

Avaliação de mecânica ventilatória por oscilações forçadas: fundamentos e aplicações clínicas*

PEDRO LOPES DE MELO¹, MARCELO MARTINS WERNECK², ANTONIO GIANNELLA-NETO³

Requerendo apenas cooperação passiva e fornecendo novos parâmetros para análise da mecânica ventilatória, a técnica de oscilações forçadas (TOF) apresenta características complementares aos métodos clássicos de avaliação pulmonar. Neste trabalho, inicialmente é apresentada uma revisão dos princípios da técnica juntamente com uma discussão sobre suas vantagens e atuais limitações. A *performance* da técnica é comparada com a dos métodos clássicos na detecção de afecções respiratórias. As principais aplicações clínicas reportadas anteriormente na literatura, incluindo a avaliação da mecânica ventilatória infantil, estudos em neonatos, monitorização de pacientes sob ventilação mecânica, medicina ocupacional e avaliação de distúrbios no sono, são revisadas e discutidas. Com base na revisão efetuada e nos resultados obtidos em estudos efetuados em laboratório, os autores concluem que a TOF pode contribuir para um exame mais detalhado, assim como para facilitar a realização de testes de função pulmonar em condições nas quais as técnicas tradicionais não são adequadas. (*J Pneumol* 2000;26(4):194-206)

Analysis of the ventilatory mechanics by forced oscillations technique: main concepts and clinical applications

Requesting passive cooperation from the patient and supplying new parameters for the analysis of the ventilatory mechanics, the forced oscillations technique (FOT) has complementary characteristics to the classical methods of lung evaluation. In this work, a review of the principles of this technique is initially presented together with a discussion about its advantages and present limitations. The performance of the technique is compared to classical methods in the detection of breathing disorders. The main clinical applications reported previously in the literature, including the evaluation of the ventilatory mechanics in children, studies in neonates, monitoring of patients under mechanical ventilation, occupational medicine, and evaluation of respiratory sleep disturbances are reviewed and discussed. Based on this review and on the results obtained in studies made in their laboratory, the authors concluded that FOT could render a more detailed examination and facilitate the accomplishment of lung function tests under conditions in which traditional techniques are not appropriate.

* Trabalho realizado na Coordenação dos Programas de Pós-graduação em Engenharia – COPPE/UFRJ. Parte integrante de dissertação apresentada e aprovada no Curso de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, tendo o primeiro autor obtido o título de Doutor em Ciências.

1. Professor adjunto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ; Pesquisador da COPPE/UFRJ.
2. Professor adjunto do Programa de Eng. Biomédica COPPE/UFRJ.
3. Professor Titular do Programa de Eng. Biomédica COPPE/UFRJ.

Endereço para correspondência – Pedro Lopes de Melo, Laboratório de Pesquisas em Microcirculação, Rua São Francisco Xavier, 524, UERJ, Pav. Haroldo Lisboa da Cunha, térreo, sala 104 – 20550-013 – Rio de Janeiro, RJ. Tel.: (21) 587-7773; E-mail: plopes@uerj.br

Recebido para publicação em 25/1/00. Aprovado, após revisão, em 24/4/00.

Descritores – mecânica respiratória, oscilometria, testes de função respiratória

Key words – respiratory mechanics, oscillometry, respiratory function tests

INTRODUÇÃO

O repertório padrão de testes de função pulmonar utilizado na prática clínica de rotina usualmente inclui exames de espirometria combinados com pletismografia ou diluição de hélio. A existência de protocolos estabelecidos, assim como a disponibilidade de sistemas comerciais, tornam estes testes atualmente essenciais para a identifica-

ção e acompanhamento de doenças associadas à mecânica ventilatória. No entanto, estes métodos demandam significativa cooperação do paciente, incluindo a capacidade de compreender e realizar manobras respiratórias (essenciais na espirometria) e a habilidade de realizar ensaios em ambientes claustrofóbicos (pletismografia). Assim, desenvolveu-se naturalmente um elevado interesse por novas técnicas para a caracterização da função pulmonar. Isto resultou em um grande esforço de pesquisa no sentido de elaborar novos métodos de análise que, atuando em conjunto com os métodos tradicionais, viessem a contribuir para aumentar a qualidade da assistência respiratória. A técnica de oscilações forçadas (TOF), também conhecida como oscilometria, representa um dos resultados mais importantes deste esforço. Requerendo apenas cooperação passiva, sendo efetuada durante respiração espontânea e fornecendo novos parâmetros para análise, esta técnica apresenta características complementares às técnicas clássicas, contribuindo para um exame mais detalhado, assim como para facilitar a realização de testes de função pulmonar em condições em que as técnicas tradicionais não são adequadas.

Embora inúmeros profissionais possam beneficiar-se destas vantagens, incluindo os envolvidos no tratamento de DPOC, pediatras, médicos do trabalho, pesquisadores interessados em farmacologia, em modelos de doenças pulmonares em animais, assim como estudos envolvendo animais geneticamente modificados, um número relativamente limitado de indivíduos ligados a estas áreas se encontra familiarizado com esta técnica.

Nesse contexto, este trabalho tem o objetivo de contribuir para divulgar as importantes vantagens e as atuais limitações que esta técnica oferece, revisando seus princípios e as aplicações clínicas que vêm sendo investigadas.

FUNDAMENTOS TEÓRICOS

A técnica de oscilações forçadas foi descrita originalmente por DuBois *et al.* em 1956⁽¹⁾. Nesta técnica, oscilações de pressão são aplicadas ao sistema respiratório por um dispositivo externo e as oscilações resultantes de fluxo, relacionadas com as oscilações de pressão correspondentes, permitem a estimativa de impedância do sistema respiratório⁽²⁾. Com o objetivo de diminuir o tempo total do exame, são aplicadas oscilações contendo simultaneamente todas as frequências de interesse para análise. A transformada de Fourier⁽³⁾ permite decompor os sinais de pressão e fluxo em funções senoidais elementares e avaliar a alteração da impedância respiratória com a frequência. A equação (1) descreve matematicamente este processo.

$$Z(f) = \frac{F(P)}{F(Q)} \quad (1)$$

Síglas, abreviaturas e símbolos utilizados neste trabalho

DPOC	–	Doença pulmonar obstrutiva crônica
f	–	Frequência
VEF ₁	–	Volume expiratório forçado em um segundo
FFT	–	Transformada rápida de Fourier
TOF	–	Técnica de oscilações forçadas
F(P)	–	Transformada de Fourier da pressão
F(Q)	–	Transformada de Fourier do fluxo
Im(Z)	–	Componente imaginária da impedância ou reatância
TI	–	Técnica de interrupção
P	–	Pressão
P _m	–	Amplitude do sinal senoidal de pressão
Q	–	Fluxo
Q _m	–	Amplitude do sinal de fluxo
R _α	–	Dependência da resistência com a frequência
R ₀	–	Resistência em regime contínuo
r ²	–	Coefficiente de determinação
R-C	–	Resistivo-complacente
R-I-C	–	Resistivo-inertivo-complacente
Re(Z)	–	Componente real da impedância ou resistência
TE	–	Tubo endotraqueal
Z(f)	–	Impedância em função da frequência
Z	–	Módulo da impedância respiratória
ω	–	Frequência angular
φ	–	Diferença de fase entre os sinais de pressão e fluxo

onde Z(f) representa a impedância do sistema respiratório em função da frequência (f) e F(P) e F(Q) são as transformadas de Fourier dos sinais de pressão e fluxo, respectivamente. Considerando cada uma das componentes senoidais que compõem o sinal, o comportamento associado à pressão e ao fluxo pode ser descrito pelas relações (2) e (3), respectivamente.

$$P = P_m \sin(\omega t) \quad (2)$$

$$Q = Q_m \sin(\omega t + \varphi) \quad (3)$$

onde P_m representa a amplitude do sinal de pressão, Q_m o equivalente para o sinal de fluxo e ω é a frequência angular⁽³⁾ (ω = 2πf). Na equação (3), assumindo o sinal de pressão como referência, φ representa a diferença de fase entre a pressão e o fluxo. A Figura 1(A) ilustra o comportamento descrito.

