



ARTIGO ORIGINAL

Uso da mistura de hélio e oxigênio no estudo da ventilação de crianças com doença pulmonar obstrutiva crônica

The use of helium-oxygen mixture in the ventilation study of children with chronic obstructive lung disease

Jefferson Pedro Piva¹, Sérgio Saldanha Menna Barreto², Sérgio Amantéa³, Flávio Zelmanovitz⁴

Resumo

Objetivo: Estudar a distribuição do radioaerosol ^{99m}Tc-DTPA utilizando heliox ou oxigênio como veículos de nebulização na cintilografia pulmonar ventilatória de crianças e adolescentes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

Material e métodos: Ensaio clínico randomizado e controlado. Incluídos pacientes (5 a 18 anos) com DPOC que, entre março de 1996 e setembro de 1998, necessitaram realizar cintilografia pulmonar ventilatória. A obstrução ao fluxo aéreo foi quantificada pela espirometria. Aleatoriamente foram distribuídos em dois grupos, conforme o gás utilizado na nebulização durante a cintilografia: heliox (hélio 80% e oxigênio 20%), ou oxigênio. Os resultados foram expressos através do *slope* (inclinação da curva de aquisição cumulativa de radioatividade pulmonar) e pela concentração cumulativa máxima de radioatividade obtida nos campos pulmonares. Determinou-se, ainda, o tamanho médio das partículas de ^{99m}Tc-DTPA geradas pelos dois gases.

Resultados: Foram alocados dez pacientes em cada grupo, sem diferenças ($p > 0,05$) quanto ao gênero, diagnóstico etiológico, presença de desnutrição, médias de peso, estatura, superfície corpórea, ou nos resultados da espirometria. A média dos *slopes* do grupo heliox (5.039 +1.652) foi maior ($p = 0,018$) que no grupo oxigênio (3.410 +1.100). Pacientes do grupo heliox com acentuada redução do fluxo aéreo apresentaram um *slope* médio maior ($p = 0,017$) do que o dos pacientes do grupo oxigênio com diminuição do fluxo aéreo. Os pacientes dos grupos do heliox e do oxigênio, sem evidências de obstrução ao fluxo aéreo na espirometria, não apresentaram diferenças nas médias dos *slopes* ($p = 0,507$). O diâmetro médio das partículas do ^{99m}Tc-DTPA geradas pelo heliox foi de 2,13 (+0,62mm), que é maior ($p = 0,004$) que o daquelas geradas pelo oxigênio (0,88 +0,99 mm).

Conclusões: O heliox como veículo de nebulização na cintilografia pulmonar de crianças e adolescentes com DPOC promove uma melhor dispersão e distribuição do radioaerosol, do que a obtida pelo oxigênio. Esses benefícios do heliox, em relação aos do oxigênio, tornam-se mais evidentes em presença de obstrução das vias aéreas inferiores, enquanto que na sua ausência, não se observa diferença na dispersão e na distribuição de radioaerosol. As partículas geradas pelo heliox e pelo oxigênio, apesar de apresentarem diferenças significativas em seus diâmetros médios, encontram-se dentro da amplitude recomendada (1 a 5mm). Portanto, essa possível diferença não justifica os efeitos demonstrados pelo heliox neste estudo.

J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76(1): 17-26; hélio, oxigenoterapia, terapia respiratória, pneumopatias obstrutivas, asma, administração por inalação.

Abstract

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 (COPD).

Material and methods: Clinical randomized and controlled trial. Patients (from 5 to 18 years old) with COPD needing pulmonary scintigraphic study, between March 1996 and September 1998, were included. The obstruction of the lower airway was measured by pulmonary function study. 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 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 were measured by laser diffraction.

Results: Ten patients were allocated in each group, without any statistical difference ($p > 0.05$) in respect to gender, main diagnosis, signs of undernutrition, the mean values of weight, height, body area and the results of the pulmonary function study. The mean *slope* in the heliox group (5.039 +1.652) showed a significant difference ($p = 0.018$) when compared to the mean slope of the oxygen group (3,410 +1,100). The patients with reduction of the airway flow in the heliox group obtained a mean slope with significant difference ($p = 0.017$) when compared to the mean slope of the patients in the oxygen group with the same reduction in airway flow. The patients of the heliox group and oxygen group without airway obstruction flow 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 by heliox was 2.13 (+0.62mm), 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 +0.99 mm).

