16	75/25
H7	Asma	Masc	33	146	1,150	10	50/90
H8	Muco	Fem	21	125	0,875	7	25/75
H9	Asma	Fem	31	132	1,075	7	95/95
H10	Asma	Masc	20	120	0,832	8	5/10
Médias			33,33	136,89	1,104	9,40	
(DP)			(16,31)	(14,23)	(0,29)	(2,63)	

Legendas: Diagn: diagnóstico; Muco: Fibrose Cística ou Mucoviscidose; Masc: Masculino; Fem: Feminino; Superf: Superfície corporal; NCHS: classificação do crescimento pelo peso e altura em percentis segundo curva National Center for Health Statistics (NCHS) *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 609-10

Na Tabela 4.2, estão descritas as características individuais dos pacientes do grupo que utilizou Oxigênio como veículo de nebulização para administração do radioaerossol ^{99m}Tc -DTPA no estudo cintilográfico da ventilação pulmonar (grupo Oxigênio). Nesse grupo,

seis pacientes pertenciam ao sexo masculino, e quatro ao sexo feminino. Quanto ao diagnóstico etiológico da doença pulmonar obstrutiva crônica, dois pacientes foram definidos como tendo asma e oito com mucoviscidose. Observou-se, ainda, que dois pacientes deste grupo se encontravam com peso e altura inferior ao percentil 10 da curva do NCHS.

Tabela 4.2: Características dos pacientes que utilizaram Oxigênio como veículo do radioaerossol ^{99m}Tc -DTPA no estudo cintilográfico pulmonar

Oxigênio (O)	Diagn	Sexo	Peso (kg)	Altura (cm)	Superf (m ²)	Idade (anos)	NCHS (peso/alt)
O1	Muco	Fem	17	113	0,744	6	10/25
O2	Asma	Masc	34	150	1,225	11	25/75
O3	Muco	Fem	40	150	1,314	14	10/5
O4	Asma	Masc	48	171	1,560	15	10/50
O5	Muco	Masc	51	157	1,506	12	90/75
O6	Muco	Masc	25	126	0,950	6	90/95
O7	Muco	Masc	17	110	0,729	6	5/10
O8	Muco	Masc	26	129	0,950	8	50/75
O9	Muco	Fem	25	128	0,959	7	75/90
O10	Muco	Fem	24	119	0,870	6	90/75
Médias			30,70	135,30	1,081	9,10	
(DP)			(12,09)	(20,44)	(0,30)	(3,57)	

Legendas: Diagn: diagnóstico; Muco: Fibrose Cística ou Mucoviscidose; Masc: Masculino; Fem: Feminino; Superf: Superfície corporal; NCHS: classificação do crescimento pelo peso e altura em percentis segundo curva National Center for Health Statistics (NCHS) *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 609-10

Na Tabela 4.3, estão descritas e comparadas as médias e proporções das principais características dos grupos Heliox e Oxigênio. Pode-se observar que os grupos não apresentaram diferença estatisticamente significativa, no que refere às médias de idade

($p=0,83$), peso ($p=0,76$), altura ($p=0,89$) e superfície corpórea ($p=0,86$). Da mesma forma, os dois grupos eram semelhantes no que se refere à distribuição dos diagnósticos principais, gênero e prevalência de desnutrição.

Tabela 4.3: Características dos grupos que utilizaram Heliox e Oxigênio como veículo do radioaerossol $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ no estudo cintilográfico pulmonar

Grupos	Peso (kg)	Altura (cm)	Superf (m ²)	Idade (anos)
Heliox				
Médias	33,33	136,89	1,104	9,40
(DP)	(16,31)	(14,23)	(0,29)	(2,63)
Oxigênio				
Médias	30,70	135,30	1,081	9,10
(DP)	(12,09)	(20,44)	(0,30)	(3,57)
* "p"	0,764	0,889	0,860	0,833

* Valor de "p" obtido através do teste T de Student;
Legendas: Superf: Superfície corporal;

4.2 - Estudo da função pulmonar

Na Tabela 4.4, estão discriminados os resultados individuais do estudo da função pulmonar (espirometria) dos pacientes do grupo Heliox. Pode-se observar que apenas um paciente (H3) apresentou valores na Capacidade Vital Máxima inferior a 80% do previsto para idade e altura. Entretanto, ao analisar os valores individuais do Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF_1), pode-se verificar que quatro pacientes (H3, H5, H7 e H10) apresentavam valores inferiores a 80% do previsto para a idade e altura.

Observou-se, ainda, redução concomitante do Coeficiente Expiratório Forçado no 1º segundo (valores inferiores a 0,75) e no índice do Fluxo Expiratório Forçado a

75% sobre a Capacidade Vital Forçada (valores inferiores a 0,25) em 6 pacientes (H3, H4, H5, H6, H7 e H10).

Tabela 4.4: Medidas individuais da espirometria dos pacientes que utilizaram Heliox como veículo do radioaerosol ^{99m}Tc -DTPA no estudo cintilográfico pulmonar

Heliox (H)	CVF (% do previsto)	VEF ₁ (% do previsto)	CEF ₁	FEF ₇₅ / CVF
H1	83	87	93	60
H2	87	95	100	100
H3	46	37	67	17
H4	106	87	72	21
H5	89	51	54	11
H6	126	109	74	24
H7	101	77	65	18
H8	111	110	81	34
H9	100	110	92	80
H10	93	76	67	18
Médias	94,20	83,90	76,50	38,30
(DP)	(21,19)	(24,78)	(14,65)	(30,84)

Legendas: CVF: Capacidade Vital Forçada; VEF₁: Volume Expiratório Forçado no 1º segundo; CEF₁; Coeficiente Expiratório Forçado no 1º segundo; FEF₇₅ / CVF: Fluxo máximo a 75% da Capacidade Vital Forçada ajustada à Capacidade Vital Forçada.

Na Tabela 4.5, estão discriminados os resultados individuais do estudo da função pulmonar (espirometria) dos pacientes do grupo Oxigênio. Pode-se observar que três pacientes (O1, O4 e O9) apresentaram valores na Capacidade Vital Máxima inferior a 80% do previsto para idade e altura. Em seis pacientes (O1, O3, O4, O5, O7 e O9), os valores do Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF₁) estavam inferiores a 80% do previsto para a idade e altura.

Observou-se, também, redução concomitante do Coeficiente Expiratório Forçado no 1º segundo (valores inferiores a 0,75) e no índice do Fluxo Expiratório Forçado a 75% da Capacidade Vital Forçada sobre a Capacidade Vital Forçada (valores inferiores a 0,25) em 4 pacientes (O3, O4, O5, O7).

Tabela 4.5: Medidas individuais da espirometria dos pacientes que utilizaram Oxigênio como veículo do radioaerosol $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ no estudo cintilográfico pulmonar

Oxigênio (O)	CVF (% do previsto)	VEF ₁ (% do previsto)	CEF ₁	FEF ₇₅ / CVF
O1	46	53	93	40
O2	94	89	81	31
O3	83	68	70	19
O4	70	36	43	6
O5	80	70	75	21
O6	107	107	83	34
O7	82	66	65	14
O8	90	109	97	62
O9	64	70	91	110
O10	110	113	94	56
Médias	82,60	78,10	79,20	39,30
(DP)	(19,39)	(25,62)	(16,66)	(30,53)

Legendas: CVF: Capacidade Vital Forçada; VEF₁: Volume Expiratório Forçado no 1º segundo; CEF₁: Coeficiente Expiratório Forçado no 1º segundo; FEF₇₅ / CVF: Fluxo máximo a 75% da Capacidade Vital Forçada ajustada à Capacidade Vital Forçada.

Na Tabela 4.6, estão descritas e comparadas as médias do valores obtidas nas espirometria dos pacientes dos dois grupos (Heliox x Oxigênio). Pode-se observar que não ocorreu diferença estatisticamente significativa nas médias da Capacidade Vital Máxima ($p=$

0,21), do Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo ($p=0,61$), do Coeficiente Expiratório Forçado no primeiro segundo ($p= 0,70$), e tampouco no índice do Fluxo Expiratório a 75% da Capacidade Vital Forçada sobre a Capacidade Vital Forçada ($p=0,94$).

Tabela 4.6: Valores médios da espirometria dos grupos que utilizaram Heliox ou Oxigênio como veículo do radioaerossol ^{99m}Tc -DTPA no estudo cintilográfico pulmonar

	CVF (% do previsto)	VEF ₁ (% do previsto)	CEF ₁	FEF ₇₅ / CVF
Heliox				
Médias	94,20	83,90	76,50	38,30
(DP)	(21,19)	(24,78)	(14,65)	(30,84)
Oxigênio				
Médias	82,60	78,10	79,20	39,30
(DP)	(19,39)	(25,62)	(16,66)	(30,53)
* "p"	0,218	0,613	0,705	0,943

* Obtido através do teste T de Student

Legendas: CVF: Capacidade Vital Forçada; VEF₁: Volume Expiratório Forçado no 1º segundo; CEF₁: Coeficiente Expiratório Forçado no 1º segundo; FEF₇₅ / CVF: Fluxo máximo a 75% da Capacidade Vital Forçada ajustada à Capacidade Vital Forçada.

4.2 - Cintilografia pulmonar ventilatória com ^{99m}Tc -DTPA

a) Medida do *slope* ou inclinação da curva de aquisição do radioaerossol

^{99m}Tc Tecnécio DTPA na cintilografia ventilatória pulmonar.

Na Tabela 4.7, estão descritos os resultados individuais do grupo de pacientes que utilizou o Heliox como veículo do radioaerossol ^{99m}Tc -DTPA, para realizar a cintilografia pulmonar ventilatória, expressos através dos: *slope* do pulmão direito (SlopeD), *slope* do pulmão esquerdo (SlopeE) e *slope* médio de ambos campos pulmonares (SlopeMd).

Neste grupo, o paciente H2 apresentou o menor valor de SlopeMd (1.718), enquanto que o maior SlopeMd pertenceu ao paciente H5 (7.730). A média do SlopeMd apresentada pelos pacientes do grupo que utilizou Heliox como veículo do Radioaerossol na cintilografia pulmonar foi de 5.039 (± 1652).

Tabela 4.7: Medidas das inclinações das curvas (*slope*) de aquisição de ^{99m}Tc -DTPA nos pacientes que utilizaram Heliox como veículo do radioaerossol no estudo cintilográfico pulmonar

Heliox (H)	SlopeD	SlopeE	SlopeMd
H1	5341	3808	4575
H2	1963	1473	1718
H3	4298	4774	4536
H4	5395	6690	6042
H5	5360	10100	7730
H6	4430	3848	4139
H7	7102	6203	6653
H8	4220	4029	4125
H9	6289	5287	5788
H10	4797	5362	5080
Médias	4920	5157	5039
(DP)	(1379)	(2272)	(1652)

Legendas: Slope: valor da inclinação das curvas de aquisição de radioaerossol nos pulmões direito (D) e esquerdo (E). SlopeMd: é a média de inclinação entre os pulmões direito e esquerdo.

Na Tabela 4.8, estão descritos os resultados individuais do grupo de pacientes que utilizou o Oxigênio como veículo do radioaerossol ^{99m}Tc -DTPA, para realizar a

cintilografia pulmonar ventilatória. Neste grupo, o paciente O2 apresentou o menor valor de SlopeMd (1.822), enquanto que o maior SlopeMd pertenceu ao paciente O6 (5.787). A média do SlopeMd apresentada pelos pacientes do grupo que utilizou o Oxigênio como veículo do radioaerossol na cintilografia pulmonar ventilatória foi de 3.410 (± 1.100).

Tabela 4.8: Medidas da inclinações das curvas (*slope*) de aquisição de ^{99m}Tc -DTPA nos pacientes que utilizaram Oxigênio como veículo do radioaerossol no estudo cintilográfico pulmonar

Oxigênio (O)	SlopeD	SlopeE	SlopeMd
O1	1261	4520	2891
O2	1759	1885	1822
O3	2965	3545	3255
O4	3956	3658	3807
O5	4032	4260	4146
O6	6211	5364	5787
O7	2325	2996	2660
O8	4240	3621	3930
O9	3305	1640	2472
O10	3575	3094	3334
Média	3363	3458	3410
(DP)	(1412)	(1135)	(1100)

Legendas: Slope: valor da inclinação das curvas de aquisição de radioaerossol nos pulmões direito (D) e esquerdo (E). SlopeMd: é a média de inclinação entre os pulmões direito e esquerdo.

Na Tabela 4.9, é possível comparar as médias dos *slopes* obtidos pelos grupos que realizaram a cintilografia pulmonar ventilatória utilizando Heliox ou Oxigênio como veículo do radioaerossol ^{99m}Tc -DTPA. Demonstrou-se que o grupo que recebeu o

radioaerossol, tendo o Heliox como veículo (grupo Heliox), apresentou valores significativamente maiores que o grupo do Oxigênio nas médias de inclinações das curvas. Esta diferença estatística foi observada nas médias dos *slopes* dos pulmões direitos ($p=0,023$), esquerdos ($p=0,049$), *slopes* médios de ambos pulmões" ($p=0,018$).

Tabela 4.9: Medidas das inclinações das curvas (*slope*) de aquisição de $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ nos grupos que utilizaram Heliox e Oxigênio como veículo do radioaerossol no estudo cintilográfico pulmonar

Grupo	SlopeD	SlopeE	SlopeMd
Heliox			
Médias	4920	5157	5039
(DP)	(1379)	(2272)	(1652)
Oxigênio			
Média	3363	3458	3410
(DP)	(1412)	(1135)	(1100)
* "p"	0,023	0,049	0,018

* Obtido através do teste T de Student

Legendas: Slope: valor da inclinação das curvas de aquisição de radioaerossol nos pulmões direito (D) e esquerdo (E). SlopeMd: é a média de inclinação entre os pulmões direito e esquerdo.

Apresentamos na Figura 4.1, as curvas de aquisição de radioatividade pulmonar observada em dois pacientes de nosso estudo, um utilizando Heliox (figura da esquerda), e outro utilizando o Oxigênio como veículo do radioaerossol $^{99m}\text{Tc-DTPA}$. Através destas duas imagens, é possível identificar de forma clara a diferença estatisticamente significativa observada quando se comparou os *slopes* dos grupo Heliox .

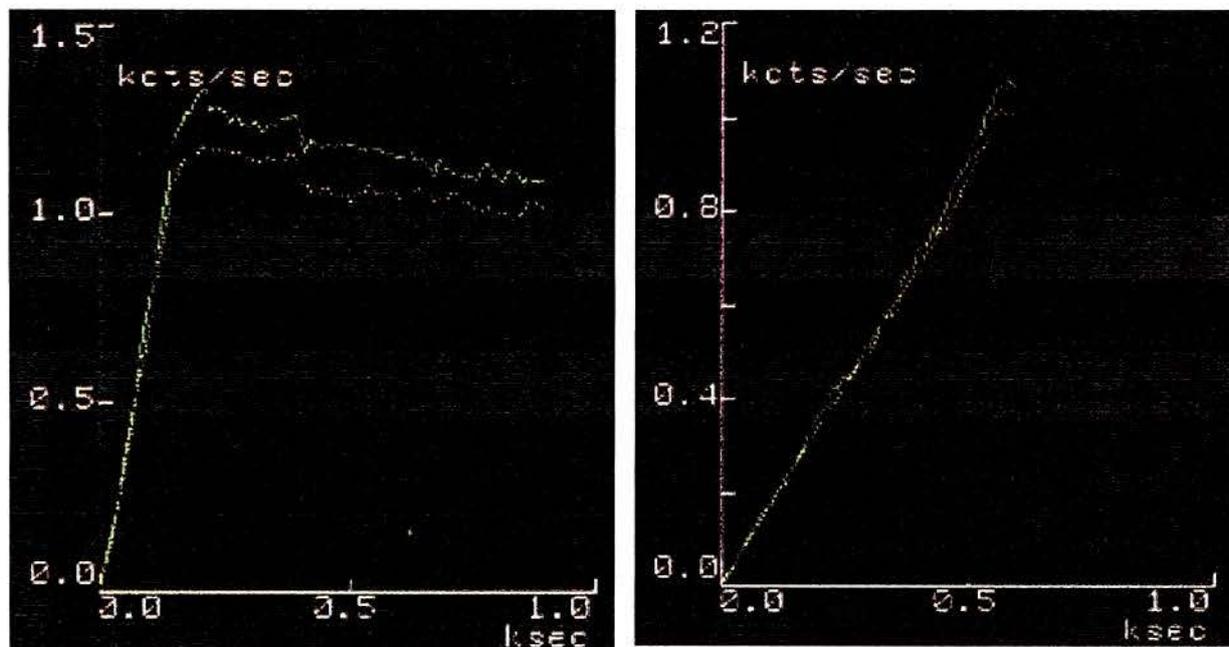


Figura 4.1: Curvas de aquisição obtidas na cintilografia pulmonar ventilatória com ^{99m}Tc -DTPA, tendo como veículos o Heliox ou o Oxigênio
Curva da esquerda foi obtida por paciente que utilizou o Heliox como veículo do ^{99m}Tc -DTPA
Curva da direita foi obtida por paciente que utilizou o Oxigênio como veículo do ^{99m}Tc -DTPA

b) Ponto de inflexão da curva de aquisição do radioaerossol ^{99m}Tc Técnico

DTPA na cintilografia ventilatória pulmonar

Em todos os pacientes participantes do estudo, o tempo transcorrido para atingir a concentração máxima de radioatividade (T_{pico}) foi mensurado no pulmão direito (T_{picoD}), no pulmão esquerdo (T_{picoE}) e calculada a média de ambos pulmões (T_{picoMd}). Verificou-se ainda, os valores máximos de radioatividade pulmonar (R_{max}) no pulmão direito (R_{maxD}), no pulmão esquerdo (R_{maxE}) e calculada a média de ambos pulmões (R_{maxMd}).