A impedância mecânica descreve o efeito conjunto das propriedades resistivas, elásticas e inertivas do sistema respiratório, sendo caracterizada pela razão das amplitudes dos sinais de pressão e fluxo (P_m/Q_m na Figura 1A), conhecida como *módulo* da impedância (|Z|), e pela diferença no tempo entre os sinais, usualmente denominada *diferença de fase* (φ). A forma mais comum de representar o comportamento da impedância em ensaios de oscilações forçadas emprega os componentes em fase, também conhecidos como reais (Re(Z)), e fora de fase, também denominados imaginários (Im(Z)) da impedância. Esta

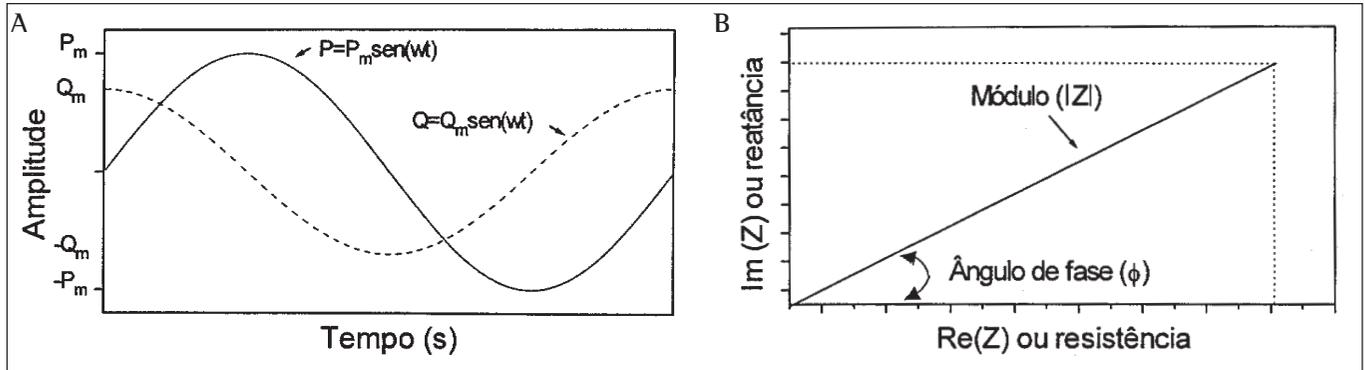


Figura 1 – Descrição das variáveis empregadas nas estimativas de impedância no domínio do tempo (A). Relações geométricas entre as medidas empregando módulo e fase da impedância e as que se utilizam da resistência e da reatância (B).

forma de representação permite uma relação mais direta com as propriedades mecânicas envolvidas no sistema respiratório, sendo a componente real usualmente denominada *resistência* e a componente imaginária frequentemente denominada *reatância*. A Figura 1B descreve as relações geométricas entre estas variáveis, podendo-se observar que o módulo da impedância representa a carga mecânica total oferecida pelo sistema respiratório, associada aos efeitos da resistência e da reatância por relações geométricas simples, conforme descrito na equação (4).

$$|Z| = \sqrt{\text{Re}(Z)^2 + \text{Im}(Z)^2} \quad (4)$$

Notar que na condição em que a reatância ($\text{Im}(Z)$) é desprezível, a impedância traduz apenas os efeitos da resistência do sistema respiratório. A diferença de fase é descrita matematicamente pela relação (5).

$$\varphi = \tan^{-1} \left[\frac{\text{Im}(Z)}{\text{Re}(Z)} \right] \quad (5)$$

As equações (6) e (7) descrevem as relações entre a resistência e a reatância com o módulo ($|Z|$) e a fase (φ) da impedância.

$$\text{Re}(Z) = |Z| \cos \varphi \quad (6)$$

$$\text{Im}(Z) = |Z| \sin \varphi \quad (7)$$

Usualmente, o sistema respiratório é estudado em baixas frequências e descrito por um modelo simples contendo um elemento resistivo e um complacente, sendo a inércia geralmente desprezada. Em análises envolvendo a TOF o efeito da aceleração do fluido se torna evidente devido à utilização de frequências mais elevadas, de modo que a inércia se torna relevante. Assim, informações mais completas sobre o comportamento mecânico do sistema respiratório podem ser obtidas a partir dos resultados associados à reatância.

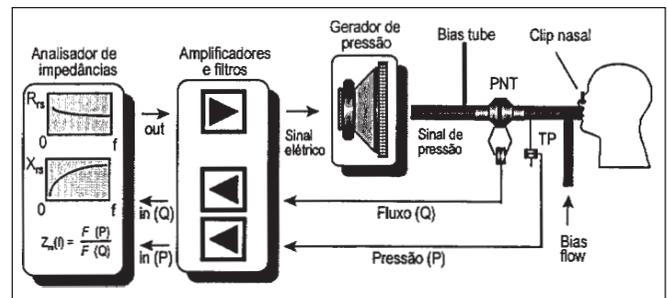


Figura 2 – Instrumentação básica empregada nos ensaios de oscilações forçadas. PNT – pneumotacógrafo, TP – transdutor de pressão. Os demais símbolos são descritos no texto.

Usualmente, as oscilações aplicadas ao sistema respiratório são produzidas por um alto-falante e conduzidas à boca do indivíduo que permanece respirando espontaneamente. A impedância é calculada a partir dos sinais provenientes de um transdutor de pressão e de um pneumotacógrafo colocados próximos à boca, sendo a impedância estimada por este método denominada *impedância de entrada do sistema respiratório*. Outra possibilidade de implementação envolve a aplicação de variações de pressão em torno do peito, sendo o fluxo medido ao nível da boca. Alternativamente, as variações de pressão podem ser aplicadas na boca e o fluxo medido no peito empregando um pletismógrafo. Nos dois últimos exemplos de implementação, a impedância obtida é conhecida na literatura como impedância respiratória de transferência⁽⁴⁾. A impedância de entrada é a mais usada em estudos clínicos⁽⁵⁾ e será a forma de implementação discutida neste trabalho.

Aparato de medida e metodologia de realização dos ensaios

A Figura 2 esquematiza a instrumentação empregada nestes estudos⁽⁶⁾. Durante os ensaios, os indivíduos permanecem sentados utilizando um clipe nasal, suportando

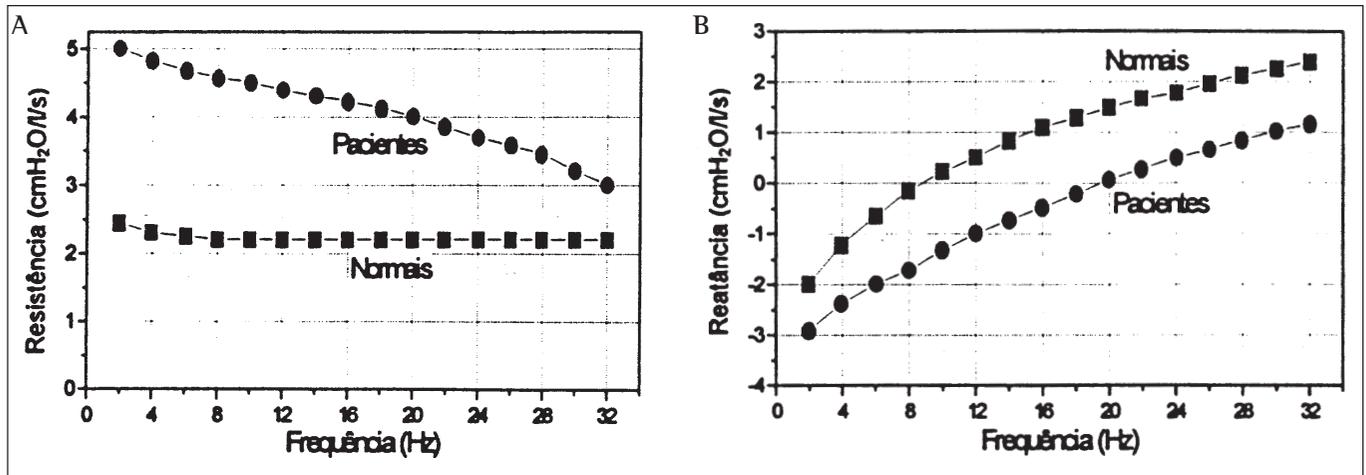


Figura 3 – Ilustração do comportamento típico da resistência (A) e reatância (B) apresentadas por indivíduos normais e pacientes

suas bochechas e o queixo com as mãos e respirando calmamente por meio de um bocal. Uma pequena bomba produz um fluxo de ar constante (*bias flow*), renovando o ar inspirado pelo indivíduo. Um tubo longo, apresentando alta inércia, permite um caminho de baixa impedância para os sinais de fluxo de ar constante e respiração espontânea, apresentando uma alta impedância para os sinais de excitação, de freqüência mais elevada, que são assim direcionados à boca do indivíduo. A calibração do sistema é usualmente efetuada corrigindo digitalmente as respostas em freqüência dos sistemas de medida de pressão e fluxo^(6,7), utilizando curvas de correção obtidas por meio da análise de uma carga de referência^(8,9).

Em função das complexas estruturas presentes no sistema respiratório, consistindo de elementos apresentando propriedades elásticas, resistivas e inerciais, as componentes dos sinais de pressão e fluxo estarão normalmente fora de fase, exceto para uma dada componente conhecida como freqüência de ressonância⁽¹⁰⁾. Conforme ressaltado anteriormente, embora encontremos descrições em termos de módulo e fase⁽¹¹⁾, a maneira mais usual de descrever este deslocamento no tempo é representar a impedância em uma parte real ou resistência ($Re(Z)$), associada a oposição à movimentação do fluxo gasoso nas vias aéreas, e uma parte imaginária ou reatância ($Im(Z)$), relacionada às propriedades elásticas (elastância/complacência) e inerciais (inércia) do sistema^(12,13). A identificação das propriedades mecânicas do sistema respiratório é efetuada por meio da estimativa destas grandezas em várias freqüências, sendo a faixa mais comum situada entre 2 e 32Hz⁽¹³⁾. A utilização desta faixa de freqüência permite minimizar o efeito do sinal respiratório, cuja fundamental se encontra em torno de 0,25Hz. Os resultados obtidos nestas freqüências refletem, principalmente, os efeitos das vias aéreas centrais. Freqüências abaixo de 2Hz apresen-

tam resultados dominados pelas propriedades viscoelásticas dos tecidos⁽¹⁴⁾.