Conclusions: When heliox was used as a vehicle in the scintigraphic study of children and adolescents with DPOC, it showed a better distribution and dispersion of the ^{99m}Tc-DTPA into the lungs than that obtained when oxygen was used. The benefits of heliox over oxygen are more evident in the presence of lower airway obstruction flow. Without airway obstruction flow 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}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 mm). Therefore, the observed differences between the particles generated by both gases could not justify the effects of heliox demonstrated in this study.

J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76(1): 17-26; helium, oxygen inhalation therapy, respiratory therapy, obstructive lung diseases, asthma, administration by inhalation.

1. Professor Adjunto dos Departamentos de Pediatria das Faculdades de Medicina da PUCRS e UFRGS. Mestre e Doutor.
2. Professor Titular do Departamento de Pneumologia da Faculdade de Medicina da UFRGS. Mestre e Doutor.
3. Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina FFFCMPA. Mestre e Doutor.
4. Médico do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (RS). Mestre e Doutor.

Introdução

O ar se desloca do meio ambiente até o interior do parênquima pulmonar através de condutos denominados de vias aéreas. A faringe, a laringe e a porção extratorácica da traquéia constituem a via aérea superior, enquanto que a porção intratorácica da traquéia, os brônquios e os bronquíolos formam a via aérea inferior¹. Denomina-se de doença obstrutiva de vias aéreas quando há diminuição significativa da luz de qualquer um desses segmentos, de forma a comprometer o fluxo aéreo¹⁻⁵.

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^{2,5}. Existe uma série de diferenças entre as vias aéreas da criança e do adulto, mas, certamente, a grande distinção baseia-se no seu diâmetro e no seu comprimento^{2,6}. O diminuto calibre das vias aéreas inferiores ocasiona uma elevada resistência à passagem do ar, favorecendo ao aparecimento de quadros obstrutivos^{2,3,5,7}. Sendo esta característica anatômica uma das justificativas para a elevada prevalência de crises obstrutivas de vias aéreas inferiores, podendo, em alguns estudos, atingir até 20% da população infantil⁸⁻¹⁰.

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

Imaginava-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 2mm. A partir dessa 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^{2,5,11}. Entretanto, hoje é aceito 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 pulmonar¹².

Do ponto de vista terapêutico, sabe-se que quanto mais intensa é a obstrução, menor será a deposição de fármacos inalados neste local e, conseqüentemente, mais rebelde à terapêutica torna-se a crise. Nessas situações, o diminuto volume corrente associado ao fluxo turbulento dificulta a distribuição desses fármacos no interior dos brônquios^{7,13-16}. Alguns estudos demonstraram que menos de 3% de um fármaco inalado atinge as vias aéreas inferiores¹⁷.

Para compensar o baixo aproveitamento dos agentes 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^{7,13,14}. Seria lícito questionar porque não utilizar, como veículo da nebulização, um gás com uma densidade menor que a do ar

e do oxigênio, para vencer este fluxo turbulento das vias aéreas e liberar quantidades maiores de agentes beta-adrenérgicos nos brônquios desses pacientes?

O gás hélio foi isolado do ar atmosférico por Ramsay, em 1895. Quatro décadas após, Barach publicou os primeiros artigos científicos propondo a sua utilização em processos obstrutivos respiratórios da laringe, traquéia ou brônquios^{18,19}.

O hélio é um gás inerte, sem toxicidade conhecida, com uma densidade gasosa relativa muito menor que as do ar e oxigênio e, por isso mesmo, apresenta um fluxo muito menos turbulento e mais laminar que estes gases^{20,21}. Estima-se que a densidade do hélio seja um sétimo da densidade da mistura do nitrogênio e do oxigênio. A vantagem dessa baixa densidade é favorecer um fluxo mais laminar através de vias aéreas obstruídas, reduzindo a probabilidade de ocorrer fluxo turbulento, neutralizando, dessa forma, o efeito do aumento da resistência^{22,23}. 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 superiores²²⁻²⁶.

Vários estudos demonstraram que a diminuição da turbulência e da resistência apresentam uma relação linear com a concentração do heliox. Obtem-se o efeito máximo quando na proporção de 80% hélio: 20% oxigênio²².