Tabela 4.10: Pontos de inflexão da curva de aquisição de ^{99m}Tc -DTPA na cintilografia pulmonar dos pacientes que utilizaram o Heliox como veículo do radioaerosol, medido pelo tempo.(Tpico), e pela radioatividade cumulativa máxima (Rmax)

Heliox (H)	TpicoD	TpicoE	TpicoMd	RmaxD	RmaxE	RmaxMd
H1	450	450	450	2308700	1694000	2001350
H2	380	370	375	688200	535400	611800
H3	390	330	360	1546800	1577000	1561900
H4	430	430	430	2351500	2902700	2627100
H5	480	520	500	2533800	5296200	3915000
H6	720	720	720	3082600	2745700	2914150
H7	530	520	525	3600100	2816100	3208100
H8	430	430	430	1776000	1648700	1712350
H9	360	380	370	2222500	1911100	2066800
H10	460	460	460	2202400	2415800	2309100
Médias	463	461	462	2231260	2354270	2292765
(DP)	(103)	(110)	(106)	(800568)	(1263533)	(930969)

Legendas: Tpico: tempo transcorrido em segundos para atingir a contagem máxima no pulmão direito (D) e esquerdo (E); TpicoMd: média dos tempos transcorridos em segundos para atingir a contagem máxima em ambos pulmões; Rmax: radioatividade máxima (expressa em contagens) obtida no pulmão direito (D), pulmão esquerdo (E) e a média de ambos (Md).

Na Tabela 4.10, estão descritos os valores individuais obtidos pelos pacientes do grupo que utilizou Heliox como veículo de nebulização do radioaerosol ^{99m}Tc DTPA no estudo cintilográfico ventilatório. Observa-se que o tempo médio para atingir a contagem máxima em ambos pulmões (TpicoMd) oscilou entre 360 e 720 segundos, com uma média de 462 (± 106) segundos.

A média de radioatividade máxima cumulativa atingida em ambos campos pulmonares (MdRmax), no grupo Heliox, situou-se em torno de 2.292.765 (± 930.969) contagens, tendo oscilado entre 611.800 contagens (paciente H2) e 3.915.000 contagens (paciente H5).

Tabela 4.11: Pontos de inflexão da curva de aquisição de $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ na cintilografia pulmonar dos pacientes que utilizaram o Oxigênio como veículo do radioaerosol, medido pelo tempo.(Tpico), e pela radioatividade cumulativa máxima (Rmax)

Oxigênio (O)	TpicoD	TpicoE	TpicoMd	RmaxD	RmaxE	RmaxMd
O1	230	250	240	429600	1538900	984250
O2	670	660	665	1555200	1602100	1578650
O3	310	310	310	967800	1125900	1046850
O4	470	460	465	1803400	1657700	1730550
O5	780	790	785	3366300	3256700	3311500
O6	450	460	455	2648500	2284500	3608750
O7	390	410	400	1145500	953500	1049500
O8	490	500	495	2057400	1778400	1917900
O9	390	360	375	1288700	578000	933350
O10	440	440	440	1542700	1420600	1481650
Média (DP)	462 (161)	464 (160)	463 (160)	1680510 (848739)	1619630 (742940)	1764295 (957981)

Legendas: Tpico: tempo transcorrido em segundos para atingir a contagem máxima no pulmão direito (D) e esquerdo (E); TpicoMd: média dos tempos transcorridos em segundos para atingir a contagem máxima em ambos pulmões; Rmax: radioatividade máxima (expressa em contagens) obtida no pulmão direito (D), pulmão esquerdo (E) e a média de ambos (Md).

Na tabela 4.11, estão descritos os valores individuais obtidos pelos pacientes do grupo que utilizou Oxigênio como veículo de nebulização do radioaerosol $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ no estudo cintilográfico ventilatório. Observa-se que o tempo médio para atingir a contagem máxima em ambos pulmões (MdTpico) oscilou entre 240 e 785 segundos, com uma média de 463 (± 160) segundos. A média de radioatividade máxima atingida em ambos campos pulmonares (MdRmax), por este grupo, situou-se em torno de 1.764.295 (± 957.981) contagens, tendo oscilado entre 933.350 contagens (paciente O9) e 3.608.750 contagens (paciente O6).

Tabela 4.12: Pontos de inflexão da curva de aquisição de ^{99m}Tc -DTPA na cintilografia pulmonar dos pacientes que utilizaram o Heliox ou o Oxigênio como veículo do radioaerossol, medido pelo tempo (Tpico), e pela radioatividade cumulativa máxima (Rmax)

Heliox	TpicoD	TpicoE	TpicoMd	RmaxD	RmaxE	RmaxMd
Heliox						
Médias	463	461	462	2231260	2354270	2292765
(DP)	(103)	(110)	(106)	(800568)	(1263533)	(930969)
Oxigênio						
Média	462	464	463	1680510	1619630	1764295
(DP)	(161)	(160)	(160)	(848739)	(742940)	(957981)
* "p"	0,987	0,962	0,987	0,153	0,130	0,227

* Obtido através do teste T de Student

Legendas: Tpico: tempo transcorrido em segundos para atingir a contagem máxima no pulmão direito (D) e esquerdo (E); TpicoMd: média dos tempos transcorridos em segundos para atingir a contagem máxima em ambos pulmões; Rmax: radioatividade máxima (expressa em contagens) obtida no pulmão direito (D), pulmão esquerdo (E) e a média de ambos (Md).

Na Tabela 4.12, estão apresentadas e comparadas as médias do tempo transcorrido (em segundos) para atingir o pico máximo de concentração de radioatividade (Tpico), e o valor máximo de radioatividade (Rmax), medido em contagens, obtidos pelos pacientes dos grupos que utilizaram Heliox (grupo Heliox) e Oxigênio (grupo Oxigênio) como veículo de nebulização do radioaerossol ^{99m}Tc -DTPA no estudo cintilográfico ventilatório.

Ao comparar as médias obtidas pelos dois grupos, nos tempos transcorridos (Tpico) para atingir a irradiação máxima, constatamos não haver diferença estatisticamente significativa nas médias do TpicoD ($p=0,987$), do TpicoE ($p=0,962$) e do MdTpico ($p=0,987$).

Observou-se, também, ao comparar as médias de contagem máxima (Rmax) nos dois grupos, que não havia diferença estatisticamente significativa no RmaxD ($p=0,153$), no RmaxE ($p=130$) e no RmaxMd ($p=0,227$).

c) Influência da obstrução das vias aéreas inferiores no resultado da cintilografia pulmonar, utilizando Heliox ou Oxigênio como veículo do radioaerossol ^{99m}Tc DTPA

Para avaliar a influência da obstrução pulmonar ao fluxo aéreo na aquisição de radioaerossol pelos pulmões, quando se utiliza Heliox ou Oxigênio como veículo, procedemos à estratificação dos grupos em dois subgrupos, de acordo com os achados do estudo da função pulmonar. Consideramos indivíduos com obstrução ao fluxo aéreo (c/ DPO), quando apresentassem, na espirometria, um CEF_1 inferior a 0,75, associado a um índice $\text{FEF}_{75}/\text{CVF}$ inferior a 0,25. No grupo do Heliox, haviam 6 indivíduos nesta situação (Heliox c/DPO), e no grupo do Oxigênio outros 4 pacientes (Oxigênio c/DPO).

Na Tabela 4.13, estão descritas e comparadas as médias dos resultados da espirometria e da cintilografia, referente aos dois subgrupos de pacientes que utilizaram o Heliox como veículo da nebulização do radioaerossol ^{99m}Tc -DTPA. Ao comparar os pacientes definidos como apresentando obstrução de vias aéreas (Heliox c/DPO) com aqueles definidos como sem obstrução de vias aéreas (Heliox s/DPO), observou-se diferenças estatisticamente significativas nas médias do CEF_{1s} ($p=0,0007$) e do $\text{FEF}_{75}/\text{CVF}$ ($p=0,0022$). Observou-se, ainda, que os pacientes do subgrupo Heliox c/DPO apresentaram uma média de radiação cumulativa máxima em ambos pulmões (RmaxMd) de 2.755.891 (± 801.859) contagens, que é significativamente maior ($p=0,045$) do que a RmaxMd obtida pelo subgrupo Heliox s/DPO (1.598.075 ± 675.310 contagens). Por outro lado, os *slopes* médios dos dois subgrupos não diferiram significativamente ($p=0,1283$).

Tabela 4.13: Influência da obstrução das vias aéreas inferiores na cintilografia pulmonar dos pacientes que utilizaram Heliox como veículo do radioaerosol ^{99m}Tc -DTPA

	CEF₁ Média (DP)	FEF₇₅/CVF Média (DP)	RmaxMd Média (DP)	SlopeMd Média (DP)
Heliox c/ DPO (n=6)	66,5 (7,01)	18,17 (4,36)	2.755.891 (801.859)	5.697 (1365)
Heliox s/ DPO (n=4)	91,5 (7,85)	68,5 (28,21)	1.598.075 (675.310)	4.052 (1707)
* "p"	0,0007	0,0022	0,045	0,1283

* Valores obtidos através do teste T de Student;

Legendas: CEF₁; Coeficiente Expiratório Forçado no 1º segundo; FEF₇₅ / CV forç: Fluxo máximo a 75% da manobra de Capacidade Vital Forçada ajustada à Capacidade Vital Forçada; RmaxMd: é a média de contagem máxima obtida em ambos pulmões; SlopeMd: é a média de inclinação entre os pulmões direito e esquerdo;

Heliox c/ DPO: pacientes do grupo Heliox com alterações concomitantes nos CoefEF_{1s} e FEF₇₅/Cvforç; Heliox s/ DPO: pacientes do grupo Heliox sem alterações concomitantes nos CoefEF_{1s} e FEF₇₅/Cvforç.

Na Tabela 4.14, estão descritas e comparadas as médias dos resultados da espirometria e da cintilografia, referentes aos dois subgrupos de pacientes que utilizaram o Oxigênio como veículo da nebulização do radioaerosol ^{99m}Tc Tecnécio DTPA. Ao comparar os pacientes definidos como apresentando obstrução de vias aéreas (Oxig c/DPO) com aqueles definidos como sem obstrução de vias aéreas (Oxig s/DPO), observamos diferenças estatisticamente significativas nas médias do CEF₁ (p=0,008) e do FEF₇₅/ CVF (p=0,029). Entretanto, as médias de irradiação cumulativa máxima (RmaxMd) nos dois subgrupos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas (p=0,960), assim como a média dos SlopeMd nos dois subgrupos não diferiu significativamente (p=0,903).

Tabela 4.14: Influência da obstrução das vias aéreas inferiores na cintilografia pulmonar dos pacientes que utilizaram Oxigênio como veículo do radioaerossol ^{99m}Tc -DTPA

	CEF₁ Média (DP)	FEF₇₅/CVF Média (DP)	RmaxMd Média (DP)	SlopeMd Média (DP)
Oxig c/ DPO (n=4)	63,25 (14,11)	15,00 (6,73)	1.784.600 (1.067.550)	3.467 (651)
Oxig s/ DPO (n=6)	89,83 (6,42)	55,52 (29,41)	1.750.758 (983.646)	3.373 (1.385)
* "p"	0,008	0,029	0,960	0,903

* Valores obtidos através do teste T de Student;

Legendas: CEF₁; Coeficiente Expiratório Forçado no 1º segundo; FEF₇₅ / CV forç: Fluxo máximo a 75% da manobra de Capacidade Vital Forçada ajustada à Capacidade Vital Forçada; RmaxMd: é a média de contagem máxima obtida em ambos pulmões; SlopeMd: é a média de inclinação entre os pulmões direito e esquerdo;

Oxig c/ DPO: pacientes do grupo Oxigênio com alterações concomitantes nos CoefEF_{1s} e FEF₇₅/Cvforç;

Oxig s/ DPO: pacientes do grupo Oxigênio sem alterações concomitantes nos CoefEF_{1s} e FEF₇₅/CVforç.

Na Tabela 4.15, estão descritas e comparadas as médias dos resultados da espirometria e da cintilografia, dos subgrupos de pacientes definidos como tendo obstrução de vias aéreas inferiores (Heliox c/DPO e Oxig c/DPO). Observa-se que o componente obstrutivo destes pacientes, mensurado pelos CEF₁ e FEF₇₅/ CVF, não apresentava diferença estatisticamente significativa ($p=0,639$ e $0,386$; respectivamente). Ao avaliar o efeito do veículo (Heliox *versus* Oxigênio) na administração do radioaerossol ^{99m}Tc -DTPA em pacientes com o mesmo grau de obstrução, observou-se que o subgrupo Heliox c/DPO apresentou um SlopeMd de $5.697 (\pm 1.365)$, que é significativamente maior ($p=0,017$) do que o SlopeMd de $3.467 (+651)$, apresentado pelo subgrupo Oxig c/DPO.

Tabela 4.15: Pacientes com obstrução das vias aéreas inferiores que utilizaram Oxigênio ou Heliox como veículo do radioaerossol ^{99m}Tc DTPA na cintilografia pulmonar ventilatória.

	CEF _{1s} Média (DP)	FEF ₇₅ /CVF Média (DP)	RmaxMd Média (DP)	SlopeMd Média (DP)
Heliox c/ DPO (n=6)	66,5 (7,01)	18,17 (4,36)	2.755.891 (801.859)	5.697 (1365)
Oxig c/ DPO (n=4)	63,25 (14,11)	15,00 (6,73)	1.784.600 (1.067.550)	3.467 (651)
* "p"	0,639	0,386	0,137	0,017

* Valores obtidos através do teste T de Student;

Legendas: CEF₁; Coeficiente Expiratório Forçado no 1º segundo; FEF₇₅ / CV forç: Fluxo máximo a 75% da manobra de Capacidade Vital Forçada ajustada à Capacidade Vital Forçada; RmaxMd: é a média de contagem máxima obtida em ambos pulmões; SlopeMd: é a média de inclinação entre os pulmões direito e esquerdo;

Heliox c/ DPO: pacientes do grupo Heliox com alterações concomitantes nos CoefEF_{1s} e FEF₇₅/Cvforç; Oxig c/ DPO: pacientes do grupo Oxigênio com alterações concomitantes nos CoefEF_{1s} e FEF₇₅/Cvforç.

Na Tabela 4.16, estão descritas e comparadas as médias dos resultados da espirometria e da cintilografia, dos subgrupos de pacientes definidos como não apresentando obstrução de vias aéreas inferiores (Heliox s/DPO e Oxig s/DPO). Observou-se que as médias dos CEF₁ e FEF₇₅/ CVF desses pacientes encontravam-se dentro dos níveis de normalidade, e não apresentavam diferença estatisticamente significativa (p=0,721 e 0,506; respectivamente). Ao avaliar o efeito do veículo (Heliox *versus* Oxigênio) na administração do radioaerossol ^{99m}Tc -DTPA na cintilografia ventilatória pulmonar de pacientes sem componente obstrutivo, observou-se que os subgrupo Heliox s/DPO e Oxig s/DPO não apresentaram diferenças estatisticamente significativas nas médias do RmaxMd (p=0,795), e nem no SlopeMd (p=507).