Apresentação e interpretação dos resultados

Para relacionar os dados de impedância com parâmetros com interpretação fisiológica, as componentes real e imaginária são comumente expressas em termos de um modelo resistivo-inertivo-complacente⁽¹⁵⁾ (R-I-C).

Existe um consenso na literatura sobre o comportamento da impedância respiratória de entrada em indivíduos normais e pacientes. De maneira geral, o indivíduo normal apresenta uma curva relacionada com o comportamento resistivo de valor constante. A reatância em baixas freqüências se apresenta negativa, devido à complacência do sistema, exibindo um valor crescente até um valor nulo em torno de 8Hz (freqüência de ressonância). A partir deste ponto a reatância se torna positiva, dominada pelas propriedades inerciais do sistema. Pacientes, em geral, exibem valores mais elevados de resistência, decrescente com o aumento da freqüência. O módulo da reatância em baixas freqüências é maior em função de menores complacências e a freqüência de ressonância é geralmente maior. O perfil da curva de reatância é, em geral, mais linear que em indivíduos normais. A Figura 3 procura ilustrar o comportamento citado.

No entanto, o consenso relacionado ao comportamento da impedância respiratória ainda não se estende à questão sobre quais seriam os parâmetros mais indicados para avaliação clínica, sendo este um ponto de ativa discussão na literatura. Parâmetros como a freqüência de ressonância, resistência, inércia e complacência são os mais comuns^(16,17). Adicionalmente, diversos parâmetros apresentaram resultados promissores em termos de avaliação clínica, como a dependência da resistência com a freqüência (R_{ω}) e a resistência em regime contínuo (R_0).

O coeficiente angular da regressão linear da curva associada aos valores reais da impedância é empregado na estimativa da R_{α} . Este parâmetro mostrou-se eficiente na distinção entre fumantes e não fumantes no trabalho desenvolvido por Brochardt *et al.*⁽¹⁸⁾. Clément *et al.*⁽¹⁹⁾ consideraram este índice como um dos principais responsáveis pela discriminação entre indivíduos saudáveis e com DPOC. O estudo comparativo elaborado por Noord *et al.*⁽¹²⁾ em pacientes com asma, bronquite crônica e enfisema procurou avaliar como os diferentes mecanismos de obstrução presentes nestes casos influenciaram os padrões de resultados da TOF. A dependência da resistência com a frequência apresentou-se como um dos índices que mais contribuíram para a função discriminatória entre os grupos. Keman *et al.*⁽²⁰⁾ ressaltaram que, apesar da alta variabilidade, a R_{α} representa um parâmetro muito sensível na detecção de obstrução das vias aéreas.

A regressão linear efetuada sobre os valores reais é empregada para a obtenção da componente resistiva da impedância em regime contínuo (intercepto). Os resultados de um recente estudo desenvolvido por Lorino *et al.*⁽²¹⁾ demonstraram que esta componente equivale à soma das resistências associadas às vias aéreas, aos tecidos e à resultante da redistribuição do gás. Também incluída neste estudo encontra-se a proposta deste índice para avaliação do nível de obstrução das vias aéreas e de reversibilidade em testes com broncodilatadores. Esta proposição é coerente com o estudo efetuado anteriormente por Manço *et al.*⁽²²⁾. Os resultados obtidos por esses pesquisadores indicam que a TOF pode descrever adequadamente o efeito da administração de drogas broncodilatadoras e broncoconstritoras no sistema respiratório de indivíduos normais.

A resistência medida por oscilações forçadas em baixas frequências é altamente correlacionada com a resistência obtida por pletismografia⁽²³⁻²⁵⁾, o que sugere o uso da TOF como alternativa para avaliações em pacientes claustrofóbicos.

Sinais de excitação

No trabalho original de DuBois *et al.*⁽¹⁾, a impedância do sistema respiratório foi estimada por meio da aplicação de sinais senoidais de diferentes frequências durante apnéia voluntária. Ainda hoje este procedimento se apresenta vantajoso em algumas análises. Aplicações em tempo real, por exemplo, podem dispensar a utilização da transformada rápida de Fourier⁽³⁾ (FFT), permitindo estimativas mais rápidas. Diversos estudos^(25,26) indicam que o emprego de sinais de monofrequência pode resultar em dados clínicos importantes. No entanto, a obtenção de um resultado detalhado, utilizando análises em várias frequências, empregando este procedimento demanda muito tempo e diminui a praticidade da técnica. Este é o motivo pelo qual a TOF não ganhou larga utilização até que várias

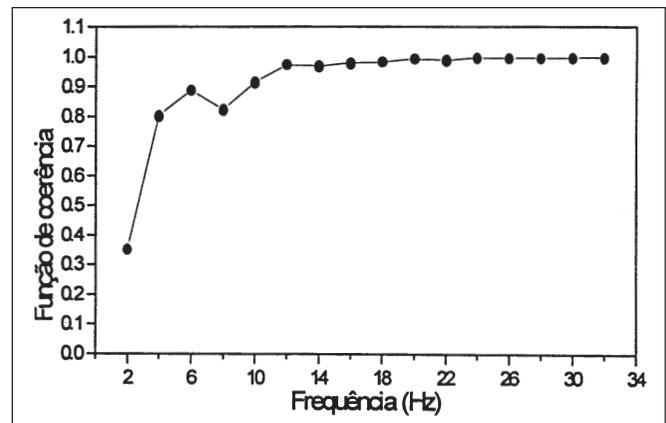


Figura 4 – Ilustração do comportamento típico da função de coerência

frequências fossem aplicadas simultaneamente durante respiração espontânea, diminuindo o tempo do exame⁽²⁷⁾.

Os sinais provenientes dos transdutores de pressão e fluxo, contendo informações sobre o processo em estudo, são usualmente analisados por meio da transformada rápida de Fourier⁽³⁾ (FFT). No entanto, o uso da FFT implica que o sistema estudado seja linear. Este não é o caso do sistema respiratório, no qual a complacência do pulmão e a da parede torácica variam com o volume e a resistência das vias aéreas varia com o fluxo de ar e com o volume pulmonar. Assim, as oscilações aplicadas precisam ser suficientemente pequenas, em relação ao sinal respiratório, para que as não-linearidades não comprometam a utilização da FFT. Para este fim, o sinal empregado na TOF é composto por uma soma de senóides cujas fases são otimizadas de maneira a diminuir a amplitude do sinal resultante. Na prática, a limitação da amplitude a 1cmH₂O reduz os efeitos associados às não-linearidades a níveis aceitáveis⁽¹⁷⁾.

Avaliação da qualidade da medida

Como índice da validade da medida, normalmente é empregada a função de coerência.

Este parâmetro é calculado para cada frequência empregada na análise e descreve a fração da potência do sinal de fluxo que é linearmente relacionada com o sinal de pressão. Uma perfeita correlação entre os sinais de pressão e fluxo resulta em uma função de coerência de valor unitário, indicando resultados livres da influência de ruídos de origem fisiológica ou associados à instrumentação. O aumento da influência destes fatores reflete-se em valores progressivamente menores de função de coerência, resultando no limite, quando a interferência devida aos ruídos se torna predominante, em um valor nulo. Usualmente, valores de 0,90^(21,28) e 0,95⁽²⁹⁾ são empregados como limite mínimo de aceitação na qualidade da medida. A Figura 4 apresenta um resultado experimental que

representa o comportamento típico da função de coerência. Notar a diminuição da função de coerência na região de baixas frequências resultante da interferência relacionada aos harmônicos derivados do processo de respiração espontânea.

Principais características da técnica

A integração das propriedades descritas nas seções anteriores resultou no desenvolvimento de uma técnica de identificação do sistema respiratório capaz de, em um tempo de ensaio relativamente curto, usualmente alguns minutos, e requerendo cooperação mínima do paciente, estimar o valor de resistência e reatância médias do sistema respiratório em várias frequências, juntamente com um índice da confiabilidade destes resultados. Estas características conferem à técnica um grande potencial de aplicação em estudos envolvendo condições nas quais a respiração espontânea é preferida em relação às manobras respiratórias.