Apesar de haver um razoável número de relatos envolvendo a segurança e a eficácia do heliox no tratamento de pacientes com quadros respiratórios obstrutivos, sua indicação de uma forma mais abrangente aguarda ainda a realização de estudos mais minuciosos que referendem ou refutem definitivamente essas propriedades. Se o heliox promove um fluxo menos turbulento, facilitando a ventilação e a oxigenação de áreas parcialmente obstruídas, poderíamos supor que crianças com crise de broncoespasmo obteriam melhores distribuição e liberação dos broncodilatores nas vias aéreas inferiores, caso utilizassem o heliox como veículo para nebulização, ao invés de oxigênio ou ar comprimido.

Partindo-se dessa premissa, os autores pretenderam documentar e comparar, através do estudo da ventilação pulmonar por cintilografia, a distribuição e a deposição de partículas radioativas de ^{99m}Tc-DTPA. Utilizaram como veículo o heliox a 80% ou oxigênio, em pulmões de pacientes com doença pulmonar obstrutiva.

Material e Métodos

Conduzimos 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 a exigência que um dos pais ou responsáveis firmasse o termo de consentimento pós-informado.

Foram incluídos consecutivamente todos os pacientes (5 a 18 anos), com diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) 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.

Foram excluídos do estudo pacientes que não conseguissem completar ou realizar adequadamente os exames (espirometria e/ou cintilografia), ou com comprometimento neuropsicomotor que impedisse o entendimento e/ou a cooperação para a realização adequada dos exames; dispnéia grave, indicando a necessidade de admissão hospitalar ou intervenção terapêutica imediata; pacientes gestantes; ou exames que não atendessem ao padrão mínimo de qualidade exigidos pelos serviços de Medicina Nuclear (cintilografia) e de Pneumologia (espirometria); e, também, aqueles que não concordassem em participar do estudo ou que os pais/ responsáveis se recusassem a firmar documento de consentimento pós-informado.

Concomitante ao estudo cintilográfico, os pacientes foram submetidos ao teste de função pulmonar (espirometria), no sentido de confirmar e quantificar o grau de obstrução das vias aéreas inferiores. As medidas e índices escolhidos como parâmetros de avaliação foram as seguintes: 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 estatura^{2,27-29}.

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 inferiores²⁸⁻³¹.

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 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).

O radioaerosol ^{99m}Tc -DTPA foi administrado através de um aparelho portátil específico para inalação pulmonar de aerossóis radioativos (Aerogama^R, Medical, Porto Alegre, RS, Brasil). Esse aparelho utiliza como veículo o oxigênio, com fluxos de 10 l/min, e apresenta partículas de aerossol de ^{99m}Tc -DTPA com diâmetro médio de 0,88 μ , com desvio padrão de 0,96 μ ³².

Os pacientes realizaram o exame na posição sentada, com uma duração em torno de 10 minutos, mantendo a máscara facial totalmente vedada ao exterior, e realizando movimentos ins e expiratórios sem esforço. Foram 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 os adolescentes incluídos neste trabalho foram submetidas a um treinamento, pelo mesmo instrutor. Nesse treinamento, além de instrução em relação à técnica, foi lhes oportunizado um tempo para familiarizarem-se com a máscara, para, posteriormente, ser liberado o fluxo gasoso.

Imediatamente após o término da nebulização foi realizada a contagem sequencial 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. Essa contagem de radioatividade torácica é realizada em intervalos de 10 segundos, durante um tempo total de 15 minutos, totalizando noventa exposições. A leitura da quantidade de radioatividade absorvida por cada campo pulmonar é realizada de forma cumulativa. 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}). Esses dados podem ser apresentados de forma numérica (contagem por tempo transcorrido) ou, também, através de uma curva de aquisição de radioaerosol para cada pulmão, com variáveis graus de inclinação (30° - 60°), 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. Essa 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 se observa aumento da concentração de radioaerosol nos campos pulmonares com o passar do tempo.

Para efeito de comparação entre os indivíduos dos grupos do heliox e oxigênio, utilizamos a inclinação da curva de aquisição de radioatividade (*slope*). Assim, quanto mais rápida for a aquisição cumulativa de radioaerosol em cada pulmão, mais próxima do eixo verticalizada se tornará a reta, e maior será sua inclinação (*slope*). Por outro lado, naqueles pacientes com dificuldade de penetração e distribuição do radioaerosol no interior dos 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 (*SlopeD* e *SlopeE*) e calculada a inclinação média para cada paciente (*SlopeMd*).