Tabela 4.16: Pacientes sem obstrução das vias aéreas inferiores que utilizaram Oxigênio ou Heliox como veículo do radioaerossol ^{99m}Tc DTPA na cintilografia pulmonar ventilatória.

	CEF ₁ Média (DP)	FEF ₇₅ /CVF Média (DP)	RmaxMd Média (DP)	SlopeMd Média (DP)
Heliox s/ DPO (n=4)	91,5 (7,85)	68,5 (28,21)	1.598.075 (675.310)	4.052 (1707)
Oxig s/ DPO (n=6)	89,8 (6,42)	55,5 (29,41)	1.750.758 (983.646)	3.373 (1.385)
* "p"	0,721	0,506	0,795	0,507

* Valores obtidos através do teste T de Student;

Legendas: CEF₁; Coeficiente Expiratório Forçado no 1º segundo; FEF₇₅ / CV forç: Fluxo máximo a 75% da manobra de Capacidade Vital Forçada ajustada à Capacidade Vital Forçada; RmaxMd: é a média de contagem máxima obtida em ambos pulmões; SlopeMd: é a média de inclinação entre os pulmões direito e esquerdo;

Heliox s/ DPO: pacientes do grupo Heliox sem alterações concomitantes nos CoefEF_{1s} e FEF₇₅/Cvforç; Oxig s/ DPO: pacientes do grupo Oxigênio sem alterações concomitantes nos CoefEF_{1s} e FEF₇₅/Cvforç.

4.3. Diâmetro médio das partículas de aerossol

Na Tabela 4.17, estão descritos os resultados da determinação do diâmetro médio das partículas do radioaerossol ^{99m}Tc -DTPA, gerado pelo nebulizador Aerogama^R, utilizando o Heliox ou o Oxigênio como veículo, a um fluxo de dez litros por minuto. Estas medidas foram realizadas no mesmo local (Laboratório de Caracterização Tecnológica da Escola Politécnica da Universidade de São Paulo), com a mesma tecnologia, porém, em períodos diferentes. A mensuração do diâmetro médio das partículas de ^{99m}Tc -DTPA, tendo como veículo o Oxigênio foi realizada em dezembro de 1995⁹³. Em abril de 1997, foi medido o diâmetro médio das partículas do radioaerossol que tinha o Heliox como veículo.

Tabela 4.17: Diâmetro médio das partículas de radioaerossol ^{99m}Tc -DTPA quando se utiliza Heliox ou Oxigênio como veículo da nebulização

	Heliox (10 litros/min)	Oxigênio (10 litros/min)	**p**
Diâmetro médio das Partículas (\pm DP)	2,13 (0,62)	0,88 (0,99)	0,004
Diâmetro no Qual 95% das partículas são filtradas	2,40 μ	2,25 μ	NS

* Valor obtido através do teste T de Student

Ao analisar os dados apresentados na Tabela 4.17, observa-se que o diâmetro médio das partículas do radioaerossol ^{99m}Tc -DTPA, tendo o Heliox como veículo a um fluxo de dez litros por minuto, apresentam diâmetro médio de 2,13 (\pm 0,62 μ), que é significativamente maior ($p=0,004$) do que aquelas geradas quando o Oxigênio é utilizado como veículo da nebulização (0,88 \pm 0,99 μ).

5- Discussão

5.1.- Delineamento do estudo

A escolha do delineamento de uma pesquisa baseia-se em uma série de fatores, tais como a frequência e dimensão do evento a ser avaliado, a possibilidade de reproduzi-lo experimentalmente, a capacidade de mensurá-lo, os aspectos morais, éticos legais e financeiros, assim como as facilidades e/ou limitações operacionais. Tendo em mente tais limitações, o pesquisador deverá sempre optar pelo delineamento que lhe dê maior segurança para aceitar ou negar a hipótese que está sendo avaliada em sua pesquisa (WAGNER, 1998; EVIDENCE-BASED MEDICINE WORKING GROUP, 1992).

Neste estudo, conforme referido na seção objetivos, pretendíamos testar a hipótese de que o Heliox, quando utilizado como veículo para estudo da ventilação através de cintilografia com $^{99m}\text{TC-DTPA}$, propiciaria uma melhor penetração e distribuição de radioaerosol nos pulmões de crianças e adolescentes com doença pulmonar obstrutiva, quando comparado com o Oxigênio, que é o veículo padronizado. Dentre as opções possíveis para testar esta hipótese, optamos por realizar um ensaio clínico randomizado, por considerá-lo como o mais adequado e o que melhor atende aos objetivos propostos. Este tipo de estudo baseia-se em comparar os desfechos de dois ou mais grupos alocados de forma aleatória a terapias ou intervenções (WAGNER, 1998).

A exemplo de outros estudos, os resultados do ensaio clínico randomizado também podem ser prejudicados e questionados, em razão da presença de erros sistemáticos ou vícios. Estes erros sistemáticos são definidos como distorções incluídas na pesquisa, por falta de cuidado do pesquisador, que afetam as comparações e resultados. Basicamente, os vícios dos trabalhos científicos poderiam ser agrupados em três grandes grupos (WAGNER,

1998; EVIDENCE-BASED MEDICINE WORKING GROUP, 1992; COMITÊ INTERNACIONAL DE EDITORES DE REVISTAS BIOMÉDICAS, 1997):

(a) *vício de seleção* - ocorre quando grupos que deveriam ser iguais, apresentam diferenças entre si por problemas no recrutamento (critérios de seleção inadequados ou perda exagerada de indivíduos). Para evitar tais vícios, é recomendável que se adotem critérios de inclusão e exclusão rígidos e bem definidos. Porém, na tentativa de evitar de incorrer nesse erro, o pesquisador acaba se defrontando com um novo impasse: o dilema do tamanho da amostra *versus* o seu poder estatístico. Ao adotar critérios de seleção extremamente rígidos, corre o risco de obter uma amostra muito pequena e sem um poder estatístico capaz de demonstrar o efeito desejado. Isto é particularmente verdadeiro no caso de se comparar fenômenos com pequena variabilidade ou expressão. Por outro lado, se for muito liberal nos critérios de inclusão e exclusão, poderá obter grupos diferentes entre si, e os resultados deverão ser questionados quanto à variabilidade dos indivíduos que compõem cada grupo.

No presente estudo, em razão da magnitude esperada do fenômeno em avaliação e das variáveis utilizadas, pudemos optar por trabalhar com uma população restrita de indivíduos, que foi determinada através de um cálculo amostral. Assim, pudemos utilizar critérios de inclusão e exclusão mais rígidos, o que aumentou a homogeneidade de nossa população, de forma que os dois grupos apresentassem exatamente as mesmas características, diferindo apenas no tipo de intervenção (utilização de Heliox ou Oxigênio como veículo do radioaerossol $^{99m}\text{Tc-DTPA}$). Dentro deste aspecto, deve-se ressaltar que quanto maior for a rigidez nos critérios de inclusão e exclusão, maior será o tempo necessário para obter tais indivíduos e atingir o número estimado de pacientes. Este foi o grande problema enfrentado

nesse estudo, quando foram necessários cerca de trinta meses para obter 22 indivíduos que atendessem aos critérios inclusão e exclusão.

(b) *vício de aferição* - ocorre quando a coleta da informações é realizada de forma inadequada por má definição, limitação técnica ou intervenção (voluntária ou involuntária). Este vício de aferição é particularmente comum quando a forma de avaliação é realizada utilizando medidas não exatas, arbitradas de forma subjetiva e, especialmente, se o investigador ou o paciente tem conhecimento da intervenção no momento da avaliação.

Uma das técnicas que melhor neutraliza este vício de aferição é quando nem o paciente e nem o investigador tem conhecimento de quem está sendo submetido ao tratamento, e/ou quem pertence ao grupo controle (estudo duplo cego). Porém, em alguns casos, é muito difícil obter-se este "cegamento" por parte do investigador. Neste caso, visando a credibilidade dos dados mensurados, é imprescindível que o método de avaliação seja objetivo, sem a possibilidade da interpretação ou intervenção do pesquisador.

Em nosso estudo, a randomização dos pacientes foi estabelecida previamente, por sorteio. Entretanto, no momento de realizar o estudo de cintilografia pulmonar ventilatória com ^{99m}Tc -DTPA, o médico responsável pelo exame obrigatoriamente tomava conhecimento de quem havia sido alocado a receber Heliox ou Oxigênio como veículo do radioaerossol. Além deste fato, deve-se registrar que o Heliox é fornecido em cilindros metálicos com uma cor e formato diferente dos cilindros de Oxigênio, sendo portanto, facilmente identificado. Mas, mesmo não havendo "cegamento" por parte de um dos interessados na pesquisa, pode-se afirmar que neste estudo não se incorreu em vício de aferição, pois as medidas utilizadas foram todas objetivas, realizadas automaticamente por um aparelho, e independem do interesse do investigador. O único cuidado que deveria ser tomado

era o de que todos os pacientes recebessem as mesmas informações e orientações para realizar adequadamente o estudo. Neste aspecto, tínhamos o cuidado de orientá-los antes de tomarmos conhecimento de qual o veículo gasoso que o paciente havia sido alocado para realizar a cintilografia.

(c) *vício de confusão* - ocorre quando fatores externos podem explicar, em parte ou totalmente, a relação entre o fator em estudo e o desfecho. No nosso caso, como tratava-se de uma intervenção rápida, padronizada e específica em um grupo de pacientes com características muito semelhantes, a chance de ocorrer vício de confusão é muito remota ou, provavelmente, nula.

Em razão dos métodos de avaliação e das variáveis utilizadas (contínuas ou numéricas), os resultados obtidos no presente estudo foram, em sua imensa maioria, expressos através de médias com os respectivos desvios-padrão. Esta metodologia, entre outras vantagens, permite realizar comparações com a utilização de testes estatísticos menos complexos ou sofisticados e com um alto poder de definição, como o teste T de Student.

5.2 - Amostra submetida ao estudo

5.2.1 - Dados antropométricos e de qualificação da amostra

Atendendo aos objetivos de nossa pesquisa, definimos como população do estudo: crianças e adolescentes, entre 5 e 18 anos, portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica, secundário ao comprometimento de vias aéreas inferiores. Dentro da amplitude deste diagnóstico, na infância e adolescência, pode-se encontrar uma série de causas, tais como patologias neonatais (displasia broncopulmonar), patologias cirúrgicas (hérnia diafragmática), patologias inflamatórias ou alérgicas (asma), doenças congênitas e progressivas

(mucoviscidose), patologias adquiridas (pneumopatia pós-viral), entre outras (PHELAN et al, 1982; STOKES, 1997; ANAS, 1997; GIUGNO et al, 1997; PIVA et al, 1996a; PIVA et al, 1998b). A prevalência de cada uma destas doenças é variável, e depende dos critérios e do local onde é realizada a medida (PHELAN et al, 1982; MARTINEZ et al, 1995; SANTANA, 1995).

A Unidade de Pneumologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre é uma unidade de referência nacional para o atendimento de pacientes com Fibrose Cística. Além do atendimento hospitalar, oferece a estes pacientes a possibilidade de atendimento em nível ambulatorial, com todas as facilidades disponíveis. Neste mesmo ambulatório, os pneumologistas pediátricos da Unidade realizam o acompanhamento de pacientes com diagnóstico de asma grave, e alguns pacientes com pneumopatia pós-viral (bronquiolite obliterante).

Assim, ao receber pacientes referidos desta unidade para serem incluídos no presente estudo, diminuimos a possibilidade de uma grande variabilidade nos diagnósticos etiológicos da doença pulmonar obstrutiva crônica. Possibilitando, dentro deste aspecto, trabalhar com uma população mais homogênea.

O diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica, em razão da amplitude de causas e manifestações, é baseado predominantemente em aspectos clínicos⁹⁸. Neste sentido, definimos como critérios de inclusão: pacientes com sintomas respiratórios persistentes, a despeito da medicação diária utilizada para controle de sua doença (broncodilatadores, corticóides inalados, antibióticos e/ou enzimas pancreáticas). A intensidade destes sintomas pode variar de acordo com: (a) o caráter progressivo da doença; (b) a frequência de infecções secundárias e descompensações; (c) da resposta às medidas

terapêuticas e profiláticas; (d) do impacto sobre o crescimento e desenvolvimento do sistema respiratório (MORRAY & REDDING, 1981).

O fato de nossos pacientes serem oriundos de um local específico (ambulatório da Unidade de Pneumologia Pediátrica do HCPA), possibilitou-nos dispor de uma amostra mais homogênea em relação ao diagnóstico etiológico de pneumopatia obstrutiva crônica de vias aéreas inferiores. Entretanto, em razão das dificuldades conceituais, não poderíamos afirmar o mesmo em relação ao comprometimento da função pulmonar dos pacientes referidos para o estudo. Para atender a este pressuposto, decidimos realizar o estudo da função pulmonar (espirometria) para quantificar individualmente e comparar os grupos quanto à gravidade do quadro obstrutivo.

Utilizamos como ponto de corte a idade de 5 anos, em razão da necessidade de contar com a cooperação do paciente para realizar os testes de função pulmonar e cintilografia, o que se tornaria muito mais trabalhoso e sujeito a erros no caso de incluirmos pacientes com idade inferior ao estabelecido.

Ao analisar os vinte casos que foram objetos deste estudo, pudemos constatar tratar-se de uma população homogênea, em que os grupos Heliox e Oxigênio eram constituídos por pacientes com características muito semelhantes. Dentre estas características, devem ser analisadas aquelas que podem influir diretamente no resultado do estudo, como a idade, a altura, o peso e a superfície corpórea.

Sabe-se que os volumes pulmonares e a capacidade pulmonar têm relação direta com a altura e a superfície corpórea (PHELAN et al, 1982; LEEF & SCHUMACKER, 1996; MENNA BARRETO, 1998; MALLOZI & ROZOV, 1998; KLEIN et al, 1995; KNUUDSON et al, 1976). Como consequência deste fato, durante a cintilografia, a

distribuição do radioaerossol no interior da árvore respiratória é melhor obtida em pacientes maiores, e com uma superfície alveolar maior (BRAIN & VALBERG, 1979; PIRSCHER et al, 1965; PIRSCHER et al, 1971; WAGNER, 1976; NOREMBERG & HLADIK III, 1996; GAINEY, 1994). Quanto a estas variáveis antropométricas, pode-se afirmar que os dois grupos eram homogêneos, pois as médias de peso, altura e superfície corpórea não apresentaram diferenças estatisticamente significativas (Tabela 4.3). Deste modo, as possíveis diferenças de resultados obtidos nos dois grupos não poderiam ser atribuídas às diferenças antropométricas.

A análise do diagnóstico etiológico, do gênero e da situação nutricional dos pacientes submetidos ao estudo, nos permite fazer comparações qualitativas entre os dois grupos. Pode-se constatar que a distribuição dos sexos era muito semelhante, e que os dois grupos eram constituídos, basicamente, por duas patologias: asma e fibrose cística.

Doenças crônicas, quando atingem a criança em fase de crescimento ocasionam, muitas vezes, prejuízos no desenvolvimento somático e/ ou psicomotor (LITT & VAUGHAN III, 1992; PERRIN & GERRITY, 1984). A desnutrição pode estar presente em 10 a 26% dos pacientes ambulatoriais com doença pulmonar obstrutiva crônica. Quando avaliados, durante a hospitalização, esta prevalência de desnutrição aproxima-se de 45-50% (FERREIRA et al, 1998) ¹⁰⁰. Este comprometimento é variável em função da intensidade da patologia, da frequência e gravidade de seus sintomas, das medidas adotadas para seu controle, da resposta ao tratamento, entre outras (PHELAN et al, 1982; ANAS, 1997; SANTANA, 1995; PERRIN & GERRITY, 1984; FERREIRA et al, 1998). Para se acompanhar o crescimento somático de pacientes pediátricos, é preconizado que se adote como padrão a curva de peso e altura do NCHS (NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS,

1979). Dentro desta avaliação, supõe-se que pacientes que se encontrem abaixo do 10º percentil de peso e altura correm sérios riscos de apresentar estado nutricional compatível com desnutrição. Com esta medida apenas, não é possível firmar ainda o diagnóstico de desnutrição nestes pacientes. Esta cautela justifica-se porque aproximadamente 10% da população normal pode encontrar-se nesta faixa. Porém, a coexistência de patologia crônica associada ao peso e altura abaixo do 10º percentil, eleva em muito a probabilidade de que ocorra desnutrição neste grupo (NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS, 1979; LITT & VAUGHAN III, 1992).