Essas características são confirmadas no estudo comparativo efetuado em animais por Bates *et al.*⁽³⁰⁾. Nesse trabalho, foram comparados os resultados de resistência do sistema respiratório, obtidos pela TOF, que opera no domínio da frequência, e pela técnica de interrupção (π), que opera no domínio do tempo. Os autores ressaltaram que a TOF apresenta a vantagem de possuir maior relação sinal/ruído em função do sinal de excitação poder ser projetado de maneira a otimizar este parâmetro. Por outro lado, a π emprega um sinal de excitação que apresenta o conteúdo harmônico fixo de um degrau. Deste modo, as senóides que compõem o sinal não podem ser manipuladas visando à minimização da amplitude do sinal de excitação. Ao contrário da π , a TOF não sofre contaminação pelas oscilações cardiogênicas, exceto na fundamental e nas harmônicas do sinal cardíaco. A TOF apresenta a limitação de assumir o sistema como linear. Desta maneira, é apropriada quando os fluxos são pequenos, como os presentes em ventilação espontânea. A π tem a vantagem de possuir uma relação sinal/ruído que aumenta com maiores fluxos. Assim, na presença de fluxos elevados, a técnica de interrupção torna-se mais adequada. Com base nos resultados desse estudo, os autores concluíram que os valores de resistência obtidos pelas duas técnicas foram semelhantes e que a escolha da técnica a ser empregada deve basear-se nas condições sobre as quais os ensaios devem ser realizados.

Limitações atuais

De maneira similar às outras técnicas de avaliação funcional, as principais limitações da TOF precisam ser reconhecidas. A primeira limitação refere-se a que o significado fisiológico de alguns índices permanece hipotética⁽²⁷⁾. Em parte, esta limitação está associada à restrição apre-

sentada atualmente por nossos conhecimentos de mecânica ventilatória. Uma significativa parcela da pesquisa conduzida atualmente nesta área é direcionada no sentido de identificar os índices derivados da TOF mais adequados às aplicações clínicas visadas (ver, por exemplo, as pesquisas efetuadas por Pasker *et al.*⁽³¹⁾ e Lorino *et al.*⁽²¹⁾).

Quando o indivíduo respira espontaneamente através do equipamento, dois geradores mecânicos, o gerador externo de pressão e o sistema respiratório, atuam simultaneamente. Nesta condição se apresenta outro inconveniente, pois os sinais de pressão e fluxo medidos se tornam uma composição do sinal produzido externamente e pelo processo ventilatório. Assim, os sinais de excitação forçada são contaminados pelo "ruído" associado à respiração espontânea, que introduz erros sistemáticos e aleatórios na estimativa da impedância⁽³²⁾. A minimização deste efeito por meio de técnicas de processamento de sinais^(28, 33-35) vem sendo investigada, apresentando resultados promissores. Esta pesquisa é particularmente importante na otimização dos exames em crianças devido à interferência provocada pelos harmônicos elevados associados às maiores frequências respiratórias.

Outra limitação está associada à impedância das paredes das vias aéreas superiores, incluindo as bochechas, que se encontram mecanicamente em paralelo com o sistema respiratório. Devido a seu posicionamento, esta impedância é conhecida na literatura como impedância *shunt* das vias aéreas superiores^(36,37). Este fenômeno introduz uma fonte de erro na estimativa da impedância respiratória, que se torna mais significativo quando o sistema respiratório do indivíduo que está sendo examinado apresenta impedância elevada, condição usualmente encontrada em crianças e diversos estados patológicos. De maneira a diminuir o efeito da impedância *shunt*, os indivíduos são requisitados a suportar firmemente suas bochechas com as mãos. Um exemplo representativo do efeito da impedância das vias aéreas superiores em avaliações experimentais em indivíduos normais e asmáticos é apresentado na Figura 5.

A Figura 5 revela uma influência muito mais acentuada da impedância das vias aéreas superiores em indivíduos asmáticos que a observada em indivíduos normais. Este fato decorre da maior impedância apresentada por estes indivíduos. A impedância das vias aéreas superiores é responsável pela subestimação e pelo surgimento de uma dependência negativa dos valores da resistência em pacientes⁽⁴⁾. Em concordância com esta hipótese, Cauberghe e Woestijne⁽³⁸⁾ afirmaram que, em indivíduos com DPOC, este fenômeno causa uma subestimação dos valores de resistência, principalmente em baixas frequências.

Pasker *et al.*⁽³¹⁾ ressaltaram que a falta de especificidade no diagnóstico representa outra limitação inerente à TOF. Um mesmo padrão de alteração nas curvas de resis-

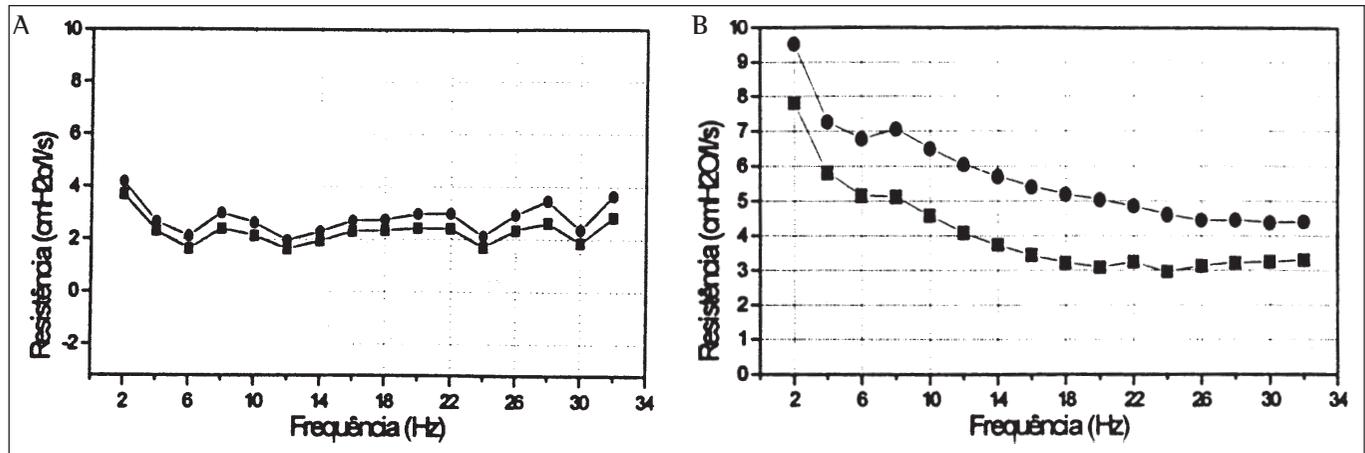


Figura 5 – Exemplos ilustrando a influência da impedância das vias aéreas superiores nas avaliações experimentais da componente resistiva com suporte (◻) e sem suporte (○) das bochechas de um indivíduo normal (A) e um asmático (B)

tência e reatância foi demonstrado em pacientes com obstrução nas vias aéreas superiores, inferiores, decorrente de doença pulmonar intersticial ou associada à parede torácica. Estas alterações provavelmente espelharam o aumento da influência da impedância *shunt* relativa às vias aéreas superiores, como consequência do aumento da impedância do sistema respiratório.

Com o objetivo de avaliar a capacidade da TOF em fornecer informações sobre o ponto predominante de obstrução nas vias aéreas, Manço *et al.*⁽²²⁾ procuraram induzir obstruções centrais e periféricas em indivíduos normais por meio da alteração do padrão de inalação de broncoconstritores. Exames empregando a TOF efetuados posteriormente nestes indivíduos não revelaram diferenças significativas, sugerindo que esta técnica não seria capaz de distinguir entre constrições de natureza central ou periférica.

APLICAÇÕES CLÍNICAS

Objetivando retratar as principais aplicações atualmente sob investigação, as próximas seções dedicam-se a uma breve revisão sobre o emprego da TOF em inúmeros campos emergentes.

Detecção de problemas respiratórios: comparação com as técnicas clássicas

O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) é considerado o parâmetro mais importante na avaliação da obstrução respiratória, sendo o único teste geralmente recomendado para uso rotineiro^(12,39). Assim, para que uma nova técnica seja considerada relevante para aplicação clínica, esta deve ser altamente correlacionada com VEF₁ ou fornecer informações adicionais⁽¹²⁾. Existe uma forte evidência na literatura de que a TOF pode fornecer indica-

dores sensíveis de obstrução das vias aéreas em estado inicial⁽⁶⁾.

Noord *et al.*⁽¹²⁾ estudaram o comportamento da impedância respiratória em pacientes com asma, bronquite crônica e enfisema que demonstraram reduções similares no VEF₁. Foram observadas significativas diferenças entre os três grupos, sugerindo o interesse na TOF para propósitos de diagnóstico. Os autores ressaltaram, no entanto, que a separação foi fraca e não pode ser empregada para diagnóstico em um único indivíduo. Também foi sugerido que a impedância *shunt* das vias aéreas superiores pode mascarar os resultados e que a correção deste efeito poderia aumentar significativamente a discriminação entre a asma e as outras formas de doenças obstrutivas crônicas.

Pasker *et al.*⁽³¹⁾ ressaltaram que a TOF poderia ser útil se fosse mais sensível que outros métodos convencionais de avaliação funcional. A técnica poderia ser empregada como um indicador não específico para determinar anormalidades incipientes. Esses autores investigaram se a TOF apresentava maior sensibilidade que a espirometria na detecção de alterações na função pulmonar em indivíduos assintomáticos, apresentando moderadas e graves queixas respiratórias. Ambas as técnicas contribuíram para discriminar pacientes com graves queixas e, embora tenha sido observada uma significativa contribuição dos parâmetros associados à TOF, a contribuição da espirometria foi mais importante. Segundo os autores, consideradas separadamente, as sensibilidades da TOF e espirometria pareceram similares. Os autores concluíram que as medidas de impedância e os resultados de espirometria estão relacionados com as queixas respiratórias e que os resultados indicam que as medidas de impedância podem fornecer informações complementares às obtidas por espirometria.