A determinação do diâmetro médio das partículas do aerossol gerado pelo nebulizador Aerogama^R, quando uti-

liza oxigênio ou gás hélio como veículo, foi realizada no Laboratório de Caracterização Tecnológica da Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, 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 63mm.

As variáveis numéricas contínuas de cada grupo (heliox e oxigênio) foram expressas através de médias e desvios-padrão (+ DP), enquanto que as variáveis categóricas foram expressas em porcentagem (%) 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 compararem médias de variáveis contínuas, utilizamos o Teste t de Student. Já no caso de se compararem 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: (i) diferença mínima a ser testada: 20%; (ii) nível de significância (α): 0,05; (iii) poder estatístico (1 - β): 0,80. Partido-se desses 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.

Resultados

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 (DPOC), com indicação de realizar avaliação da ventilação através de cintilografia pulmonar ventilatória. Todos preenchem os critérios de inclusão na presente pesquisa.

Dos 22 pacientes incluídos inicialmente, dois tiveram seus dados desprezados da computação final (um no grupo do heliox, e outro no grupo do oxigênio). A exclusão desses dois 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 desse estudo.

Obedecendo à randomização previamente estabelecida, os grupos definidos como heliox e oxigênio foram constituídos por 10 pacientes em cada grupo. 11 eram do sexo masculino (55%), com uma idade média de 9,25 (+ 3,06) anos, com amplitude de 6 a 16 anos, e mediana de 8 anos.

Pode-se observar (Tabela 1) que os grupos heliox e oxigênio não apresentaram diferença estatisticamente significativa, no que refere às médias de idade ($p=0,83$), peso ($p=0,76$), estatura ($p=0,89$) e superfície corpórea ($p=0,86$). Da mesma forma, os dois grupos eram semelhantes no que se refere à distribuição dos diagnósticos principais e ao gênero.

Ao analisar as médias dos valores obtidas nas espirometrias dos pacientes dos dois grupos (heliox x oxigênio) na Tabela 2, 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 ($p=0,94$).

Na Tabela 3, é possível verificar que o grupo que recebeu o radioaerosol ^{99m}Tc -DTPA, tendo o heliox como veículo (grupo heliox), apresentou valores significativa-

Tabela 1 - Características dos grupos que utilizaram heliox e oxigênio como veículo do radioaerosol ^{99m}Tc -DTPA no estudo cintilográfico pulmonar

Grupos	Peso (kg)	Altura (cm)	Superf. (m ²)	Idade (anos)	Gênero (M: F)	Diagnóstico
Heliox						
Médias (DP)	33,33 (16,31)	136,89 (14,23)	1,104 (0,29)	9,40 (2,63)	5: 5	Asma (5) Muco (5)
Oxigênio						
Médias (DP)	30,70 (12,09)	135,30 (20,44)	1,081 (0,30)	9,10 (3,57)	6: 4	Asma (2) Muco (8)
* “p”	0,764	0,889	0,860	0,833	NS	NS

* Valor de “p” obtido através do Teste t de Student;

Legendas: Superf: Superfície corporal; M:F= Masculino: Feminino; Muco = Mucoviscidose

Tabela 2 - Valores médios da espirometria dos grupos que utilizaram heliox ou oxigênio como veículo do radioaerosol ^{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

* Valor de "p" 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.

mente maiores que o grupo do oxigênio nas médias de inclinações das curvas (*slopes*). Essa 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).

Para avaliar a influência da obstrução pulmonar ao fluxo aéreo na aquisição de radioaerosol 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 CEF₁

inferior a 0,75, associado a um índice FEF₇₅/CVF inferior a 0,25. No grupo do heliox, havia seis indivíduos nessa situação (heliox c/DPO), e no grupo do oxigênio outros quatro pacientes (oxigênio c/DPO). Na Tabela 4, 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 radioaerosol ^{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), observaram-se diferenças estatisticamente significativas nas médias do CEF_{1s} (p=0,0007) e do FEF₇₅/ CVF (p=0,0022). Observou-se, ainda, que os pacientes do subgrupo heliox c/DPO

Tabela 3 - Medidas das inclinações das curvas (*slope*) de aquisição de ^{99m}Tc-DTPA nos grupos que utilizaram heliox e oxigênio como veículo do radioaerosol no estudo cintilográfico pulmonar