Observamos, tanto no grupo Heliox como no grupo Oxigênio, que um número reduzido de pacientes (dois em cada grupo) apresentava peso e altura igual ou inferior ao 10º percentil (Tabelas 4.1 e 4.2). Estes achados, além de compatíveis com os dados de literatura (FERREIRA et al, 1998), demonstram uma grande semelhança entre os dois grupos. Por outro lado, nos faz supor que na população estudada, o grau de comprometimento pulmonar não seja tão intenso, pois, 80% dos pacientes dos dois grupos, situavam-se acima do 10º percentil da curva de peso e altura do NCHS, apresentando, desta forma, um satisfatório desempenho nutricional.

5.2.2 - Resultados da espirometria

A espirometria, neste estudo, tinha a finalidade de documentar e quantificar o grau de obstrução nas vias aéreas dos pacientes que seriam submetidos à cintilografia, utilizando Heliox ou Oxigênio como veículo do radioaerossol $^{99m}\text{Tc-DTPA}$. Este é o teste mais indicado e utilizado nestas situações por sua simplicidade, praticidade e especificidade. Uma das poucas limitações deste teste, é o fato de depender da cooperação do paciente. Sendo,

portanto, preconizado realizá-lo em crianças com idades superiores a 5 anos, como no caso da população em estudo (PHELAN, 1982; AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1987).

Através dos dados da espirometria, nos seria permitido comparar os indivíduos dos dois grupos, e classificá-los como apresentando ou não obstrução ao fluxo aéreo nas vias aéreas inferiores. De acordo com estes achados, poderíamos posteriormente, através de análise estratificada, comparar o desempenho na cintilografia pulmonar dos diferentes subgrupos, quando utilizassem Heliox ou Oxigênio como veículo do radioaerossol $^{99m}\text{Tc-DTPA}$.

Os parâmetros utilizados nesta pesquisa, para efeito de avaliação e classificação da função pulmonar, foram a Capacidade Vital Máxima (CVF), o Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (VEF_1), o Coeficiente Expiratório Forçado no 1º segundo (CEF_1) e o Fluxo Expiratório a 75% da Capacidade Vital Forçada ajustado à Capacidade Vital Forçada ($\text{FEF}_{75}/\text{CVF}$).

Ao analisar os resultados da espirometria apresentado pelos indivíduos dos grupos do Heliox e do Oxigênio (Tabelas 4.4 e 4.5), pode-se destacar os seguintes achados:

(a) A Capacidade Vital encontrava-se reduzida em apenas quatro dos vinte pacientes submetidos ao estudo completo (25%), havendo um paciente no grupo do Heliox e outros três no grupo do Oxigênio. Este achado demonstra que apenas uma pequena parcela dos pacientes apresentava uma limitação ventilatória de maior gravidade.

É sabido que a redução da Capacidade Vital não é uma medida específica e nem sensível para avaliar pacientes com obstrução de vias aéreas inferiores. Mas, a redução da Capacidade Vital, quando presente nestes pacientes, sugere que o quadro obstrutivo de vias aéreas inferiores apresenta uma conotação de maior gravidade, ou um estágio mais avançado

da doença (COREY et al, 1997; MACKLEM, 1998; MENNA BARRETO, 1998; KLEIN et al, 1995; KNUDSON et al, 1976; WIMOTT & FIEDLER, 1994).

(b) O VEF₁ encontrava-se alterado em 50% dos pacientes, ocorrendo em quatro pacientes no grupo do Heliox, e seis no grupo do Oxigênio. De uma maneira geral, o Volume Expiratório Forçado no 1º segundo altera-se nos processos obstrutivos de grandes e pequenas vias aéreas, sendo considerado como um teste sensível para definir obstrução das vias aéreas inferiores em pacientes com asma e fibrose cística (COREY et al, 1997; MENNA BARRETO, 1998; MALLOZI & ROZOV, 1998; WIMOTT & FIEDLER, 1994; DAVIS, 1997; PFAFF & MORGAN, 1994). Entretanto, alguns trabalhos têm sugerido que o VEF₁ possa não apresentar a sensibilidade que se imaginava para detectar quadros leves de obstrução de vias aéreas inferiores, quando comparados com outros índices como o FEF₂₅₋₇₅ (ROSENTHAL et al, 1993). Nesta mesma direção, alguns estudos tem demonstrado que o VEF₁, em crianças com asma, não apresentou uma boa correlação nem com a intensidade da hipoxemia e nem com o grau de sofrimento respiratório, manifesto através do uso da musculatura acessória (KEREM et al, 1991; GEELHOED et al, 1990).

(c) Em razão das críticas envolvendo a aceitação do VEF₁ como um parâmetro sensível para definir obstrução de vias aéreas inferiores em crianças, decidimos, em nosso estudo, além de mensurar o VEF₁, adotar outros critérios. Definimos como pacientes com obstrução ao fluxo aéreo, aqueles que apresentassem na espirometria um CEF₁ inferior a 0,75 e um FEF₇₅ / CVF menor que 0,25. Atualmente, estes dois parâmetros são considerados como os índices mais sensíveis, para demonstrar a existência de obstrução de vias aéreas inferiores (MENNA BARRETO, 1998; KLEIN et al, 1995; KNUDSON et al, 1976).

O CEF₁ e o FEF₇₅/ CVF encontravam-se concomitantemente alterados em 50% dos pacientes, sendo seis no grupo do Heliox, e quatro no grupo do Oxigênio. Estes achados demonstram que, apesar de todos os pacientes apresentarem diagnóstico clínico de doença pulmonar obstrutiva crônica, apenas a metade destes, no momento do exame, apresentava provas de função pulmonar alterada e compatível com obstrução ao fluxo aéreo. Este achado está de acordo com estudos prévios, quando foram avaliados pacientes com definido comprometimento de vias aéreas inferiores e em crise de dispnéia, tendo sido observada uma baixa correlação entre os achados clínicos e a sua expressão nas provas de função pulmonar (COREY et al, 1997; KEREM et al, 1991; JACOB et al, 1998; GEELHOED et al, 1990).

(d) Ao analisar as médias de espirometria obtidas pelos dois grupos (Tabela 4.6) , pode-se afirmar que os indivíduos do grupo do Oxigênio e do Heliox apresentavam o mesmo grau de comprometimento pulmonar, uma vez que as médias dos quatro parâmetros avaliados em ambos os grupos foram semelhantes, e não apresentaram diferenças estatisticamente significativas.

Frente aos resultados acima analisados, pode-se afirmar que os critérios adotados para realizar a seleção da amostra para esta pesquisa nos permitiram trabalhar com uma amostra homogênea nos aspectos antropométricos, diagnósticos, nutricional e de função pulmonar. Desta forma, mesmo após realizar a randomização, verificou-se que os dois grupos eram iguais, diferindo apenas na intervenção em avaliação: a utilização de Oxigênio ou Heliox como veículo do radioaerosol ^{99m}Tc-DTPA durante a cintilografia pulmonar, em pacientes pediátricos com doença pulmonar obstrutiva crônica.

5.3 - Desfecho: cintilografia pulmonar com ^{99m}Tc -DTPA, tendo como veículos Heliox ou Oxigênio

5.3.1 - Slopes e pontos de inflexões das curvas de aquisição

O estudo da cintilografia pulmonar ventilatória baseia-se na administração de um radioaerossol, como o ^{99m}Tc -DTPA por nebulização, utilizando um gás como veículo. Ao final da inalação, a irradiação pulmonar é mensurada, em intervalos regulares (10 segundos), através de uma gama-câmara. No Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, utiliza-se a gama-câmara de cintilação tipo Anger, modelo MB 9200 (Gamma Müvek, Budapest, Hungria), equipada com um colimador de baixa energia. Com esta técnica, é possível visualizar, registrar e quantificar a distribuição do radioaerossol em ambos campos pulmonares (O'BRODOVICH & COATES, 1984; PIRCHER et al, 1965; PIRCHER et al, 1971; TAPLIN & POE, 1965; WAGNER, 1976; DALCIN, 1996).

os resultados da cintilografia pulmonar ventilatória são expressos através de duas variáveis associadas (O'BRODOVICH & COATES, 1984; PIRCHER et al, 1965; PIRCHER et al, 1971; TAPLIN & POE, 1965; WAGNER, 1976; DALCIN, 1996):

(a) A aquisição de radioatividade pulmonar: é a medida da captação cumulativa do radioaerossol ^{99m}Tc -DTPA no interior de cada campo pulmonar (expresso em contagens). Esta medida, crescente e cumulativa, atinge o valor máximo quando todo radioaerossol disponível está acumulado nos campos pulmonares. A partir deste ponto, inicia a depuração do radioaerossol, e ocorre o decréscimo progressivo de sua concentração pulmonar (ponto de inflexão da curva).

(b) A variável tempo: como já referido, este aparelho realiza a contagem de radioatividade acumulada nos campos pulmonares em intervalos regulares de dez segundos.

Assim, teoricamente, é possível expressar em que momento da cintilografia ocorreu a maior aquisição de radioatividade em cada campo pulmonar.

Tendo em mente a hipótese do estudo, de que o Heliox, quando utilizado como veículo para estudo da ventilação através de cintilografia com $^{99m}\text{Tc-DTPA}$, propiciaria uma melhor penetração e distribuição de radioaerossol nos pulmões de crianças e adolescentes com doença pulmonar obstrutiva, quando comparado com o veículo padronizado (Oxigênio); poderíamos considerar que, mensurando a radioatividade dos campos pulmonares e os respectivos tempos necessários para atingir o máximo de radioatividade constituiriam as medidas mais adequadas para realizar as comparações entre os dois grupos (*Heliox versus Oxigênio*). Entretanto, algumas indagações e considerações neste sentido devem ser realizadas.

(a) Qual a expectativa dos pesquisadores em relação concentração de radioatividade pulmonar, quando o Heliox for utilizado como veículo do $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ na cintilografia pulmonar ventilatória ?

Dependendo do veículo utilizado, da patologia pulmonar, das características da partícula radioativa, estima-se que, apenas entre 1 e 15% do material oferecido na nebulização realmente atinja as vias aéreas inferiores (FOK et al, 1996; PIRCHER et al, 1971; TAPLIN & POE, 1965; WAGNER, 1976; LINE, 1995; GAINEY, 1994; ALDERSON et al, 1984). O fato de que apenas uma pequena parcela do radioaerossol oferecido na nebulização consiga realmente atingir o interior dos campos pulmonares, representa uma grande dificuldade para utilizar esta medida na comparação dos efeitos do Heliox contra o Oxigênio, quando utilizados como veículos de nebulização. Isto ocorre porque mesmo considerando-se que o Heliox promova um aumento real na concentração de radioaerossol nos campos

pulmonares, para demonstrar este efeito com segurança (atingir o poder estatístico), em razão da grande perda de contraste radioativo, seria necessário elevar consideravelmente o número de indivíduos envolvidos na pesquisa.

Um outro dado que merece ser ressaltado, é que o aparelho de cintilografia apresenta uma limitação para definir, com exatidão, em que áreas dos campos pulmonares ocorre maior deposição de contraste. Sendo esta medida aproximada, e sujeita a uma grande variabilidade, em razão de que os limites dos campos a serem mensurados devem ser definidos caso a caso pelo médico responsável pelo exame, haveria a possibilidade de ocorrer vício de mensuração, com influência direta nos resultados obtidos.

Levando em conta tais considerações, os pesquisadores optaram por mensurar a radioatividade máxima acumulada nos campos pulmonares de todos os indivíduos participantes do estudo, desconsiderando se haveria maior radioatividade nas regiões centrais ou periféricas. Entretanto, em razão de suas limitações, esta não foi considerada a medida padrão, neste estudo, para efeito de comparação dos dois grupos.

(b) Qual a expectativa dos pesquisadores em relação ao tempo para atingir o pico máximo de irradiação, quando o Heliox for utilizado como veículo do ^{99m}Tc -DTPA em cintilografia pulmonar ventilatória ?

Pelas propriedades já enumeradas do Heliox (HOUCK et al, 1990; CURTIS et al, 1986; SKRINKAS et al, 1983; WOLFSON et al, 1984), espera-se uma redução no tempo para atingir o pico máximo de radioatividade pulmonar. Baseados nesta expectativa, é que foi calculado o tamanho amostral. Entretanto, como já ressaltado, a leitura cumulativa da radioatividade pulmonar não é realizada continuamente, e sim, a intervalos regulares de 10 segundos. Assim, mesmo que estes intervalos regulares comportem-se como uma variável

contínua numérica, pode-se aventar a hipótese de que os intervalos de leitura possam ser demasiadamente longos para detectar modificações mais sutis ou mais discretas.

Foi realizada a medida dos tempos para atingir a concentração máxima de radioatividade nos campos pulmonares de todos os indivíduos participantes do estudo. Entretanto, em razão das limitações técnicas para definir a variável tempo (intervalos de dez segundos), os pesquisadores não consideraram que esta medida fosse fidedigna e pudesse ser a melhor forma de avaliar o desempenho dos dois grupos.

(c) Haveria outra forma segura e eficaz de mensurar o efeito do Heliox na distribuição do radioaerossol ^{99m}Tc -DTPA, dentro dos campos pulmonares, na cintilografia pulmonar ventilatória ?

Para expressar a medida de irradiação cumulativa pulmonar é praxe que se construa uma curva de dois eixos, onde, no eixo X (abscissa) consta a variável tempo, e no eixo Y (ordenada) é medida a quantidade acumulada de irradiação. Desta forma, no estudo cintilográfico pulmonar ventilatório é gerada uma curva binominal, que parte do ponto zero de ambos eixos, e vai apresentar uma inclinação variável com a quantidade de radioatividade pulmonar acumulada e com o tempo necessário para atingir esta concentração. Na realidade, a inclinação desta curva é uma expressão da quantidade de radioaerossol incorporado pelos campos pulmonares, por unidade de tempo, até atingir o pico máximo de concentração.

A inclinação desta curva também é definida como *slope*, podendo ser facilmente determinada pela gama-câmara, e expressa de forma numérica. Por esta razão, os pesquisadores, levando em conta as limitações da utilização das outras medidas da cintilografia, decidiram mensurar o efeito do Heliox, na distribuição do radioaerossol ^{99m}Tc -DTPA dentro dos campos pulmonares, preferencialmente, através das inclinações das curvas de

aquisição de radioatividade. Sendo considerado o *slope* como a melhor e mais específica medida para quantificar o desfecho proposto neste estudo.

O uso do *slope* como medida para avaliar e comparar os efeitos do Heliox em situações experimentais já foi utilizado e validado por Houck e colaboradores. Neste estudo, os autores testaram várias concentrações do Heliox administrado através de sistemas artificiais que geravam diferentes resistências (HOUCK et al, 1990). Portanto, o uso da medida do *slope* nesta situação não é um procedimento novo, e, dentro de nossa análise, tampouco representa um vício de aferição.

5.3.2 - Resultados da cintilografia pulmonar ventilatória

Os resultados da cintilografia pulmonar ventilatória neste estudo (Tabelas 4.9 e 4.12), poderiam ser assim sintetizados:

(a) O grupo que utilizou o Heliox como veículo do radioaerosol ^{99m}Tc -DTPA, apresentou melhores inclinações nas curvas de aquisição de radioatividade (melhores *slopes*) do que o grupo que utilizou o Oxigênio como veículo.

(b) Os grupos que utilizaram o Heliox ou o Oxigênio como veículos do radioaerosol ^{99m}Tc -DTPA, não apresentaram diferenças significativas nos tempos para atingir o pico máximo de radioatividade pulmonar.

(c) Os grupos que utilizaram o Heliox ou o Oxigênio como veículos do radioaerosol ^{99m}Tc -DTPA, não apresentaram diferenças significativas nos picos máximos de radioatividade pulmonar atingida.