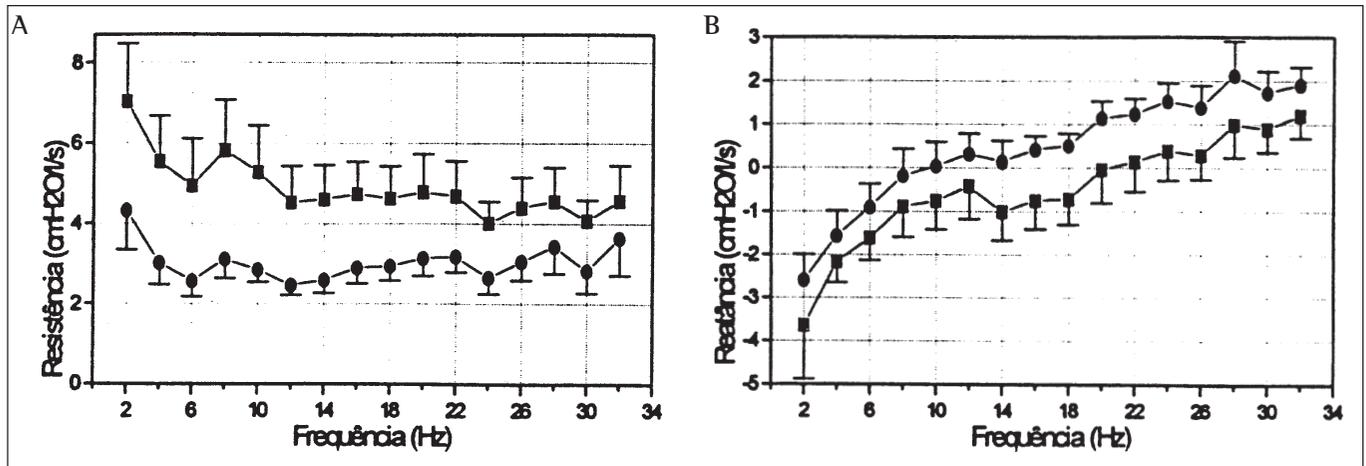


Figura 6 - Valores médios e desvio padrão da resistência (A) e reatância (B) dos exames em indivíduos normais (□) e asmáticos (●)

Mateus *et al.*⁽⁴⁰⁾ investigaram o efeito da administração de broncodilatadores em indivíduos normais por meio da medição da resistências de vias aéreas empregando espirometria, pletismografia e TOF. Os resultados indicaram que a pletismografia e a TOF apresentaram resultados coerentes e foram mais sensíveis que a espirometria na identificação do efeito associado ao uso do broncodilatador. Em concordância com esse estudo, comparações entre a resistência medida por TOF com medidas efetuadas com pletismografia de corpo inteiro efetuadas recentemente por Ducharme e Davis⁽²⁶⁾ evidenciaram uma elevada correlação (0,81-0,83), fornecendo suporte adicional à hipótese de que a TOF pode substituir exames clínicos tradicionais, proporcionando avaliações mais simples.

Nesse sentido, resultados promissores foram obtidos por Mateus *et al.*⁽⁴¹⁾ no acompanhamento de estenose traqueal pré e pós-sessões de dilatação traqueal por broncoscopia rígida em indivíduos com limitações cognitivas e musculares. Nesse estudo, a TOF se mostrou eficiente tanto na identificação do quadro obstrutivo elevado inicial quanto na sua reversibilidade após as sessões de dilatação.

Estudos conduzidos pelos autores do presente trabalho em indivíduos normais e asmáticos assintomáticos revelaram componentes reais mais elevadas e freqüências de ressonância maiores em asmáticos que as presentes em indivíduos normais^(42,43). Estes estudos foram conduzidos em dez indivíduos adultos saudáveis e não fumantes e cinco indivíduos assintomáticos apresentando asma brônquica. Por comodidade, estes resultados são reproduzidos na Figura 6⁽⁴³⁾.

A asma é caracterizada por uma constrição nas vias aéreas de alcance variável relacionada à ação do muco, contração da musculatura brônquica, edema e infiltração na mucosa brônquica. Os resultados encontram-se em concordância com essa proposição, fornecendo evidên-

cias adicionais de que a técnica de oscilometria pode avaliar obstruções presentes nas vias aéreas em indivíduos asmáticos assintomáticos.

Avaliação da mecânica ventilatória infantil

A necessidade de compreensão e cooperação limita a aplicação de avaliações envolvendo VEF₁ em crianças de idade menor que seis anos. Estas são freqüentemente excluídas de estudos terapêuticos devido à falta de habilidade em realizar ensaios reproduzíveis utilizando as técnicas tradicionais⁽⁴⁴⁾.

Com o objetivo de aproveitar a característica de mínima cooperação da TOF, Desager *et al.*⁽⁴⁵⁾ adaptaram a técnica de oscilometria para uso em bebês. Como os bebês respiram predominantemente pela boca, esta adaptação incluiu o uso de uma máscara facial. Também incluído na adaptação, encontra-se o uso de um tubo flexível para conduzir as oscilações à boca do bebê. Os resultados obtidos no estudo em bebês asmáticos indicaram que, posicionando o pneumotacógrafo e o transdutor de pressão próximos à boca do bebê, as modificações não influenciaram significativamente as medidas. Os autores concluíram também que a TOF é uma ferramenta promissora no fornecimento de informações importantes sobre a função pulmonar em crianças.

Lebecque e Stanescu⁽³⁹⁾ investigaram a utilização da resistência respiratória total em 10Hz, estimada pela TOF, como alternativa aos ensaios de VEF₁ em crianças asmáticas e pacientes com fibrose cística. Foram obtidos resultados concordantes entre as duas técnicas nos estudos envolvendo crianças asmáticas. Os autores ressaltam que ambos os testes podem ser empregados para demonstrar anormalidades funcionais. Entretanto, a resistência em 10Hz não se mostrou eficiente no estudo em pacientes com fibrose cística. Segundo os autores, a resistência re-

flete essencialmente o calibre das grandes vias aéreas. Isto vem explicar a diferença apresentada nos dois grupos, pois a resistência em 10Hz pode não ser alterada por uma obstrução nas pequenas vias aéreas, característica da fibrose cística. Por outro lado, pode ser afetada na asma brônquica, pois nesta doença existe um envolvimento das vias aéreas de pequenos e grandes calibres.

Uma boa concordância também foi obtida no estudo comparativo efetuado por Marchal *et al.*⁽⁴⁶⁾ com a técnica de oclusão em crianças saudáveis sedadas e apresentando história de DPOC. Estes pesquisadores salientaram que o método de oclusão aparenta ser o mais simples.

Empregando espirometria e a TOF, Ducharme e Davis⁽⁴⁴⁾ estudaram a possibilidade de avaliar a resistência respiratória em crianças e adolescentes (2-17 anos) internados com asma aguda em uma unidade de tratamento de emergência. A utilização da TOF se mostrou particularmente interessante na faixa pré-escolar, na qual as taxas de sucesso com a TOF (19, 40 e 83%) foram consideravelmente mais altas que as obtidas por meio de espirometria (0, 0 e 17%) em crianças com três, quatro e cinco anos, respectivamente. A TOF possibilitou a avaliação da resistência respiratória em uma porção substancial das crianças com quatro e cinco anos, um grupo no qual a cooperação com as técnicas tradicionais é extremamente difícil. A taxa de sucessos dos ensaios empregando a TOF apresentou-se mais elevada em todos os grupos de idade estudados. Desta maneira, a TOF foi fundamental não apenas à análise de crianças em idade pré-escolar, mas contribuiu decisivamente para a avaliação de maior quantidade de crianças com idade de seis anos ou mais. A validade clínica da medida foi confirmada pela significativa correlação entre a resistência medida por oscilometria com indicadores tradicionais de gravidade de asma, incluindo VEF_1 ($r^2 = 0,73$).

Em um trabalho posterior, também efetuado em crianças asmáticas em uma unidade de tratamento de emergência, esses autores investigaram a utilização da TOF na identificação da reversibilidade da obstrução das vias aéreas⁽²⁶⁾. A análise comparativa com exames de espirometria revelou que a resistência medida pela TOF se apresentou reprodutível e com uma sensibilidade à alteração das vias aéreas tão boa quanto a obtida por espirometria. Os autores concluíram que a medida de resistência pela TOF deve ser considerada em futuros estudos em crianças asmáticas com idade muito baixa ou pacientes muito doentes para realizar adequadamente os exames de espirometria.