Grupo	SlopeD	SlopeE	SlopeMd
Heliox			
Médias	4.920	5.157	5.039
(DP)	(1.379)	(2.272)	(1.652)
Oxigênio			
Média	3.363	3.458	3.410
(DP)	(1.412)	(1.135)	(1.100)
* "p"	0,023	0,049	0,018

* Valor de "p" obtido através do Teste t de Student;

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

Tabela 4 - Influência da obstrução das vias aéreas inferiores na cintilografia pulmonar dos pacientes que utilizaram heliox como veículo do radioaerosol ^{99m}Tc-DTPA

	CEF ₁ 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)
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

* Valor de "p" obtido 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.

apresentaram uma média de radiação cumulativa máxima em ambos pulmões ($R_{maxMd} = 2.755.891 + 801.859$ contagens), que é significativamente maior ($p=0,045$) do que a R_{maxMd} obtida pelo subgrupo heliox s/DPO (1.598.075 + 675.310 contagens). Por outro lado, os *slopes* médios dos dois subgrupos não diferiram significativamente ($p=0,1283$).

Na Tabela 5, 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 -DTPA. Ao comparar os pacientes com obstrução de vias aéreas (Oxig c/DPO) com aqueles sem obstrução de vias aéreas (Oxig s/DPO), observamos diferenças estatisticamente significativas nas médias do CE_{F_1} ($p=0,008$) e do $FE_{F_{75}}/CVF$ ($p=0,029$). Entretanto, as médias de irradiação cumulativa máxima (R_{maxMd}) nos dois subgrupos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas ($p=0,960$), assim como a média dos $SlopeMd$ nos dois subgrupos não diferiu significativamente ($p=0,903$).

Na Tabela 6, estão descritas e comparadas as médias dos resultados da espirometria e da cintilografia, dos subgrupos de pacientes com obstrução de vias aéreas inferiores (heliox c/DPO e Oxig c/DPO). Observa-se que o componente obstrutivo desses pacientes, mensurado pelos CE_{F_1} e $FE_{F_{75}}/CVF$, não apresentava diferença estatisticamente significativa ($p=0,639$ e $0,386$; respectivamente). Ao avaliar o efeito do veículo (heliox *versus* oxigênio) na administração do radioaerosol ^{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 (+1.365),

que é significativamente maior ($p=0,017$) do que o $SlopeMd$ de 3.467 (+651), apresentado pelo subgrupo Oxig c/DPO.

Na Tabela 7, estão descritas e comparadas as médias dos resultados da espirometria e da cintilografia, dos subgrupos de pacientes que não apresentavam obstrução de vias aéreas inferiores (heliox s/DPO e Oxig s/DPO). Observou-se que as médias dos CE_{F_1} e $FE_{F_{75}}/CVF$ 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 radioaerosol ^{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 R_{maxMd} ($p=0,795$), e nem no $SlopeMd$ ($p=507$).

Na Tabela 8, estão descritos os resultados da determinação do diâmetro médio das partículas do radioaerosol ^{99m}Tc -DTPA, gerado pelo nebulizador Aerogama®, utilizando o heliox ou o oxigênio como veículo, a um fluxo de dez litros por minuto. Observa-se que o diâmetro médio das partículas do radioaerosol ^{99m}Tc -DTPA, tendo o heliox como veículo a um fluxo de dez litros por minuto, apresentam diâmetro médio de 2,13 (+0,62mm), que é significativamente maior ($p=0,004$) do que aquelas geradas quando o oxigênio é utilizado como veículo da nebulização (0,88 +0,99 mm).

Tabela 5 - Influência da obstrução das vias aéreas inferiores na cintilografia pulmonar dos pacientes que utilizaram oxigênio como veículo do radioaerosol ^{99m}Tc -DTPA

	CE_{F_1} Média (DP)	$FE_{F_{75}}/CVF$ Média (DP)	R_{maxMd} 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

* Valor de "p" obtido através do Teste t de Student;

Legendas: CE_{F_1} : Coeficiente Expiratório Forçado no 1º segundo; $FE_{F_{75}}/CVforç$: Fluxo máximo a 75% da manobra de Capacidade Vital Forçada ajustada à Capacidade Vital Forçada; R_{maxMd} : 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 $FE_{F_{75}}/CVforç$; Oxig s/ DPO: pacientes do grupo Oxigênio sem alterações concomitantes nos $CoefEF_{1s}$ e $FE_{F_{75}}/CVforç$.