Quando comparamos os efeitos da utilização do Heliox e do Oxigênio como veículos do radioaerosol na cintilografia, através da análise dos *slopes*, observamos nítido

benefício em favor do Heliox. Por outro lado, não observou-se esta mesma diferença, estatisticamente significativa, quando foram utilizadas as outras duas medidas de avaliação: o pico máximo de radioatividade nos campos pulmonares e os tempos transcorridos para atingir este pico.

O fato de que os resultados obtidos com a análise dos *slopes* não se confirmaram quando os grupos foram comparados através dos tempos para atingir o pico máximo de radioatividade pulmonar e da concentração cumulativa máxima de radioatividade pulmonar atingida, conforme discutido anteriormente, pode ser atribuído a: (i) limitações técnicas destas duas medidas; (ii) sua baixa sensibilidade; e (iii) tamanho da amostra inadequado para utilizar este tipo de medidas. Neste aspecto, é interessante ressaltar que, quando se utiliza uma amostra pequena para mensurar um determinado fenômeno, os resultados negativos não devem e nem podem ser interpretados ou analisados como valores definitivos.

Levando em consideração o tamanho amostral, a metodologia empregada e as limitações operacionais, os pesquisadores já haviam definido previamente que a forma mais correta de avaliar o desfecho na cintilografia, neste estudo, seria através das medidas das inclinações das curvas de aquisição de radioatividade nos campos pulmonares - a medida dos *slopes*. Sendo assim, a comparação entre os *slopes* foi adotada como a medida padrão para avaliar a influência de dois diferentes gases (Heliox e Oxigênio), quando utilizados como veículos do radioaerosol $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ na cintilografia pulmonar ventilatória de pacientes pediátricos com doença pulmonar obstrutiva crônica.

Tomando por base este parâmetro de avaliação, pudemos demonstrar que grupo que utilizou o Heliox como veículo do radioaerosol $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ apresentou melhores

inclinações nas curvas de aquisição de radioatividade (*slopes*) do que o grupo que utilizou o Oxigênio como veículo. Este resultado permite que se aceite a hipótese geral do trabalho, e se conclua que o Heliox, através de suas propriedades físicas (HOUCK et al, 1990; CURTIS et al, 1986; PASHAYAN et al, 1988; WOLFSON et al, 1984), promove uma melhor dispersão e distribuição de partículas de radioaerosol do que a obtida pelo Oxigênio.

As características do fluxo desenvolvido pelos gases, ao percorrerem um tubo cilíndrico, são regidas pela equação de Reynolds ($\rho Vd / \mu$), onde ρ é a densidade do gás, V a velocidade, d o diâmetro do tubo e μ a viscosidade do gás (TOBIAS, 1997; GLUCK et al, 1990; HOUCK et al, 1990; POLANER, 1996). Assim, um gás que tenha baixa densidade e elevada viscosidade, como no caso do Heliox, apresentará, nesta equação, um número muito baixo. Segundo Reynolds, sempre que esta equação apresentar um resultado próximo ou superior a 2.000 unidades, existe uma grande probabilidade de que o fluxo torne-se turbulento (GLUCK et al, 1990; HOUCK et al, 1990).

Quando se utilizam altos fluxos de Oxigênio ou ar no interior da traquéia e brônquios principais, a equação de Reynolds ultrapassa 2.000 a 2.500 unidades (GLUCK et al, 1990; HOUCK et al, 1990; POLANER, 1996), demonstrando assim, a existência de fluxo turbulento. Nestas condições, as partículas dispersas, mesmo que apresentem um diâmetro adequado para atingir as vias aéreas inferiores, acabarão retidas nas grandes vias aéreas, em razão da impactação e choque contra as paredes internas, resultante do fluxo turbulento (MACKLEM, 1998; GLUCK et al, 1990; COATES & HO, 1998; DHAND & TOBIN, 1997).

Em nosso estudo, os pacientes que compunham os grupos Heliox e Oxigênio apresentavam as mesmas características antropométricas, e resultados semelhantes na espirometria. Frente a estes achados, é lícito supor-se que as características dinâmicas das vias

aéreas destes pacientes deveriam ser, também, semelhantes. Assim, duas das variáveis da equação de Reynolds, o diâmetro da via aérea (d) e a velocidade (V) do fluxo gasoso na via aérea, provavelmente se mantiveram constantes nos dois grupos.

Mantendo-se a análise dos resultados sob o enfoque da equação de Reynolds, as únicas diferenças apresentadas por estes dois gases no presente estudo devem ser atribuídas às diferenças na viscosidade e na densidade. Como o Heliox apresenta uma densidade muito menor que a do Oxigênio, e uma viscosidade muito maior, supõe-se que seu fluxo, mais laminar nas grandes vias aéreas, tenha sido o responsável por apresentar um *slope* significativamente maior do que o apresentado pelo grupo que utilizou o Oxigênio como veículo da nebulização do radioaerossol $^{99m}\text{Tc-DTPA}$. Nas pequenas vias aéreas, em decorrência de sua grande área de secção, o fluxo aéreo é mais lento e laminar, mesmo com gases mais pesados (MACKLEM, 1998). Entretanto, nas vias aéreas centrais, onde o fluxo é mais rápido e, portanto, turbulento, um gás com menor densidade manterá este fluxo laminar, proporcionando que uma quantidade maior de partículas radioativas possam atingir as vias aéreas mais periféricas. Efeito este observado em nosso estudo através dos *slopes* das curvas.

O *slope* ou inclinação da curva, neste estudo, expressa a relação entre a quantidade de radioatividade pulmonar e o tempo transcorrido. Assim, um *slope* maior explica-se por, uma ou mais, das seguintes possibilidades: (i) uma maior oferta de radioaerossol na área que está sendo avaliada (p.ex.: facilidade no transporte e difusão da partícula de radioaerossol); (ii) uma maior deposição de radioatividade nos campos pulmonares (p.ex.: por alterações nas propriedades físico-químicas da partícula de radioaerossol); (iii) um tempo menor para realizar a aquisição desta radioatividade (p.ex.: um fluxo mais laminar favorecendo uma distribuição em um tempo menor).

Em função das características atribuídas ao Heliox (MACKLEM, 1998; GLUCK et al, 1990; COATES & HO, 1998; DHAND & TOBIN, 1997), é provável que as partículas de radioaerossol veiculadas por esta mistura gasosa tenham sido transportadas através de um fluxo mais laminar que o proporcionado pelo Oxigênio. Este fluxo mais laminar evitou a perda de radioaerossol por impactação e sedimentação nas vias aéreas maiores, permitindo que uma parcela maior de radioaerossol viesse a atingir as vias aéreas inferiores em um tempo também menor. Em razão do acima exposto, concluímos que as inclinações nas curvas de aquisição de radioatividade do grupo Heliox foram significativamente melhores do que aquelas apresentadas pelo grupo do Oxigênio, devido a menor densidade e maior viscosidade do Heliox.

O único estudo semelhante a este que tivemos oportunidade de ter acesso, foi realizado por Anderson e colaboradores (ANDERSON et al, 1993). Neste estudo, os autores pretendiam verificar a deposição e a retenção (em 24 horas) de partículas de teflon com diâmetro de $3,6\mu$, marcadas com ^{111}In , após terem sido nebulizados com a mistura de Heliox (80:20) ou com ar comprimido. Utilizaram fluxos de 0,5 e 1,2 litros por minuto, os quais foram bastante inferiores aos utilizados em nosso estudo. Dentre os resultados apresentados por Anderson e colaboradores, pode-se ressaltar os seguintes: (i) observaram uma menor deposição de radioaerossol nos sítios extrapulmonares (boca e faringe), quando utilizaram o Heliox com veículo; (ii) a taxa de retenção de radioaerossol nos campos pulmonares, em 24 horas, foi significativamente maior no grupo que utilizou o Heliox como veículo do que a observada com o ar comprimido; (iii) quanto maior o grau de obstrução das vias aéreas, maior era a diferença observada em favor do Heliox. Estes achados são concordantes com os resultados apresentados em nosso estudo.

5.3.3 - Influência da obstrução ao fluxo aéreo nas vias aéreas inferiores no resultado da cintilografia pulmonar

Apesar de utilizarem metodologias diferentes da empregada em nosso estudo, pelo menos dois outros pesquisadores (HOUCK et al, 1990; ANDERSON et al, 1993) testaram o efeito do Heliox em situações com graus variados de obstrução ao fluxo aéreo. A exemplo destes estudos, também tínhamos interesse de observar e mensurar a influência da obstrução ao fluxo aéreo nas vias aéreas inferiores nos resultados da cintilografia, quando se utiliza Heliox ou Oxigênio como veículo do radioaerossol ^{99m}Tc -DTPA.

Para efeito de estratificação e classificação da obstrução ao fluxo aéreo, foram utilizados parâmetros espirométricos. Foram definidos como pacientes com obstrução ao fluxo aéreo, aqueles que, na espirometria, apresentassem um CEF_1 inferior a 0,75 e um $\text{FEF}_{75} / \text{CVF}$ menor que 0,25 (MENNA BARRETO, 1998; MALLOZI & ROZOV, 1998; KNUDSON et al, 1976). Baseados nestes critérios, obtivemos quatro subgrupos (Tabelas 4.13 e 4.14):

- (i) pacientes do grupo Heliox, com evidências de obstrução ao fluxo aéreo na espirometria (n=6);
 - (ii) pacientes do grupo Heliox, sem evidências de obstrução ao fluxo aéreo na espirometria (n=4);
 - (iii) pacientes do grupo Oxigênio, com evidências de obstrução ao fluxo aéreo na espirometria (n=4);
 - (iv) pacientes do grupo Oxigênio, sem evidências de obstrução ao fluxo aéreo na espirometria (n=6).
-

Quando analisamos os resultados da espirometria nestes quatro subgrupos (Tabelas 4.13; 4.14; 4.15; 4.16), pudemos constatar que:

(a) Os indivíduos do grupo Heliox classificados como tendo obstrução ao fluxo aéreo diferiram significativamente no CEF_1 ($p=0,0007$) e no FEF_{75}/CVF ($p=0,0022$) dos indivíduos do mesmo grupo, definidos com não apresentando obstrução ao fluxo aéreo.

(b) Os indivíduos do grupo Oxigênio classificados como tendo obstrução ao fluxo aéreo diferiram significativamente no CEF_1 ($p=0,008$) e no FEF_{75}/CVF ($p=0,029$) dos indivíduos do mesmo grupo, definidos com não apresentando obstrução ao fluxo aéreo.

(c) Os indivíduos do grupo Heliox e do grupo Oxigênio classificados como tendo obstrução ao fluxo aéreo não apresentaram diferenças estatisticamente significativas no CEF_1 ($p=0,639$) e no FEF_{75}/CVF ($p=0,386$), sendo considerados iguais, neste aspecto.

(d) Os indivíduos do grupo Heliox e do grupo Oxigênio, classificados como não apresentando obstrução ao fluxo aéreo, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas no CEF_1 ($p=0,721$) e no FEF_{75}/CVF ($p=0,506$), sendo considerados iguais, neste aspecto.

Frente a estes resultados, chega-se à conclusão de que os pacientes definidos como tendo obstrução ao fluxo aéreo pertencem a uma mesma população, com características semelhantes na espirometria, diferindo entre si, apenas no fato de haver utilizado Heliox ou Oxigênio como veículo do radioaerosol na cintilografia. A mesma assertiva pode ser feita em relação aos pacientes definidos como não apresentando obstrução ao fluxo aéreo

À medida que uma população vai sendo estratificada, através do surgimento de novos subgrupos com um número reduzido de indivíduos, a capacidade de demonstrar diferenças entre eles vai sendo diluída, em razão do pequeno tamanho da amostra. Nesta

situações, somente encontraremos diferenças estatisticamente significativas quando os fenômenos mensurados apresentarem uma grande magnitude. Por outro lado, fenômenos com pequena expressão podem não atingir a significância estatística, em razão do número reduzido de pacientes. Mesmo correndo tais riscos, optamos por realizar a análise dos resultados da cintilografia obtidos por estes quatro subgrupos (Tabelas 4.13; 4.14; 4.15; e 4.16), que poderíamos resumir da seguinte forma:

(a) Os pacientes do grupo Heliox, com evidências de obstrução ao fluxo aéreo na espirometria, apresentaram uma concentração de radiação nos campos pulmonares significativamente maior ($p < 0,05$) do que a obtida pelos pacientes do mesmo grupo, sem evidências de obstrução ao fluxo aéreo na espirometria. Baseado neste achado, pode-se inferir que o Heliox promove um aumento na distribuição de radioaerossol quando há evidente obstrução da via aérea.

(b) Os pacientes do grupo Heliox, com evidências de obstrução ao fluxo aéreo na espirometria, apresentaram um *slope* significativamente maior ($p = 0,017$) do que aquele obtido pelos pacientes do grupo Oxigênio, com evidências de obstrução ao fluxo aéreo na espirometria. Frente a este achado, pode-se inferir que, na presença de quadro obstrutivo, o Heliox mostra-se superior ao Oxigênio na distribuição de radioaerossol nos campos pulmonares.

(c) Os pacientes do grupo Oxigênio, com e sem evidências de obstrução ao fluxo aéreo na espirometria, não apresentaram diferenças significativas nas medidas do *slope* ($p = 0,903$) e da concentração de irradiação pulmonar ($p = 0,960$). Com este resultado, poderíamos ser induzidos a inferir que o Oxigênio, quando utilizado como veículo de

nebulização na cintilografia pulmonar ventilatória, apresenta o mesmo comportamento na distribuição de radioaerossol nos pacientes com e sem evidências de obstrução ao fluxo aéreo.

(d) Os pacientes dos grupo do Heliox e do Oxigênio, sem evidências de obstrução ao fluxo aéreo na espirometria, não apresentaram diferenças significativas nas medidas do *slope* (0,507), e da concentração de irradiação pulmonar ($p=0,795$). Com este achado, poderíamos concluir que, na ausência de evidente obstrução ao fluxo aéreo, não se observa diferença na distribuição do radioaerossol, quando se utiliza Heliox ou Oxigênio como veículo da nebulização na cintilografia.

Obviamente, estes resultados devem ser avaliados levando-se em consideração a limitação imposta pelo número reduzido de indivíduos em cada grupo, o que pode induzir a julgamentos precipitados, principalmente quando os resultados não apresentam significância estatística (itens c e d). Entretanto, quando a comparação de resultados envolvendo duas populações com um número pequeno de indivíduos atinge significância estatística (itens a e b), é lícito supor-se que estamos diante de um fenômeno extremamente importante e significativo. Frente a estes achados, poder-se-ia afirmar que os efeitos da mistura Heliox na penetração e distribuição de radioaerossol $^{99m}\text{TC-DTPA}$ nos campos pulmonares, torna-se muito mais pronunciada, quanto maior for o grau de obstrução apresentados pelos pacientes.

Este achado é coincidente com os resultados dos estudos de Anderson e Houck, citados anteriormente (HOUCK et al, 1990; ANDERSON et al, 1993). Este último autor, avaliou e comparou, em situações experimentais, os efeitos de diversas concentrações de Heliox administradas através de sistemas artificiais que geravam diferentes resistências. Em sua pesquisa, Houck concluiu que: "Em situações caracterizadas por leve obstrução ao

fluxo aéreo e com baixa resistência espera-se que apresentem uma taxa de fluxo turbulento muito baixa. Assim, o Heliox com seu fluxo laminar nestas situações não traria benefícios quando comparado com o Oxigênio ou ar. Entretanto, à medida que aumenta a obstrução, e, conseqüentemente a resistência, o fluxo torna-se progressivamente turbulento, demonstrando-se então, neste momento, os evidentes benefícios do Heliox nestas situações" (HOUCK et al, 1990).

Na análise dos subgrupos, pode-se constatar que o Heliox produzia diferenças estatisticamente significativas, quando era utilizado como veículo de radioaerossol nos indivíduos definidos como tendo obstrução ao fluxo aéreo. Estes indivíduos, ao utilizarem Heliox como veículo, obtiveram resultados significativamente melhores do que os pacientes com obstrução ao fluxo aéreo que utilizaram Oxigênio como veículo, e, também, superiores aos pacientes do grupo Heliox, sem obstrução fluxo aéreo.