Willim *et al.*⁽²⁴⁾ compararam a resistência e a complacência obtidas empregando pletismografia e TOF em crianças com asma, fibrose cística e fibrose pulmonar. O trabalho também incluiu a comparação entre resultados de testes com broncodilatadores em crianças asmáticas e apre-

sentando fibrose cística. O coeficiente de correlação entre as resistências foi de 0,60 e 0,77 em crianças com fibrose cística e fibrose pulmonar, respectivamente. Um valor médio de 0,70 foi obtido para todo o grupo. Uma correlação similar (0,71) foi obtida para a complacência em relação a todo o grupo. As alterações relativas de resistência decorrentes do teste com o broncodilatador revelaram altas correlações entre as resistências (0,78). Os autores concluíram que a TOF fornece informações similares às do teste tradicional, mas é menos invasiva e mais bem tolerada por crianças com doenças pulmonares crônicas.

Estudos em neonatos

A característica de mínima cooperação da TOF confere a esta técnica um elevado potencial de aplicação nesta área. Visando explorar estas características promissoras, recentemente Schmidt *et al.*⁽⁴⁷⁾ investigaram, em um estudo simulado, os efeitos do desenvolvimento e do crescimento dos pulmões, não-homogeneidades pulmonares e do equipamento de medida na impedância respiratória de recém-nascidos. Os resultados indicaram que a TOF é útil na identificação de efeitos patofisiológicos típicos na impedância respiratória em recém-nascidos.

Embora a aplicação de TOF nessa área seja muito promissora, no melhor de nosso conhecimento, esse estudo simulado foi o único trabalho investigando o emprego da TOF ao estudo de neonatos, sendo que ainda não foram efetuados estudos experimentais. Este fato está associado aos elevados requisitos técnicos para a realização de medidas acuradas em recém-nascidos, incluindo as características dinâmicas dos transdutores de pressão e fluxo^(47,48).

Lee *et al.*⁽⁴⁹⁾ propuseram que o tratamento envolvendo ventilação em alta frequência poderia ser otimizado se a frequência do ventilador coincidissem com a frequência de ressonância do neonato. Desta maneira, as componentes reativas se cancelariam e, teoricamente, seria a frequência em que a ventilação se apresentaria mais eficiente. A TOF poderia representar um método adequado à identificação da frequência de ressonância, contribuindo para a otimização do processo de ventilação.

Monitorização de pacientes sob ventilação mecânica

A avaliação da mecânica ventilatória em pacientes sob ventilação artificial tem sido usualmente efetuada pela técnica de oclusão⁽⁵⁰⁾ e por meio do ajuste de um modelo às relações pressão-vazão respiratória por regressão linear múltipla (MLR)^(25,51). A aplicabilidade destes métodos é geralmente limitada pelo requisito de que o paciente não apresente atividade muscular respiratória⁽²⁵⁾. Por outro lado, a TOF é aplicável em qualquer condição do paciente ao longo de todo o curso do tratamento, do período agudo, durante o uso de sedativos, ao final do período de desmame, quando o paciente respira espontaneamente⁽⁵⁰⁾.

Peslin *et al.*⁽²⁵⁾ ressaltaram que as vantagens potenciais da TOF sobre outros métodos de monitorização durante ventilação artificial são que a TOF não requer relaxamento do paciente e que podem ser extraídas informações adicionais do comportamento das componentes reais e imaginárias da impedância respiratória. Investigando pacientes com insuficiência respiratória aguda, esses autores concluíram que a técnica permite o estudo de mecânica ventilatória em vários pontos do ciclo respiratório, sendo promissora na detecção de limitação do fluxo respiratório. Adicionalmente, a TOF se mostra útil no ajuste dos parâmetros do ventilador^(51,52).

A presença do tubo endotraqueal (TE) introduz uma resistência dependente do fluxo em série com o sistema respiratório, constituindo uma fonte de erro, pois, neste caso, a condição de linearidade não é satisfeita. A medida da pressão das vias aéreas distal ao TE foi proposta para minimizar esse inconveniente⁽⁵³⁾. Beydon *et al.*⁽⁵⁰⁾ avaliaram um método de compensação no qual a componente resistiva do TE é calculada pelas relações entre pressão e a vazão presentes na equação de Rohrer e posteriormente subtraída da pressão medida. A comparação dos parâmetros obtidos, empregando a correção proposta, com os avaliados por meio da técnica de oclusão revelou boa concordância.

A necessidade de superpor as oscilações às grandes variações de pressão produzidas pelo respirador representa um segundo problema de ordem técnica⁽⁵⁴⁾. Os geradores convencionais não são adequados para esta aplicação, visto que não são desenhados para operar sob pressão externa. Peslin *et al.*⁽²⁵⁾ desenvolveram um gerador de pressão no qual as partes frontal e posterior eram conectadas ao circuito respirador por meio de um tubo. Desta maneira, ambos os lados do alto-falante eram submetidos às pressões produzidas pelo ventilador, auxiliando na produção dos sinais de excitação. Posteriormente, o desenvolvimento de novos geradores de pressão^(34,52,55) ofereceu uma segunda alternativa para a resolução deste problema. A utilização de sistemas de controle em torno da posição do cone do alto-falante confere a estes sistemas a possibilidade de, além de suportar as pressões externas, produzir oscilações de amplitude suficiente para obter estimativas de impedância confiáveis.

Medicina ocupacional

Diversos trabalhos sugerem que a dependência em frequência da componente real da impedância está fortemente relacionada com a obstrução brônquica, representando um parâmetro muito sensível na detecção de obstrução das vias aéreas. Esta sensibilidade na detecção de obstruções nas vias respiratórias em estado inicial torna a TOF interessante na avaliação de indivíduos expostos a riscos ocupacionais⁽²⁷⁾.

Keman *et al.*⁽²⁰⁾ realizaram um estudo relacionando as alterações nos parâmetros obtidos pela TOF e por ensaios de fluxo-volume com modificações no sistema respiratório de trabalhadores expostos a agentes irritantes presentes em uma indústria química ao longo de cinco anos. Os resultados desse estudo indicaram que as alterações nos índices estimados por meio dos ensaios de impedância refletiram as modificações presentes nas curvas de fluxo-volume. Um declínio no VEF_1 implicou significativo aumento na frequência de ressonância e expressiva diminuição da reatância estimada em 8Hz. Por sua vez, a resistência em 8Hz aumentou consideravelmente, enquanto a dependência em frequência, diferença entre as resistências estimadas entre 8Hz e 28Hz, diminuiu ligeiramente. Os autores concluíram que, embora possuindo menor sensibilidade, comparando com medidas de vazão-volume, a TOF é um método útil no *screening* da obstrução nas vias aéreas provocada por este tipo de exposição ocupacional.

A habilidade da TOF em detectar anomalias respiratórias em estágio inicial, causadas por fumo ou risco ocupacional, foi avaliada por Brochardt *et al.*⁽¹⁸⁾. Foram obtidos resultados capazes de separar indivíduos livres de qualquer exposição a agentes irritantes de outros submetidos a pequenos riscos respiratórios.

O efeito da exposição cumulativa à poeira inorgânica na função pulmonar foi detectado tanto empregando espirometria quanto pela TOF por Jorna *et al.*⁽⁵⁶⁾. Os autores ressaltaram que a TOF forneceu informações adicionais aos ensaios de espirometria relacionadas ao grau e localização da obstrução.

A TOF foi considerada útil, em conjunto com espirometria, na investigação de indivíduos expostos a agentes respiratórios irritantes no estudo efetuado por Pairen *et al.*⁽⁵⁷⁾.

Monitorização e diagnóstico de apnéia no sono

A eficiência do tratamento desse distúrbio depende fundamentalmente da identificação do fenômeno e do preciso diagnóstico do tipo de apnéia observada (obstrutiva, central ou mista), sendo que este deve ser efetuado de modo não-invasivo e proporcionando o menor desconforto possível ao paciente.

Os métodos comuns de monitorização de apnéia empregados no estado atual da tecnologia são baseados na avaliação de sinais indiretos que não fornecem informações quantitativas sobre o nível de obstrução. A avaliação do fluxo respiratório por meio de transdutores de temperatura (termistores) representa um bom exemplo. Neste caso, o transdutor apresenta inconvenientes associados à limitação de velocidade de resposta e quanto à linearidade. Estas restrições levantam sérias dúvidas quanto ao correto acompanhamento de eventos respiratórios rápidos, como as hipopnéias, e a adequada quantificação destes fenômenos⁽⁵⁸⁾. Informações quantitativas indiretas so-

bre a apnéia são atualmente obtidas pela medição da pressão esofagiana, sendo a aplicação clínica deste método geralmente limitada pelas suas características invasivas⁽⁵⁹⁾.

Com base na hipótese de que a impedância do sistema respiratório é significativamente diferente durante a apnéia obstrutiva, devido ao fechamento das vias aéreas, e na apnéia originada no sistema nervoso, a TOF foi proposta recentemente por Yen *et al.*⁽⁶⁰⁾ como um método rápido e não-invasivo de diagnóstico. Neste estudo foi empregado um sinal monofreqüência de 5Hz, revelando uma correta categorização dos indivíduos analisados em 100% dos casos, indicando que o diagnóstico de apnéia obstrutiva ou central pode ser efetuado por oscilometria. Os autores ressaltam que este método pode reduzir custos, tempo do exame e o desconforto associado aos procedimentos tradicionais de diagnóstico.