Tabela 6 - Pacientes com obstrução das vias aéreas inferiores que utilizaram oxigênio ou heliox como veículo do radioaerosol ^{99m}Tecnécio DTPA na cintilografia pulmonar ventilatória

	CEF_{1s} 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)
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

* Valor de "p" obtido através do Teste t de Student;

Legendas: CEF_{1s}; 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.

Discussão

No presente estudo pôde-se demonstrar que 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 nessas situações. Essas conclusões basearam-se na síntese das seguintes constatações:

(a) O grupo que recebeu radioaerosol na cintilografia através do heliox apresentou uma média dos *slopes* significativamente maior (p=0,018) que a média dos *slopes* do grupo que utilizou o oxigênio como veículo da nebulização.

(b) Os pacientes do grupo heliox, com redução do CEF₁ e do FEF₇₅/ CVF, apresentaram uma concentração cumulativa de radiação nos campos pulmonares significativamente maior (p<0,05) que a obtida pelos pacientes do mesmo grupo sem evidências de obstrução ao fluxo aéreo na espirometria.

Tabela 7 - Pacientes sem obstrução das vias aéreas inferiores que utilizaram oxigênio ou heliox como veículo do radioaerosol ^{99m}Tecnécio DTPA na cintilografia pulmonar ventilatória

	CEF₁ Média (DP)	FEF₇₅/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

* Valor de "p" obtido 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.

Tabela 8 - Diâmetro médio das partículas de radioaerosol ^{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 (+DP)	2,13 (0,62)	0,88 (0,99)	0,004
Diâmetro no qual 95% das partículas são filtradas	2,40mm	2,25mm	NS

* Valor de "p" obtido através do Teste t de Student

(c) Os pacientes do grupo heliox, com redução do CEF_1 e do $\text{FEF}_{75}/\text{CVF}$, apresentaram um *slope* médio significativamente maior ($p=0,017$) que o *slope* médio dos pacientes do grupo oxigênio, com evidências de obstrução ao fluxo aéreo na espirometria.

(d) 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, na concentração cumulativa de irradiação pulmonar ($p=0,960$).

(e) 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 ($p=0,795$).

(f) O diâmetro médio das partículas produzidas quando o oxigênio e o heliox são utilizados como veículo encontram-se dentro das recomendações (entre 1 e 5mm).

Levando em consideração o tamanho amostral, a metodologia empregada e as limitações operacionais, os pesquisadores definiram 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 - *slopes*. O uso do *slope* como medida para avaliar e comparar os efeitos do heliox em situações experimentais já foi utilizado e validado por Houck et al.²². Neste estudo, os autores testaram várias concentrações do heliox administrado através de sistemas artificiais que geravam diferentes resistências²².

O *slope* ou inclinação da curva 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 radioaerosol na área que está sendo avaliada (p.ex.: facilidade no transporte e difusão da partícula de radioaerosol); (ii) uma maior deposição de radioatividade nos campos pulmonares (p.ex.: por alterações nas propriedades físico-químicas da partícula de radioaerosol); (iii) um tempo menor para realizar a aquisição dessa radioatividade (p.ex.: um fluxo mais laminar favorecendo uma distribuição em um tempo menor).

Tomando por base este parâmetro de avaliação, pudemos demonstrar que grupo que utilizou o heliox como veículo do radioaerosol ^{99m}Tc -DTPA apresentou melhores inclinações nas curvas de aquisição de radioatividade (*slopes*) que o grupo que utilizou o oxigênio como veículo. Esse resultado permite que se aceite a hipótese geral do trabalho e se conclua que o heliox, através de suas propriedades físicas^{22,23,25,33}, promove uma melhor dispersão e distribuição de partículas de radioaerosol que a obtida pelo oxigênio.

As características do fluxo desenvolvido pelos gases, ao percorrerem um tubo cilíndrico, são regidas pela equação de Reynolds ($rrVd / \text{mm}$), onde rr é a densidade do gás; V , a velocidade; d , o diâmetro do tubo; e mm , a viscosidade do gás^{20,21,22,34}. Assim, um gás que tenha baixa densidade e elevada viscosidade, como no caso do heliox, apresentará, nessa equação, um número muito baixo. Segundo Reynolds, sempre que essa equação apresentar um resultado próximo ou superior a 2.000 unidades, existe uma grande probabilidade de que o fluxo torne-se turbulento^{21,22}.