Frente a estes achados, que coincidem com os resultados obtidos por outros pesquisadores (HOUCK et al, 1990; ANDERSON et al, 1993), deve-se enfatizar que os benefícios do fluxo laminar do Heliox somente apresentará resultados significativos no caso de haver fluxo turbulento e obstrução da via aérea. Na ausência destas condições, o Heliox parece não apresentar vantagem alguma em relação ao uso de oxigênio ou ar.

Existem duas fórmulas matemáticas que regem a capacidade de um gás ultrapassar a obstrução de um tubo cilíndrico (HOUCK et al, 1990).

(a) a equação de Reynolds: $(\rho Vd / \mu)$, onde: ρ é a densidade do gás, V a velocidade, d o diâmetro do tubo e μ a viscosidade do gás (TOBIAS, 1997; GLUCK et al, 1990; HOUCK et al, 1990; POLANDER, 1996).

(b) a equação que define a pressão necessária para vencer a obstrução no interior de um cilindro: $P = (d / 2C^2) (1/A_2^2 - 1/A_1^2) (F^2)$; onde: P é a diferença de pressão necessária para vencer a obstrução; A1 é a área de secção do tubo; A2 é a área de secção do orifício ou da constrição; F é o fluxo; C é uma constante; e d é a densidade.

Nesta duas fórmulas, observa-se que a densidade é uma variável de primeira grandeza, sendo considerada um fator de correlação linear. Assim, a capacidade do Heliox de ultrapassar áreas obstruídas e com maior resistência está, muito provavelmente, relacionada a sua baixa densidade (TOBIAS, 1997; HOUCK et al, 1990; PASHAYAN et al, 1988; ELLEAU et al, 1993; ANDERSON et al, 1993; POLANDER, 1996), já que o Hélio apresenta a segunda menor densidade entre os componentes da tabela periódica, superior apenas à do Hidrogênio (COATES & HO, 1998).

Por estas duas fórmulas, pode-se prever que à medida que diminui a obstrução, há uma redução progressiva na resistência à passagem do gás através do cilindro. Nesta situação, a baixa densidade do gás perde a relevância, pois, em situações que apresentem baixas resistências ao fluxo aéreo, os gases mais pesados (Oxigênio) e os mais leves (Hélio), apesar de suas diferenças físico-químicas, apresentam comportamentos semelhantes.

5.4 - Diâmetro das partículas de radioaerossol

A administração de substâncias através da via inalatória, sob a forma de aerossóis, pode, através de uma análise superficial, ser definido como um procedimento destituído de complexidade. Entretanto, a simples análise dos resultados obtidos com este tipo de intervenção revela que o seu rendimento é muito baixo (SELIGMAN, 1994; BRAIN &

VALBERG, 1979; BORGSTÖM et al, 1992; FOK et al, 1996). O primeiro aspecto a ser ressaltado é que o sistema respiratório possui mecanismos extremamente eficazes para impedir que substâncias sejam inaladas para o interior da árvore respiratória. Basta lembrar que no ar inalado há uma série de impurezas suspensas, com diâmetros que variam entre $5 \times 10^{-4} \mu$ (p.ex.: vírus) a $5 \times 10^3 \mu$ (p.ex.: gotículas de chuva) (BRAIN & VALBERG, 1979). Assim, na eventualidade da inexistência destes mecanismos protetores, estaríamos, permanentemente, sujeitos a aspirar e depositar uma grande quantidade de impurezas e partículas tóxicas na intimidade da árvore respiratória (LEFF & SCHUMACKER, 1996; BRAIN & VALBERG, 1979; COATES & HO, 1998).

O local de deposição das partículas nas vias respiratórias tem relação direta com duas principais variáveis : o tipo de fluxo aéreo e o diâmetro médio da partícula (LEFF & SCHUMACKER, 1996; BRAIN & VALBERG, 1979; ANDERSON et al, 1993; COATES & HO, 1998; MILNER et al, 1997).

Nos pontos onde a corrente de ar muda bruscamente (p.ex.: pontos de ramificação), as partículas maiores tendem a ficar impactadas na superfície, pois sua inércia lhes impede de mudar de direção (LEFF & SCHUMACKER, 1996). Os fluxos turbulentos observados na nasofaringe, traquéia e brônquios principais, tendem a exacerbar o impacto das partículas na superfície (LEFF & SCHUMACKER, 1996). Partículas com diâmetros superiores a 10 ou 20μ são quase que totalmente retidas nas vias aéreas superiores.

Os resultados discutidos até este momento, nos permitem concluir que o Heliox apresenta evidentes benefícios em relação ao Oxigênio, quando utilizado como veículo de nebulização em pacientes pediátricos com doença pulmonar obstrutiva crônica. Entretanto, poderíamos nos questionar se estes benefícios devem ser atribuídos apenas às propriedades do

Heliox (menor densidade e maior viscosidade), ou poderia haver algum outro fator influenciando nestes resultados.

Dentre os possíveis fatores de confusão, encontra-se o tamanho da partícula de radioaerossol gerada pelo Heliox. Este seria um fator que poderia influir favoravelmente nos resultados obtidos pelo Heliox em nossa pesquisa. Neste aspecto, é fundamental que sejam mensurados e comparados os diâmetros médios das partículas de aerossol geradas pelo Heliox e pelo Oxigênio. Pois, como sabemos, partículas com diâmetro médio muito reduzido têm um poder maior de penetração no interior dos campos pulmonares, enquanto que grandes partículas são retidas nas grandes vias aéreas (COATES, 1998; DHAND & TOBIN, 1997). Assim, dependendo do diâmetro médio destas partículas, poderíamos justificar em parte ou totalmente os resultados obtidos.

Conforme demonstrado na Tabela 4.17, as partículas de $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ geradas, quando o Heliox era o veículo da nebulização, apresentavam um diâmetro médio de $2,13 (\pm 0,62) \mu$, que foi significativamente maior ($p=0,004$) do que o diâmetro médio apresentado pelas partículas geradas pelo Oxigênio, $0,88 (\pm 0,99) \mu$.

Este resultado, avaliado estritamente sob o ponto de vista estatístico, serviria como um reforço a mais para as qualidades apresentadas pelo Heliox, pois todos os efeitos benéficos apresentados neste estudo aconteceram a despeito deste gás ter gerando partículas de radioaerossol com diâmetro médio muito maior do que as partículas de aerossol geradas pelo Oxigênio.

Mesmo tratando-se de uma verdade do ponto de vista matemático, esta diferença nos diâmetros médios das partículas geradas pelos dois gases não tem a menor relevância clínica, já que, por definição, as partículas inaladas para atingirem as pequenas vias

aéreas devem ter diâmetros médios entre 1 e 5 μ . (PHELAN et al, 1982; LEFF & SCHUMACKER, 1996; MACKLEM, 1998; SELIGMAN, 1994; BRAIN & VALBERG, 1979; BOGSTRÖM et al, 1992; COATES & HO, 1998; DHAND & TOBIN, 1997). E, neste particular, ambos os gases produziram partículas de radioaerossol com diâmetros médios dentro da faixa recomendada e adequadas para este tipo de exame. Desta forma, as diferenças apuradas em seus diâmetros médios não podem ser aventadas como justificativas que expliquem os melhores resultados obtidos pelo Heliox, quando utilizado como veículo de nebulização, em pacientes pediátricos com doença obstrutiva de vias aéreas inferiores.

6- Conclusões

6 - Conclusões

O Heliox, em função de suas propriedades físico-químicas (baixa densidade e elevada viscosidade), ao ser utilizado como veículo de nebulização em crianças e adolescentes com doença obstrutiva de vias aéreas, apresenta evidente superioridade em relação ao Oxigênio, na distribuição de partículas nas vias aéreas inferiores. Os efeitos benéficos do Heliox em relação ao Oxigênio, quando utilizado como veículo de nebulização, tornam-se mais evidentes à medida que se intensifica a obstrução nas vias aéreas. Na ausência de obstrução significativa nas vias aéreas, o desempenho de ambos gases como veículo de nebulização é muito semelhante, não havendo, portanto, vantagem em substituir o Oxigênio pelo Heliox nestas situações.

Estas conclusões basearam-se na síntese das seguintes constatações:

O grupo que recebeu radioaerossol na cintilografia através do Heliox apresentou uma média dos *slopes* de 5.039 (± 1.652), que foi significativamente maior ($p=0,018$) do que a média dos *slopes* do grupo do que utilizou o Oxigênio como veículo da nebulização (3.410 ± 1.100).

Os pacientes do grupo Heliox, com redução do CEF_1 e do FEF_{75}/CVF , apresentaram uma concentração cumulativa de radiação nos campos pulmonares (2.755.891 ± 801.859 contagens) significativamente maior ($p<0,05$) do que a obtida pelos pacientes do mesmo grupo sem evidências de obstrução ao fluxo aéreo na espirometria (1.598.075 ± 675.310).

Os pacientes do grupo Heliox, com redução do CEF_1 e do FEF_{75}/CVF , apresentaram um *slope* médio (5.697 ± 1.365) significativamente maior ($p=0,017$) do que o

slope médio dos pacientes do grupo Oxigênio, com evidências de obstrução ao fluxo aéreo na espirometria (3.467 ± 651).

Os pacientes do grupo Oxigênio, com e sem evidências de obstrução ao fluxo aéreo na espirometria, não apresentaram diferenças significativas nas médias dos *slopes* ($p=0,903$), e tampouco da concentração cumulativa de irradiação pulmonar ($p=0,960$).

Os pacientes dos grupos do Heliox e do Oxigênio, sem evidências de obstrução ao fluxo aéreo na espirometria, não apresentaram diferenças significativas nas médias dos *slopes* ($p= 0,507$), e tampouco na concentração cumulativa de irradiação pulmonar ($p=0,795$).

O diâmetro médio das partículas produzidas quando o Oxigênio e o Heliox são utilizados como veículo, encontram-se dentro das recomendações (entre 1 e 5μ). Entretanto, o diâmetro médio das partículas do radioaerosol $^{99m}\text{Tc-DTPA}$, geradas tendo o Heliox como veículo, a um fluxo de dez litros por minuto, apresentaram diâmetro médio de $2,13 (\pm 0,62\mu)$, que é significativamente maior ($p=0,004$) do que aquelas geradas quando o Oxigênio é utilizado como veículo da nebulização do radioaerosol ($0,88 \pm 0,99 \mu$).

7. Perspectivas

7.1 - Dos resultados e sua possível aplicabilidade

Pesquisando-se o período de 1984 a 1998 no banco de dados da MEDLINE, encontramos 135 publicações citando os efeitos da utilização de Heliox em uma grande variedade de pesquisas (em torno de 9 publicações por ano). Deste total, 29 se referiam à utilização do Heliox em patologias pulmonares, enquanto que 106 descreviam o emprego de Heliox em experimentos envolvendo efeitos da descompressão em mergulhadores que emergem de grandes profundezas.

Apesar dos benefícios do Heliox nas doenças obstrutivas de vias aéreas terem sido descritos há mais de 60 anos, observa-se, ainda nos dias de hoje, uma escassa produção científica nesta área. Nos últimos 15 anos, apenas 29 trabalhos abordando este tópico estão catalogados na MEDLINE; havendo, ainda, um número considerável de publicações veiculadas em revistas não indexadas neste banco de dados. Mesmo assim, deve-se ressaltar que a imensa maioria destas publicações sobre os efeitos do Heliox em patologias respiratórias, descrevem casos esporádicos ou anedóticos. Poucos destes obedeceram ao rigor de um trabalho científico controlado, duplo cego e, na sua quase totalidade, utilizaram faixas etárias muito amplas, com diferentes esquemas terapêuticos associados (TOBIAS, 1997; GLUCK et al, 1990; CURTIS et al, 1986; PASHAYAN et al, 1988; ELLEAU et al, 1993; MANTHOUS et al, 1995; KUDUKIS et al, 1997; POLANDER, 1996; MILNER et al, 1997; GERBEAUS et al, 1998; BARR et al, 1997; PARET et al, 1996; BRWNE-HEITSCHIMIDT & CASSIDY, 1997; CROSS et al, 1988; HOLLMAN et al, 1998; ALBORNOZ et al, 1998; GROSS et al, 1999).

Tendo em mente os resultados obtidos em nosso trabalho, associados às evidências de muitas destas publicações envolvendo a aplicabilidade do Heliox no

atendimento de pacientes com quadro respiratório, pretendemos discutir brevemente sua utilidade clínica nas seguintes situações:

(a) No alívio da disfunção respiratória devido a patologias obstrutivas da via aérea superior, secundária às mais diversas etiologias (inflamatórias, tumorais, traumáticas ou infecciosas).

É importante ter em mente que todo o volume corrente que será distribuído e ofertado à superfície alveolar passa pela via aérea superior. Assim, nesta região, o fluxo aéreo normalmente é mais veloz e turbulento que nas vias aéreas inferiores (LEEF & SCHUMACKER, 1996; MACKLEM, 1998). Na eventualidade de ocorrer constrição nesta região, se desenvolverá um fluxo muito mais turbulento, assim como será necessário gerar pressões inspiratórias muito mais elevadas para movimentar o fluxo aéreo em direção ao interior dos pulmões (LEEF & SCHUMACKER, 1996; PIVA et al, 1996a; MACKLEM, 1998; HOUCK et al, 1990).

Neste caso, a administração de Heliox, apesar de não interferir na causa básica, diminuiria o esforço respiratório e o gradiente pressórico para que o fluxo gasoso ultrapasse a área obstruída, através da promoção de um fluxo mais laminar. Desta forma, em situações críticas de obstrução da via aérea superior, a administração de Heliox permitiria uma estabilização do quadro clínico, evitando a adoção de medidas extremas em caráter emergencial, como a entubação e /ou traqueostomia (TOBIAS, 1997; HOUCK et al, 1990; CURTIS et al, 1986; PASHAYAN et al, 1988; POLANDER, 1996; MILNER et al, 1997).

(b) No alívio do sofrimento respiratório de doenças respiratórias obstrutivas de vias aéreas inferiores de diversas etiologias (asma, bronquiolite, mucoviscidose).

Por ocasião da obstrução das vias aéreas inferiores, ocorre diminuição progressiva do volume corrente, secundário ao alçapamento de ar nos pulmões (\uparrow do volume residual). Na tentativa de manter um volume corrente constante, há necessidade do aumento da frequência respiratória. Associado a estes mecanismos compensatórios, observa-se, nestas situações, um progressivo aumento no esforço respiratório, gerando pressões inspiratórias cada vez maiores. Uma das conseqüências destas alterações é a promoção de um fluxo aéreo com elevada turbulência, dificultando ainda mais o deslocamento gasoso nas vias aéreas (PHELAN et al, 1982; PIVA et al, 1998b; HELFAER & NICHOLS, 1996; LEEF & SCHUMACKER, 1996; MACKLEM, 1998).

Como referido anteriormente, o fluxo aéreo nas pequenas vias aéreas, em razão de sua grande área de secção, é mais lento e, portanto, mais laminar (MACKLEM, 1998). Durante uma crise de broncoespasmo, imagina-se que as características deste fluxo nestas áreas pouco se altere. Entretanto, o aumento da turbulência do fluxo aéreo nas grandes vias aéreas pode ser um fator agravante durante estes episódios. Assim, a administração de Heliox teria como principal vantagem a promoção de um fluxo mais laminar nas grandes vias aéreas, diminuindo o esforço respiratório destes pacientes. A sua possível ação, de reduzir o gradiente pressórico necessário para vencer a resistência oferecida ao fluxo aéreo nas pequenas vias áreas obstruídas, ainda é motivo de dúvidas, e sujeita a comprovação.

Entretanto, baseados nos conceitos teóricos, assim como nos resultados obtidos nos diversos estudos sobre o assunto, existe uma ampla possibilidade de utilizar-se o Heliox nestas situações (MANTHOUS et al, 1995; KUDUKIS et al, 1997; GERBEAUS et al, 1998; PARET et al, 1996; BROWNE-HEITSCHMIDT & CASSIDY, 1997; HOLLMAN et al, 1998; ALBORNOZ et al, 1998).

(c) Na administração de medicação broncodilatadora a pacientes com acentuada obstrução de vias aéreas inferiores (broncoespasmo).