Trabalhos recentes em modelos⁽⁶¹⁾ e em pacientes durante o sono⁽⁶²⁾ mostraram que a TOF pode constituir-se em um método não invasivo capaz de oferecer informações quantitativas sobre o estado das vias aéreas sem interferir no sono ou na mecânica pulmonar⁽⁶³⁾. A adaptação da TOF a esta área consta da aplicação de sinais monofreqüência de pressão de pequena amplitude superpostos ao sinal contínuo empregado na terapia tradicional. Ao contrário da implementação tradicional da TOF, na qual as estimativas de impedância representam valores médios obtidos ao longo de vários segundos, neste caso a impedância é calculada em tempo real (instantaneamente), permitindo avaliação tanto quantitativa quanto de alta resolução temporal das alterações mecânicas apresentadas pelas vias aéreas⁽⁶⁴⁾.

Resultados promissores foram obtidos por Farré *et al.*⁽⁵⁹⁾ em um estudo que envolveu o desenvolvimento e aplicação de um dispositivo capaz de impor pressão contínua e oscilações forçadas simultaneamente. A aplicação deste sistema a pacientes resultou em um padrão consistente com os fundamentos fisiológicos envolvidos. A partir de um estado inicial de apnéia, a utilização de um alta pressão externa contínua (15cmH₂O) implicou normalização do processo respiratório e diminuição da resistência (média ~ 10cmH₂O/l/s), evidenciando o efeito de desobstrução das vias aéreas. A redução da pressão aplicada (12 cmH₂O) resultou no surgimento de padrões de hipopnéias, com claras alterações na resistência (média ~ 22cmH₂O/l/s), enquanto a utilização de uma baixa pressão externa (~ 6cmH₂O) apresentou como decorrência um aumento da resistência (média ~ 55cmH₂O/l/s).

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A espirometria é útil principalmente na identificação de pacientes com limitação de fluxo respiratório significativo ou volumes pulmonares reduzidos. No entanto, exames

utilizando somente esta técnica podem resultar em substancial número de indivíduos com anormalidades pulmonares que permanecem não detectadas⁽⁶⁵⁾. Em contraste com a espirometria, as medidas empregando oscilometria podem ser efetuadas sob respiração espontânea, evitando os efeitos que as manobras respiratórias podem exercer sobre o tônus da musculatura lisa do sistema respiratório.

Conforme observado nos tópicos anteriores, a aplicação clínica da TOF encontra-se atualmente sob intensa discussão na literatura. Segundo Farré *et al.*⁽⁶⁶⁾, a quantidade de informação que pode ser extraída dos dados obtidos por meio desta técnica é função essencialmente de dois fatores: o primeiro está ligado às condições experimentais enquanto o segundo relaciona-se com a faixa de freqüências coberta pelo estudo. O aumento desta faixa permite a representação do sistema respiratório por meio de modelos cada vez mais detalhados, capazes de prover maior quantidade de informação. Estudos em adultos^(67,68) assim como trabalhos recentes em crianças^(69,70) foram conduzidos nesse sentido, revelando detalhes que podem contribuir significativamente na prática clínica.

Diversos autores sugerem que a escolha da técnica a ser empregada no exame deve basear-se nas condições do indivíduo a ser examinado. Análises em indivíduos adultos, em condições de cooperar com o exame, podem ser efetuadas por técnicas tradicionais como a espirometria. Os novos parâmetros derivados da análise mais detalhada efetuada pela TOF poderiam contribuir para um diagnóstico mais acurado nestes indivíduos, fornecendo informações complementares às obtidas pelas técnicas clássicas. Indivíduos sob ventilação mecânica, anestesiados, de idade muito baixa ou muito alta, ou por algum motivo incapazes de realizar os exames tradicionais, poderiam ser beneficiados pela característica de baixa cooperação exigida pela TOF.

Concluindo, a reduzida cooperação e o nível de detalhe do exame efetuado por oscilações forçadas são características complementares às técnicas tradicionais. Trabalhando em conjunto com estas técnicas, a TOF em breve se constituirá em uma importante alternativa para aplicações clínicas de rotina.

REFERÊNCIAS

1. Dubois AB, Brody AW, Lewis DH, Burgess Jr, BF. Oscillation mechanics of lungs and chest in man. *J Appl Physiol* 1956;8:587-594.
2. Peslin R, Fredberg JJ. Oscillation mechanics of the respiratory system. In: *Handbook of physiology*, Vol. 3, part 1, sect. 3. Bethesda, Maryland: Am Physiol Soc.
3. Okuno E, Caldas IL, Chow C. Física para ciências biológicas e biomédicas. São Paulo: Harbra, 1986.
4. Peslin R, Duvivier C, Gallina C. Total respiratory input and transfer impedance in humans. *J Appl Physiol* 1985;59:492-501.

5. Wouters EFM. Data interpretation of total respiratory impedance measurement in clinical practice. *Eur Respir Rev* 1991;1:216-217.
6. Melo PL, Werneck MM, Giannella-Neto A. Análise da resposta em frequência de sistemas de medida de pressão utilizados na área de fisiologia respiratória. *Anais do III Fórum Nacional de Ciência e Tecnologia em Saúde*. Campos do Jordão, 1996;231-232.
7. Melo PL, Werneck MM, Giannella-Neto A. Análise da resposta em frequência de transdutores de pressão e fluxo utilizados na área de fisiologia respiratória. *Rev Bras Eng* 1997;13:7-22.
8. Melo PL, Werneck MM, Giannella-Neto A. Sistema integrado de hardware e software para estudos de mecânica ventilatória por oscilações forçadas. *Anais do IV Fórum Nacional de Ciência e Tecnologia em Saúde*. Curitiba, 1998;457-458.
9. Melo PL, Werneck MM, Giannella-Neto A. Instrumentação baseada em computador pessoal para análise do sistema respiratório pela técnica de oscilações forçadas. *Anais do 1.er Congresso Latinoamericano de Ingenieria Biomédica*. Mazatlan – México, 1998;761-764.
10. Garcia EAC. *Biofísica*. São Paulo: Sarvier, 1998.
11. Michaelson ED, Grassman ED, Peters WR. Pulmonary mechanics by spectral analysis of forced random noise. *J Clin Invest* 1975;56:1210-1230.
12. Noord JA, Clément J, Woestijne KP, Demedts M. Total respiratory resistance and reactance in patients with asthma, chronic bronchitis and emphysema. *Rev Respir Dis* 1991;143:922-927.
13. Lorino H, Mariette C, Karouia M, Lorino AM. Influence of signal processing on estimation of respiratory impedance. *J Appl Physiol* 1993;74:215-223.
14. Navajas D, Farré R, Canet J, Rotger M, Sanchis J. Respiratory input impedance in anesthetized paralyzed patients. *J Appl Physiol* 1990;69:1372-1379.
15. Williams SP, Fullton JM, Tsai MJ, Pimmel RL, Collier M. Respiratory impedance and derived parameters in young children by forced random noise. *J Appl Physiol* 1979;47:169-174.
16. Daróczy B, Fabula A, Hantos Z. Use of noninteger-multiple pseudo-random excitation to minimize nonlinear effects in impedance estimation. *Eur Respir Rev* 1991;1:183-187.
17. Rotger M, Peslin R, Farré R, Duvivier C. Influence of amplitude, phases and frequency content of pseudorandom pressure input on impedance data and their variability. *Eur Respir Rev* 1991;1:178-182.
18. Brochardt L, Pelle G, Palmas J, Brochardt P, Carre A, Lorino H, Harf A. Density and frequency dependence of resistance in early airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:579-584.
19. Clément J, Lándsér FJ, Woestijne KP. Total resistance and reactance in patients with respiratory complaints with and without airway obstruction. *Chest* 1983;83:215-220.
20. Keman S, Willense B, Wesselling GJ, Kusters E, Borm PJA. A five year follow-up of lung function among chemical workers using flow-volume and impedance measurements. *Eur Respir J* 1996;9:2109-2115.
21. Lorino AM, Zerah F, Mariette A, Harf A, Lorino H. Respiratory resistive impedance in obstructive patients: linear regression analysis vs viscoelastic modelling. *Eur Respir J* 1997;10:150-155.
22. Manço JC, Hyatt RE, Rodarte JR. Respiratory impedance in normal humans: effects of bronchodilatation and bronchoconstriction. *Mayo Clin Proc* 1987;62:487-497.
23. Pimmel RL, Fullton JM, Ginsberg JF, Hazucha MJ, Haak ED, McDonnell WF, Bromberg PA. Correlation of airway resistance with forced random noise resistance parameters. *J Appl Physiol* 1987;51:33-39.
24. Willim G, Tomalak W, Stankiewicz J, Kurzawa R, Pogorzelski A, Mazurek H, Haluszka J, Phan QT. Forced oscillations technique in evaluating state of the respiratory system in children with chronic lung diseases. *Eur Respir J* 1997;10(Suppl 25):328s.
25. Peslin R, da Silva JF, Duvivier C, Chabot F. Respiratory mechanics studied by forced oscillations during artificial ventilation. *Eur Respir J* 1993;6:772-784.
26. Ducharme FM, Davis GM. Respiratory resistance in the emergency department: a reproducible and responsive measure of asthma severity. *Chest* 1998;113:1566-1572.
27. Demedts M, Noord JA, Woestijne KP. Clinical applications of the forced oscillation technique. *Chest* 1991;99:795-796.
28. Melo PL, Werneck MM, Giannella-Neto A. Influence of the pressure generator non-linearities in the accuracy of respiratory input impedance measured by forced oscillation. *Med Biol Eng Comput* 2000;33:102-108.
29. Delavault E, Saumon G, Georges R. Characterization and validation of forced oscillation technique. *Respir Physiol* 1980;40:119-136.
30. Bates JHT, Daróczy B, Hantos Z. A comparison of interrupter and forced oscillation measurements of respiratory system in the dog. *J Appl Physiol* 1992;72:46-52.
31. Pasker HG, Schepers R, Clément J, Woestijne KP. Total respiratory impedance measured by means of the forced oscillation technique in subjects with and without respiratory complaints. *Eur Respir J* 1996;9:131-139.
32. Navajas D, Farré R, Rotger M, Peslin R. A new estimator to minimize the error due to breathing in the measurement of respiratory impedance. *IEEE Trans Biomed Eng* 1988;35:1001-1005.
33. Daróczy B, Hantos Z. An improved forced oscillatory estimation of respiratory impedance. *Int J Bio-med Comp* 1982;13:221-235.
34. Melo PL, Werneck MM, Giannella-Neto, A. Linear servocontrolled pressure generator for forced oscillations measurements. *Med Biol Eng Comput* 1998;36:11-16.
35. Melo PL, Werneck MM, Giannella-Neto A. Design and evaluation of a linear servocontrolled pressure generator for studies in respiratory impedance. *Annals (CD ROM) of 18th International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, Amsterdam, 1996.
36. Peslin R, Duvivier C, Jardin P. Upper airway walls impedance measured with head plethysmograph. *J Appl Physiol* 1984;57:596-600.
37. Farré R, Peslin R, Oostven E, Suki B, Duvivier C, Navajas D. Human respiratory impedance from 8 to 256 Hz corrected for upper airway shunt. *J Appl Physiol* 1989;67:1973-1981.
38. Cauberghs M, Woestijne KP. Mechanical properties of the upper airway. *J Appl Physiol* 1983;55:335-342.
39. Lebecque P, Stanescu D. Respiratory resistance by the forced oscillation technique in asthmatic children and cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 1997;10:891-895.
40. Mateus S, Horan T, Beraldo P. Análise comparativa da resistência de vias aéreas em indivíduos normais. *Anais do II Congresso Brasileiro de Asma*. Brasília, 1999;21.
41. Mateus S, Araújo L, Horan T, Beraldo P. Estenose traqueal acompanhada pela técnica de oscilação forçada: série de casos. *Anais do 2º Congresso Brasileiro de Asma*. Brasília, 1999;29.
42. Melo PL, Werneck MM, Giannella-Neto A. Oscilações forçadas: princípios e aplicação à avaliação de indivíduos normais e asmáticos. *Anais do 2º Congresso Brasileiro de Asma*. Brasília, 1999.
43. Melo PL, Werneck MM, Giannella-Neto A. Design and application of a system for asthma evaluation by the forced oscillation technique. In: Nefeen HE, Baena-Cagnani CEN, Yanes A, eds. *Free Communication Book of the XVI World Congress of Asthma*. Bologna, 1999;225-229.
44. Ducharme FM, Davis GM. Measurement of respiratory resistance in the emergency department: feasibility in young children with acute asthma. *Chest* 1997;1519-1525.
45. Desager KN, Buhr W, Willemen M, Van Bever HP, De Backer W, Vermeire PA, Lándsér FJ. Measurement of total respiratory impedance in infants by forced oscillation technique. *J Appl Physiol* 1991;72:770-776.