Como referido no item anterior, durante uma crise de broncoespasmo há diminuição progressiva do volume corrente, aumento proporcional na frequência respiratória e no esforço respiratório. Todos estes fatores contribuem para que se estabeleça um fluxo turbulento, especialmente nas vias aéreas superiores (HELFAER & NICHOLS, 1996; LEEF & SCHUMACKER, 1996, MACKLEM, 1998). Como consequência, o rendimento da nebulização será reduzido por um aumento na deposição de partículas (broncodilatadores inalados) nas vias aéreas superiores, sendo estimado que uma pequena parcela venha a atingir as vias aéreas inferiores (PHELAN et al, 1982; LEEF & SCHUMACKER, 1996, MACKLEM, 1998; SELIGMAN, 1994; BRAIN & VALBERG, 1979; BORGSTRÖM et al, 1992; FOK et al, 1996; COATES & HO, 1998; DHAND & TOBIN, 1997).

Conforme demonstrado em nosso estudo e por Anderson (ANDERSON et al, 1993), o Heliox, através de suas propriedades de promover um fluxo mais laminar, permite que, quando utilizado como veículo de nebulização em pacientes com importante obstrução de vias aéreas inferiores em substituição ao Oxigênio, haja uma deposição significativamente maior de partículas inaladas. Entretanto, quando utilizado em pacientes

com obstrução leve de vias aéreas inferiores, este efeito benéfico não pode ser comprovado (HENDERSON et al, 1999).

(d) Na ventilação mecânica de pacientes com graves problemas ventilatórios secundários à obstrução de vias aéreas inferiores (asma, bronquiolite).

Esta, provavelmente, venha a ser uma das maiores aplicações clínicas do Heliox em um futuro imediato. O princípio de funcionamento dos respiradores mecânicos, para obter o deslocamento do fluxo aéreo entre o aparelho e a árvore respiratória, é através da geração de gradientes pressóricos (FIELDS et al, 1997). Assim, quanto maior for a pressão gerada pelo aparelho, maior será o gradiente estabelecido com a via aérea e, conseqüentemente, maior será o volume corrente oferecido ao paciente (PIVA et al, 1996a; FIELDS et al, 1997). Entretanto, à medida que se aumenta a pressão do aparelho, aumentam os riscos de barotrauma e lesão pulmonar induzida pelo respirador (PIVA et al, 1996a; FIELDS et al, 1997).

Se tivéssemos a oportunidade de utilizar, nos respiradores, em substituição ao ar comprimido, um gás com as características do Hélio para ser misturado com o Oxigênio, é provável que se obtivesse os seguintes benefícios: (i) um fluxo menos turbulento e mais laminar no interior dos circuitos e vias aéreas; (ii) uma maior facilidade para o deslocamento do fluxo aéreo no interior da árvore traqueobrônquica; (iii) um aumento no volume de troca (volume corrente), por propiciar que uma maior parte do gás administrado vença as obstruções e resistências da via aérea imposta ao fluxo aéreo do respirador; (iv) possibilidade de utilizar pressões inspiratórias menores; (v) decréscimo na incidência de barotrauma e lesão induzida pelo respirador.

Estes teóricos e supostos benefícios do Heliox na ventilação mecânica baseiam-se, principalmente, em suas características e propriedades físicas, pois, até o momento, existe um número extremamente reduzido de publicações envolvendo o uso deste gás na ventilação mecânica (ELLEAU et al, 1993; GLUCK et al, 1990; CROSS et al, 1988; GROSS et al, 1999). Mesmo levando-se em conta o número reduzido de relatos, assim como a falta de padronização metodológica nestes trabalhos, deve-se destacar que os resultados apresentados são altamente animadores.

(e) No tratamento conservador do pneumotórax não hipertensivo.

Uma das técnicas conservadoras para tratamento de pneumotórax na infância, baseia-se em manter o paciente recebendo uma concentração oxigênio o mais próxima possível de 100%. Através desta medida, seria possível reduzir o volume do pneumotórax, por absorção ativa em função da denitrogenação. Pelo menos um autor (BARR et al, 1997) demonstrou que o Heliox pode ser tão eficaz quanto o Oxigênio nesta eventualidade, com a vantagem de não apresentar os riscos inerentes ao uso de altas concentrações de Oxigênio.

Esta indicação, em razão da escassa documentação científica, deve ser encarada, pelo menos neste momento, como experimental e de caráter excepcional, devendo aguardar-se maiores comprovações para sua aplicação clínica.

Apesar do grande potencial que o Heliox pode trazer aos pacientes em nossa prática clínica diária, nas situações mais diversas, é fundamental que algumas normas para sua utilização sejam observadas. Caso estes cuidados não sejam levados em conta, é muito provável que seus benefícios sejam perdidos em razão dos seguintes problemas técnicos:

- (i) Obtenção da mistura de Hélio e Oxigênio: o gás Hélio pode ser fornecido em cilindros metálicos na forma “pura” ou misturado ao Oxigênio, em concentrações que variam de 20 a 80%. Dá-se preferência ao Heliox com uma concentração “fixa” fornecida pelo fabricante. Pois, no caso de optarmos pela forma pura do Hélio, deveremos realizar a mistura com Oxigênio até obter a concentração desejada. Este método tem como principal desvantagem o fato de que os misturadores tradicionais (*Blender*), que dispomos nos hospitais, são calibrados para realizar a mistura gasosa entre o Oxigênio e o ar comprimido, que têm características diferentes do Hélio. Desta forma, seria necessário calibrar previamente o misturador para utilizar o Hélio em substituição ao ar comprimido. Caso não sejam tomados estes cuidados, não teremos segurança que a mistura pretendida é realmente a mistura ofertada. Assim, sugere-se que seja solicitado ao fabricante o fornecimento de uma mistura fixa do Hélio e Oxigênio.
 - (ii) Concentração: os melhores benefícios do Heliox são obtidos quando a proporção da mistura de Hélio e Oxigênio oscila entre 80:20 a 70:30.
 - (iii) Administração através de máscaras de inalação: preconiza-se a utilização de máscaras com reservatório, que permitem que o paciente aumente o seu volume corrente e/ou volume minuto.
-

Deve-se tomar o máximo cuidado para que estas máscaras sejam adequadamente vedadas, para não sofrer "contaminação" com o ar ambiente, que acaba diluindo a concentração do Hélio.

- (iv) Administração através de respiradores: deve-se regular as válvulas de pressão de entrada do respirador, o fluxômetro e o misturador do aparelho, em função das propriedades físico-químicas do Hélio.
- (v) Temperatura e umidificação: a condutividade térmica do Hélio é 4 a 6 vezes a do nitrogênio. Assim, em ambientes muito frios, com baixa umidade e quando administrado a crianças muito pequenas, deve-se tomar cuidado no sentido de aquecer e umedecer a mistura, para prevenir o excesso de perda de calor do paciente.

Além dos cuidados acima descritos, deve-se ressaltar, uma vez mais, que os efeitos benéficos do Heliox, como demonstrado neste e em outros estudos, somente se manifestam de forma evidente, quando há obstrução significativa da via aérea e promoção de fluxo aéreo turbulento. Em casos leves de obstrução da via aérea, não se observou, até este momento, vantagem alguma do uso do Heliox em relação ao uso do Oxigênio.

8- Bibliografía

Referências bibliográficas

1. ALBORNOZ, Gonzalo, FU, Hai, DOHERTY James, et al. Heliox reduces the incidence of mechanical ventilation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med*, v. 26 (suppl 1), p. A110, 1998.
 2. ALDERSON, Philip, BIELIO Daniel, GOTTSCHALK Alexander, et al. ^{99m}Tc-DTPA aerosol and radioactive gases compared as adjuncts to perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism. *Radiology*, v.153, p. 515-521, 1984.
 3. AMANTÉA Sérgio, SILVA, Fernando. Bronquiolite Viral Aguda. *J pediatr (Rio J.)*, v. 74 (Supl 1), p. S37-S47, 1998.
 4. AMERICAN THORACIC SOCIETY. Standardization of spirometry : 1987 update. *Am Rev Resp Dis*, v. 136, p. 1285-98, 1987.
 5. ANAS, Nick. Respiratory Failure. In: LEVIN, Daniel, MORRISS, Frances. *Essentials of Pediatric Intensive Care*. 2nd ed. New York : Churchill Livingstone; 1997.
 6. ANDERSON, Martin, SVANTENGREN, Magnus, BYKIN, Gunnar, et al. Deposition in asthmatics of particles inhaled in air or in helium-oxygen. *Am Rev Respir Dis*, v.147, p. 524-528, 1993.
 7. AUSTAN, Frank. Heliox inhalation in status asthmaticus and respiratory acidemia: a brief report. *Heart Lung*, v. 25, p.155-157, 1998.
 8. BARR, Joseph, LUSHKOV, Gili, STARINSKY, Ruth. Heliox therapy for pneumothorax: new indication for old remedy. *Ann Emerg Med*, v. 30, p.159-162, 1997.
-

9. BARACH, Alvan. The use of helium as a new therapeutic gas. *Anesth Analg*, v. 14, p. 210-213, 1935.
 10. BARACH, Alvan. The therapeutic use of helium. *JAMA*, v. 107, p. 1273-1280, 1936.
 11. BONE Roger. Symposium on Respiratory Failure. *Med Clin North Am*, v.67, 549-750, 1983.
 12. BORGSTRÖM, L, NEWMAN, S, WEISZ, A, MORÉN, F. Pulmonary deposition of inhaled terbutaline: comparison of scanning gama camera and urinary excretion methods. *J Pharm Science*, v. 81, p. 753-755, 1992.
 13. BRAIN, Joseph, VALBERG Peter. Deposition of aerosol in the respiratory tract. *Am Rev Respir Dis*, v. 120, p.1325-1373, 1979.
 14. BROWNE, Gary, PENNA, Antonio, PHUNG, Xan, et al. Randomised trial of Salbutamol in early management of acute severe asthma in children. *Lancet*, v. 349, p. 301-305, 1997.
 15. BROWNE-HEITSCHMIDT, Mary, CASSIDY, Janine. Heliox: A new treatment for life-threatening asthma. *Pediatr Nurs*, v. 23, p. 5-8, 1997.
 16. BRUBAKK, A, PETERSON, R, GRIP, A, et al. Gas bubbles in the circulation of divers after ascending excursions from 300 to 250 msw. *J Appl Physiol*, v.; 60, p. 45-51, 1986.
 17. CARTER, Eduard, WEBB, Craig, MOFFITT, Donald. Evaluation of heliox in children hospitalized with acute severe asthma. A randomized crossover trial. *Chest*, v. 109, p.1258-1261, 1996.
 18. CIARALLO, Lydia, SAUER, Andrew, SHANNON, Michael. Intravenous
-

- magnesium therapy for moderate to severe pediatric asthma: results of a randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr*; v. 129, p.809-814, 1996.
19. COATES, Allan, HO Sharon. Drug administration by jet nebulization. *Pediatr Pulmonol*, v.26, p. 412-423, 1998.
 20. COMITÊ INTERNACIONAL de EDITORES de REVISTAS MÉDICAS. Requisitos uniformes para originais submetidos a revistas biomédicas. *J. Pediatr (Rio J.)*, v. 73, p. 213-224, 1997.
 21. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Resolução nº 196 /96 Sobre Pesquisa Envolvendo Seres Humanos. *Bioética*, V. 4, P. 15-25, 1996.
 22. COREN, M, NG, V, RUBENS, M, et al. The value of ultrafast computed tomography in the investigation of pediatric chest disease. *Pediatr Pulmonol*, v. 26, p. 389-395, 1998.
 23. COREY, Mary, EDWARDS, Lloyd, LEVINSON, Henry, et al. Longitudinal Analysis of Pulmonary Function Decline in Patients with Cystic Fibrosis. *J Pediatr*, v. 131, p. 809-814, 1997.
 24. CROMPTON, G. Nebulized or intravenous beta2 adrenoceptor agonist therapy in acute asthma? *Eur Resp J*, v. 3, p.125-129, 1990.
 25. CROSS, A, GUENARD, H, BOUDEY, C. High-frequency jet ventilation with Helium and oxygen (heliox) versus nitrogen and oxygen. *Anesthesiol*, v. 69, p. 417-419, 1988.
 26. CURTIS, Jeffrey, MAHLMEISTER, Michael, FINK, James. et al. Helium Oxygen gas therapy. *Chest*, v. 90 p. 455-57, 1986.
 27. DALCIN, Paulo. Estudo da depuração do radioaerosol de DTPA marcado com
-

- Tecnécio-99m no Lupus Eritematoso Sistêmico. [Tese de Doutorado]. Porto Alegre (RS-Brasil) : Curso de Pós-Graduação em Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1996.
28. DAVIS, Pamela. The decline and fall of pulmonary function in cystic fibrosis: new models, new lessons.(Editorial) *J Pediatr*, v. 131, p.789-790, 1997.
 29. DHAND, Rajiv, TOBIN, Martin. Inhaled bronchodilator therapy in mechanically ventilated patients. *Am J Resp Crit Care Med*, v. 156, 3-10, 1997.
 30. EITZMAN, Donald. Physiologic development. In: KOFF, Patricia, EITZMAN, Donald, NEU, Josef. *Neonatal and Pediatric Respiratory Care*. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1993.
 31. ELLEAU, Christopher, GALPERINE, Igor, GHENARD, Hervé, et al. Helium-Oxygen mixture in respiratory distress syndrome: A double-blind study. *J Pediatr*, v.122, p.132-136, 1993.
 32. EVIDENCE-BASED MEDICINE WORKING GROUP. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*, v. 268, p. 2420-2425, 1992.
 33. FERREIRA, Ivone, VERRESCHI, Ieda, NERY Luiz, et al. The influence of 6 months of oral anabolic steroids on body mass and respiratory muscles in undernourished COPD patients. *Chest*, v.114, p. 19-28, 1998.
 34. FIELDS, Alan, PIVA, Jefferson, GARCIA, Pedro, et al. Ventilação Mecânica. In: PIVA, Jefferson, CARVALHO, Paulo, GARCIA, Pedro. *Terapia Intensiva em Pediatria*. 4^a ed. Rio de Janeiro: Editora Medsi. 1997.
 35. FOK, Tai, MONKMAN Shelley, DOLOVICH, Myrna, et al. Efficiency of aerosol medications delivery from metered dose inhaler versus jet nebulizer in infants with bronchopulmonar dysplasia. *Pediatr Pulmonol*, v. 21, p.301-309, 1996.
-

36. FUGISANG, G, PEDERSEN, S, BORGSTRÓN, L. Dose-response relationship of intravenously administered terbutaline in children with asthma. *J Pediatr*, v. 114, p. 315-320, 1989.
 37. GAINEY, Margaret. Ventilation and perfusion studies of the lung. In: MILLER, John, GELFAND. *Pediatric Nuclear Imaging*. New York: WB Saunders, 1994.
 38. GEELHOED, Gary, LANDAU, Louis, LESOUËR, Peter. Oxymetry and peak flow in assessment of childhood asthma. *J Pediatr*, v.117, p. 907-909, 1990.
 39. GERBEAUS, Patrick, BOUSSUGES, Alain, TORRO, Dominique. Heliox in the treatment of obstructive hypoventilation. *Am J Emerg Med*, v. 16, p. 215-216, 1998.
 40. GERSHEL, Jeffrey, GOLDMAN, Harold, STEIN Ruth, et al. The usefulness of chest radiographs in first asthma attacks. *N Engl J Med*, v. 309, p. 336-339, 1983.
 41. GIUGNO, Kátia, IRAZUSTA, José, AMANTÉA, Sérgio. Insuficiência respiratória. In: PIVA, Jefferson, CARVALHO, Paulo, GARCIA, Pedro. *Terapia Intensiva Pediátrica*. 4^a ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 1997.
 42. GLUCK, Eric, ONORATO, Douglas, CASTRIOTTA, Richard. Helium-Oxygen mixtures in intubated patients with status asthmaticus and respiratory acidosis. *Chest*, v. 98, p.693-698, 1990.
 43. GODFREY, Simon. Bronchiolitis and asthma in infancy and early childhood. *Thorax*, v. 51 (Suppl2), p. S60-S64, 1996.
 44. GROSS, Matthew, SPEAR, Robert, PETERSON, Bradley. Helium-oxygen mixture decreases intrapulmonary shunting in mechanically ventilated children with bronchiolitis. *Crit Care Med*, v. 27 (suppl 1), p. A163, 1999.
-

45. HAYRES, Michael, TAPLIM, George, CHOPRA S Sawtantra, et al. Improved radioaerosol administration system for routine inhalation lung imaging. *Radiology*, v. 131, p. 256-258, 1979.
 46. HELFAER, Mark, NICHOLS, David: Developmental Physiology of the Respiratory System. In: ROGERS, Mark. *Textbook of Pediatric Intensive Care*. 3rd ed. Baltimore : Williams & Wilkins; 1996.
 47. HENDERSEON, Sean, ACHARYA, Pravin, KILAGBIAN, Taline, et al. Use of Heliox-driven nebulizer therapy in the treatment of acute asthma. *Ann Emerg Med*, v. 33, p. 141-146, 1999.
 48. HESSAN, Howard, HOUCK, John, HARVEY, Hershey. Airway obstruction due to lymphoma of the larynx and trachea. *Laryngoscope*, v. 98, p. 176-180, 1988.
 49. HOGG, John, WILLIAMS Jeremy, MACKLEM Peter, et al. Age as a factor in the distribution of lower airway conductance and in pathologic anatomy of obstructive lung disease. *N Engl J Med*, v. 282, p.1283-1287, 1970.
 50. HOLLMAN, Gregory, SHEN, Guanghong, ZENG, Lan, et al. Helium-oxygen improves clinical asthma scores in children with acute bronchiolitis. *Crit Care Med*, v. 26, p. 1731-1736, 1998.
 51. HOUCK, John, KEAMY III, Mitchell, MCDONOUGH, Joseph. Effect of helium concentration on experimental upper airway obstruction. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, v. 99, p.556-561, 1990.
 52. JACOB, Sheila, COATES, Allan, LANDS, Larry, et al. Long-term pulmonary sequelae of severe bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*, v. 133, p. 193-200, 1998..
 53. KASS, Jonathas, CASTRIOTA, Richard. Heliox therapy in acute severe asthma.
-

- Chest*, v.107, p. 757-760, 1995.
54. KEMPER, Kathi, RITZ, Ray, BENSON, Michael, et al. Helium-oxygen mixture in the treatment of postextubation stridor in pediatric trauma patients. *Crit Care Med*, v. 19, p. 356-359, 1991.
 55. KEREM, Eitan, CANNY, Gerard, TIBSHIRANI, Rob, et al. Clinical-physiologic correlations in acute asthma of childhood. *Pediatrics*, v.87, p.481-486, 1991.
 56. KLEIN, Robert, FRITZ, Gregory, YEUNG, Albert, et al. A. Spirometric patterns in childhood asthma: peak flow compared with another indices. *Pediatr Pulmonol*, v. 20, p. 371-379, 1995.
 57. KNUDSON, Ronald, SLATIN, Ronald, LEBOWITZ, Michael, et al. The Maximal Expiratory Flow-Volume Curve. *Am Rev Respir Dis*, v.113, p. 587-600, 1976.
 58. KREIT, John, ROGERS, Robert. Approach to the Patient with Acute Respiratory Failure. In: SHOEMAKER, William, AYRES, Stephen, GRENVIK Ake, et al. *Textbook of Critical Care*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1995.
 59. KUDUKIS, Theresa, MANTHOUS, Constantine, SCHMIDT Gregory, et al. Inhaled helium-oxygen revisited: effect of inhaled helium-oxygen during the treatment of status asthmaticus in children. *J Pediatr*, v.130, p. 217-224, 1997.
 60. KURTH, Dean, GOODWIN, Salvatore. Obstructive Airway Disease in Infant and Children. IN: KOFF, Patricia, EITZMAN, Donald, NEU, Josef. *Neonatal Pediatr Resp Care*. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1993.
 61. LEEF, Alan, SCHUMACKER, Paul. *Fisiologia Respiratória*. Rio de Janeiro : Interlivros; 1996.
 62. LEMANSKE, Robert, BUSSE, William. Asthma. *JAMA*, v. 278, p.1855-1873,
-

- 1997.
63. LEVY, B, KITCH, B, FANTA, C. Medical and ventilatory management of status asthmaticus. *Intens Care Med*, v. 24: 105-117, 1998.
64. LINE, Bruce. Scintigraphic studies of nonmetabolic lung disease. In: SANDLER, Martin, COLEMAN, Robert, PATTON James, et al. *Diagnostic Nuclear Medicine*. 3rd ed. Baltimore : Williams & Wilkins, 1995.
65. LITT Iris, VAUGHAN III Victor. Growth and development. In: BEHRMAN Richard. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 14th ed. Philadelphia : W.B. Saunders Company; 1992.
66. MACKLEM, Peter. The physiology of the small airway. *Am J Respir Crit Care Med*, v.157, p. 2181-2183, 1998.
67. MAGUIRE, James, O'ROUKE, Pearl, COIAN Steven, et al. Cardiotoxicity during treatment of severe childhood asthma. *Pediatrics*, v. 88, p.1180-1186, 1991.
68. MALLOZI, Márcia, ROZOV, Tatiana. O laboratório nas doenças pulmonares. *J pediatr (Rio J.)*, v. 74 (supl 1), p. S125-S132, 1998.
69. MANTHOUS, Constantine, HALL, Jesse, MELMED, Ari, et al. Heliox improves pulsus paradoxus and peak flow in nonintubated patients with severe asthma. *Am J Resp Crit Care Med*, v. 151, p. 310-314, 1995.
70. MARTINEZ, Fernando, THE GROUP HEALTH MEDICAL ASSOCIATES. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med*, v. 332, p. 133-138, 1995.
71. MENNA BARRETO, Sérgio. Interpretação em espirometria. *Rev HCPA*, v.18, 64-81, 1998.
-

72. MILNER, Q, ABDY, S, ALLEN, J. Management of severe tracheal obstruction with helium/oxygen and a laryngeal mask airway. *Anesthesia*, v. 52, p.1084-1089, 1997.
 73. MORRAY, Jeffrey, REDDING, Gregory. Chronic Lung Disease. In: GREGORY, George. *Respiratory failure in the child*. New York: Churchill Livingstone; 1981.
 74. NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS (NCHS) *Am J Clin Nutr*, v. 32, p. 609-610, 1979.
 75. NEHADA, Jacqueline, PASS, Robert, BECHTLER-KARASCH, Abby, et al. Continuous ketamine infusion for the treatment of refractory asthma in a mechanically ventilated infant: case report and review of the pediatric literature. *Pediatr Emerg Care*, v. 12, p. 294-298, 1996.
 76. NOREMBERG, Jeffrey, HLADIK III, William. Radiopharmaceuticals for pulmonary imaging. In: HENKIN, Robert, BOLES, Mark, DILLEHAY, Garry, et al. *Nuclear Medicine*. St. Louis : Mosby, 1996.
 77. O'BRODOVICH, Hugh, COATES, Geoffrey. Quantitative ventilation-perfusion lung scans in infant and children: Utility of submicronic radiolabelled aerosol to assess ventilation. *J Pediatr*, v. 105, p. 377-383, 1984.
 78. O'CONNELL, Mary, IBER, Con. Continuous intravenous terbutaline infusions for patients with status asthmaticus. *Ann Allergy*, v. 64, p. 213-218, 1990.
 79. PAPO, Michele, FRANK, John, THOMPSON, Ann. A prospective, randomized study of continuous versus intermittent nebulized albuterol for severe status asthmaticus in children. *Crit Care Med*, v.21, p. 1479-1486, 1993.
 80. PARET, Gideon, DEKEL, Benny, VARDI, Amir, et al. Heliox in respiratory
-

- faillure secondary to bronchiolitis: a new therapy. *Pediatr Pulmonol*, v. 22, p. 322-323, 1996.
81. PASHAYAN, Annette, GRAVENSTEIN, Joachim, CASSIDI, Nicholas, et al. The helium protocol for laryngotracheal operations with CO₂ laser. A retrospective review of 523 cases. *Anesthesiol*, v. 68, p.801-804, 1988.
82. PERRIN, Ellen, GERRITY, Susan. Development of children with chronic illness. *Ped Clin North Am*, v. 31, p. 19-31, 1984.
83. PFAFF, John, MORGAN, Wayne. Pulmonary function decline in infants and children. *Ped Clin North Am*, v. 41, p. 411-423, 1994.
84. PHELAN, Peter, LANDAU, Louis I, OLINSKY, Anthony. *Respiratory Illness in Children*. 2nd ed. London : Blackwell Scientific Publications, 1982.
85. PIRCHER, FJ, TEMPLE, JR, KIRSCH, WJ, et al. Distribution of Pulmonary Ventilation Determined by Radioisotope Scanning. *Am J Roentg*, v. 94, p.807-814, 1965.
86. PIRSCHER, FJ, LERNER, SR, COOPER, PH, et al. Aerosol scans with particles in the subchronic range. *J Nucl Med*, v. 12, p.385-386, 1971.
87. PIVA, Jefferson, AMANTÉA, Sérgio, GARCIA Pedro. Treatment of Severe Acute Asthma in the Child. *Update Intens Care Emerg Med*, v. 25, p. 344-53, 1996a.
88. PIVA, Jefferson, AMANTÉA, Sérgio, ROSSO, André, et al. Intravenous Terbutaline In PICU. *Intens Care Med*, v. 22 (Suppl.2), p. S188, 1996b.
89. PIVA, Jefferson, AMANTÉA, Sergio, ROSSO, André, et al. Terbutalina endovenosa em crianças. *J. pediatr. (Rio J.)*, v.74, p. 441-446, 1998a.
90. PIVA, Jefferson, GARCIA, Pedro Celiny, SANTANA, João Carlos, et al.
-

- Insuficiência Respiratória na Criança. *J pediatr (Rio J.)*, v. 74 (Supl 1), p. S99-S112, 1998b.
91. PIVA, Jefferson, CANANI Simone, PITREZ Paulo, et al. Asma aguda grave na criança. *J pediatr (Rio J.)*, v. 74 (Supl 1), p. S59- S68, 1998c.
92. POLANER David. The use of Heliox and the laryngeal mask airway in child with anterior mediastinal mass. *Anesth Analg*, v. 82, p.208-210, 1996.
93. QURESHI, Faiqa, PESTIAN, John, DAVIS, Paris, et al. Effect of nebulized Ipratropium on the hospitalization rates of children with asthma. *N Engl J Med*, v. 339, p. 1030-1035, 1998.
94. REIS, Francisco, DAMACENO, Neiva. Fibrose cística. *J pediatr (Rio J.)*, v. 74 (supl 1), p. S76-S94, 1998.
95. ROBACK, Mark, DREITLEIN, David. Chest radiograph in the evaluation of first time wheezing episodes: Review of current clinical practice and efficacy. *Pediatr Emerg Care*; v.14, p. 181-184, 1998.
96. ROSENTHAL M, BAIN, S, HELMS, P, et al. Lung function in white children aged 4 to 19 years: I-Spirometry. *Thorax*, v. 48, p. 794-802, 1993.
97. RUBIN, Bruce, MARCUSHAMER, Sam, PRIEL, Israel. Emergency Management of the Child with Asthma. *Pediatr Pulmonol*, v. 8, p. 45-57, 1990.
98. RUSSELL, Saunder, RAFFERTY, James, BILENKI, Anthony, et al. Helium-Oxygen and conventional mechanical ventilation in the treatment of large airway obstruction and respiratory failure in an infant. *Southern Med J*, v. 84, p. 646-648, 1991.
99. SANTANA, João. Fatores relacionados a asma aguda em pacientes internados em
-

- Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica. [Dissertação de Mestrado]. Porto Alegre (RS-Brasil) : Curso de Pós-Graduação em Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do RS; 1995.
100. SCHUH, Suzanne, PARKIN, Patricia, RAJAN, Aziza, et al. High versus low-doses, frequently administered, nebulized albuterol in children with severe acute asthma. *Pediatrics*, v. 83, p.513-518, 1989.
 101. SELIGMAN, Marissa. Bronchodilators. In: CHERNOW, Bart. *Essentials of Critical Care Pharmacology*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994.
 102. SKRINKAS Gailus, HYLAND, Robert, HUTCHEON Michael. Using helium-oxygen mixtures in the management of acute upper airway obstruction. *Can Med Assoc*, v. 128, p. 555-558, 1983.
 103. SOLÉ, Dirceu, NUNES, Inês, RIZZO, Marai, et al. Asma na criança: classificação e tratamento. *J pediatr (Rio J.)*, v. 74 (Supl 1), p. S48- S58, 1998.
 104. STEIN Renato, HOLBERG, Catherine, MORGAN, Wayne, et al. Peak flow variability, methacoline responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax*, v. 52, p. 946-952, 1997.
 105. STEPHANOPOULOS, Dimitrios, MONGE, Roberto, SCHELL, Kenneth, et al. Continuous intravenous terbutaline for pediatric status asthmaticus. *Crit Care Med*, v. 26, p. 1744-1748, 1998.
 106. STOKES Daniel. Respiratory Failure. *Ped Rev*, v.18, p. 361-66, 1997..
 107. SWIDWA, Denise, MONTENEGRO, Hugo, GOLDMAN, Michael, et al. Helium oxygen breathing in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*, v. 87, p. 790-95, 1985.
-

108. TAPLIM, George, POE Norman. A dual lung-scanning technic for evaluation of pulmonary function. *Radiology*, v. 85: 365-8, 1965.
 109. TO, Teresa, DICK, Paul, FELDMAN, William, et al. A cohort study on childhood asthma admissions and readmissions. *Pediatrics*, v. 98, p.191-195, 1996.
 110. TOBIAS, Joseph. Heliox in children with airway obstruction. *Pediatr Emerg Care*, v. 13, p.29-32, 1997.
 111. TVESKOV, Claus, DJURHUUS, Mogens, KLITGAARD, Niels, et al. Potassium and magnesium distribution, ECG changes, and ventricular ectopic beats during B2- adrenergic stimulation with terbutaline in healthy subjects. *Chest*, v. 106, p. 1654-1659, 1994.
 112. VAERNES, R, BERGAN, T, WARNCKE, M. HPNS effects among 18 divers during compression to 360msw on heliox. *Undersea Biomed Res*, v. 15, p. 241-255, 1988.
 113. WAGNER, HN Jr. The use of radioisotope techniques for the evaluation of patients with pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*, v. 113, p. 203-18, 1976.
 114. WAGNER, Mario. Aspectos básicos da medicina baseada em evidências. *J. pediatr. (Rio J.)*, v. 74, p. 419-422, 1998.
 115. WARNER, James, NASPITZ, Charles. Third International Pediatric Consensus Statement on the Management of Childhood Asthma. *Pediatr Pulmonol* v. 25, p. 1-17, 1998.
 116. WIMOTT, Robert, FIEDLER, Michael. Recent advances in the treatment of cystic fibrosis. *Ped Clin North Am*, v. 41, p. 431-451, 1994.
 117. WOLFSON, Marla, BHUTANI Vinod, SHAFFER Thomas, et al. Mechanics and
-

energetics of breathing helium in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*, v. 104, p. 752-757, 1984.

9. Anexos

ANEXO 1: TERMO DE CONSENTIMENTO

Eu _____ fui informado que está sendo realizada uma pesquisa, utilizando o gás hélio em substituição ao oxigênio nas nebulizações de radioaerosol para o estudo da ventilação pulmonar a um grupo de pacientes com doença pulmonar obstrutiva. Tomei ciência de que, dentro do que tem sido publicado e investigado até o momento, o Hélio é um gás inerte e atóxico às vias aéreas de crianças. A sua principal vantagem é possuir menor densidade, possibilitando que maior quantidade de radioaerosol chegue às vias aéreas inferiores. Apesar do pequeno número de publicações sobre os possíveis efeitos colaterais da utilização da mistura de heliox como veículo de nebulização em crianças, tenho ciência de que as mesmas poderão ocorrer, apesar de não descritas ou desconhecidas do meio científico. Fui informado, também, que, no caso de existirem danos à saúde do paciente, causados diretamente pela pesquisa, o mesmo terá direito a tratamento médico e indenização conforme estabelece a lei, assim como, no caso de existir gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Sei, ainda, que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. Além disso, sei que novas informações, obtidas durante o estudo, me serão fornecidas, e terei a liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa, face a estas informações.

O profissional _____ certificou-me de que as informações por mim fornecidas terão caráter confidencial.

Porto Alegre, ____ de _____ de 199 ____.

Assinatura do responsável
[] Pai [] Mãe [] _____

Assinatura do investigador