46. Marchal F, Peslin R, Duvivier C, Gallina C, Crance JP. Mechanics of the ventilatory system in sedated infants: forced oscillations method versus single-breath method. *Pediatr Pulmonol* 1998;5:19-26.
47. Schmidt M, Foitzik B, Hochmuth O, Schmalisch G. Computer simulation of the measured respiratory impedance in newborn infants and the effect of the measurement equipment. *Med Eng Phys* 1998;20:220-228.
48. Melo PL, Werneck MM, Giannella-Neto, A. Modelling and evaluation of pressure transducers applied in respiratory system studies by the forced oscillations technique. *Med Biol Eng Comput* 1997;35(Suppl 1):271.
49. Lee S, Blowes R, Milner D. Phase analysis in high frequency oscillation. *Med Eng Phys* 1998;20:452-457.
50. Beydon L, Malassiné P, Lorino AM, Mariette C. Respiratory resistance by end-inspiratory occlusion and forced oscillations in intubated patients. *J Appl Physiol* 1996;80:1105-1111.
51. Peslin R, Da Silva JF, Chabot F, Duvivier C. Respiratory mechanics studied by multiple linear regression in unsedated ventilated patients. *Eur Respir J* 1992;5:871-878.
52. Farré R, Ferrer M, Rotger M, Navajas D. Servocontrolled generator to measure respiratory impedance from 0.25 to 26 Hz in ventilated patients at different PEEP levels. *Eur Respir J* 1995;8:1222-1227.
53. Navajas D, Farré R, Rotger M, Canet J. Recording pressure at the end of the endotracheal tube to measure respiratory impedance. *Eur Respir J* 1989;2:178-184.
54. Woestijne KP. The forced oscillation technique in intubated, mechanically-ventilated patients. *Eur Respir J* 1989;6:767-769.
55. Melo PL, Werneck MM, Giannella-Neto A. Instrumentação para análise do sistema respiratório pela técnica de oscilações forçadas: gerador de sinais pneumáticos. *Rev Bras Eng* 1996;ed especial:7-18.
56. Jorna T, Koiter N, Slinger J, Henderson P, Wouters E, Borm P. Effects of inorganic dust exposure on lung function measured by spirometry and forced oscillation technique (FOT). *Am Rev Respir Dis* 1992;145:a539.
57. Pairon JC, Iwasubo Y, Hubert C, Lorino H, Nouaigui H, Gharbi R, Brochard P. Measurement of bronchial responsiveness by forced oscillation technique in occupational epidemiology. *Eur Respir J* 1994;7:484-489.
58. Farré R, Montserrat JM, Rotger M, Ballester E, Navajas D. Accuracy of thermistors and thermocouples as flow-measuring devices for detecting hypopnoeas. *Eur Respir J* 1998;11:179-182.
59. Farré R, Rotger M, Montserrat JM, Navajas D. A system to generate simultaneous forced oscillation and continuous positive airway pressure. *Eur Respir J* 1997;10:1349-1353.
60. Yen FC, Behbehani K, Lucas EA, Burk JR, Axe JR. Noninvasive technique for detecting obstructive and central sleep apnea. *IEEE Trans Biomed Eng* 1997;44:1262-1267.
61. Farré R, Peslin R, Rotger M, Navajas D. Inspiratory dynamic obstruction detected by forced oscillation during CPAP: a model study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:952-956.
62. Navajas D, Farré R, Rotger M, Badia R, Puig-De-Morales, Montserrat JM. Assessment of airflow obstruction during CPAP by means of forced oscillation in patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1526-1530.
63. Lorino AM, Lofaso F, Duizabo D, Zerah F, Goldenberg F, D'Ortho MP, Harf A, Lorino H. Respiratory resistive impedance as an index of airway obstruction during nasal continuous positive airway pressure titration. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1465-1470.
64. Melo PL. Contribuição da técnica de oscilações forçadas à monitorização e diagnóstico de apnéia no sono. *Anais do 7º Congresso Brasileiro do Sono*. Brasília, 1999;12.
65. Taplin GV, Tashkin DP, Chopra SK, Anselmi OE, Elam D, Calvaresi B, Coulson A, Detels R, Rokaw SN. Early detection of chronic obstructive pulmonary disease using radionuclide lung imaging procedures. *Chest* 1977;71:567-575.
66. Farré R, Peslin R, Navajas D, Gallina C, Suki B. Analyzes of the dynamic characteristics of pressure transducers for studying respiratory mechanics at high frequencies. *Med Biol Eng Comput* 1989;27:531-537.
67. Farré R, Peslin R, Oostven E, Suki B, Duvivier C, Navajas D. Human respiratory impedance from 8 to 256 Hz corrected for upper airway shunt. *J Appl Physiol* 1989;67:1973-1981.
68. Jackson AC, Giurdanella CA, Dorkin HL. Density dependence of respiratory system impedances between 5 and 320 Hz in humans. *J Appl Physiol* 1989;67:2323-2330.
69. Jackson AC, Neff KM, Dorkin HL, Lutchen KR. Interpretation of respiratory input impedance in healthy infants. *Pediatr Pulmonol* 1996;22:364-375.
70. Frey U, Silverman M, Kraemer R, Jackson AC. High-frequency respiratory impedance measured by forced-oscillation technique in infants. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:363-370.