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^{21,22,34}, promovendo assim, a existência de fluxo turbulento. Nessas 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 do choque contra as paredes internas, resultante do fluxo turbulento^{21,35-37}.

Em nosso estudo, os pacientes que compunham os grupos heliox e oxigênio apresentavam as mesmas características antropométricas e resultados semelhantes na espirometria. Frente a esses achados, é lícito supor-se que as características dinâmicas das vias aéreas desses 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 esses 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 que o apresentado pelo grupo que utilizou o oxigênio como veículo da nebulização do radioaerosol ^{99m}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 pesados³⁵. Entretanto, nas vias aéreas centrais, onde o fluxo é mais rápido e, portanto, turbulento, um gás com menor densidade manterá esse fluxo laminar, proporcionando que uma quantidade maior de partículas radioativas possam atingir as vias aéreas mais periféricas. Esse efeito é observado em nosso estudo através dos *slopes* das curvas.

Em função das características atribuídas ao heliox^{21,35-37}, é provável que as partículas de radioaerossol veiculadas por essa mistura gasosa tenham sido transportadas através de um fluxo mais laminar que o proporcionado pelo oxigênio. Esse 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 um estudo semelhante, de Anderson et al.³⁸, os autores pretendiam verificar a deposição e a retenção (em 24 horas) de partículas de teflon com diâmetro de 3,6mm, marcadas com ¹¹¹In, após terem sido nebulizadas 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. Esse estudo demonstrou: (i) uma menor deposição de radioaerossol nos sítios extrapulmonares (boca e faringe), quando o heliox era utilizado como 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 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. Esses achados são concordantes com os resultados apresentados em nosso estudo.

Obviamente, esses 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 esses achados, poder-se-ia afirmar que os efeitos da mistura heliox na penetração e distribuição de radioaerossol ^{m99}Tc-DTPA nos campos pulmonares, torna-se muito mais pronunciada, quanto maior for o grau de obstrução apresentado pelos pacientes.

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. Esses indivíduos, ao utilizarem heliox como veículo, obtiveram resultados significativamente melhores que os pacientes com obstrução ao fluxo aéreo que utilizaram oxigênio como veículo e, também, superiores aos pacientes do grupo heliox, sem obstrução do fluxo aéreo.

Frente a esses achados, que coincidem com os resultados obtidos por outros pesquisadores^{22,38}, 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 dessas condições, o heliox parece não apresentar vantagem alguma em relação ao uso de oxigênio ou ar.

Poderíamos nos questionar se esses benefícios devem ser atribuídos apenas às propriedades do heliox (menor densidade e maior viscosidade), ou poderia haver algum outro fator influenciando nesses resultados.

Dentre os possíveis fatores de confusão, encontra-se o tamanho da partícula de radioaerossol gerada pelo heliox. Esse seria um fator que poderia influir favoravelmente nos resultados obtidos pelo heliox em nossa pesquisa. Nesse 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^{36,37}. Assim, dependendo do diâmetro médio dessas partículas, poderíamos justificar em parte ou totalmente os resultados obtidos.

Conforme demonstrado na Tabela 8, as partículas de ^{99m}Tc-DTPA geradas, quando o heliox era o veículo da nebulização, apresentavam um diâmetro médio de 2,13 (+0,62) mm. Essa medida foi significativamente maior (p=0,004) que a do diâmetro médio apresentado pelas partículas geradas pelo oxigênio, 0,88 (+0,99) mm.

Esse resultado, avaliado estritamente sob o ponto de vista estatístico, serviria como um reforço a mais para as qualidades apresentadas pelo heliox. Todos os efeitos benéficos apresentados nesse estudo aconteceram a despeito desse gás ter gerado partículas de radioaerossol com diâmetro médio muito maior que as partículas de aerossol geradas pelo oxigênio.

Mesmo tratando-se de uma verdade do ponto de vista matemático, essa 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 5mm^{2,6,14-16,35-37}. E, nesse particular, ambos os gases produziram partículas de radioaerossol com diâmetros médios dentro da faixa recomendada e adequada para este tipo de exame. Dessa 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.

Agradecimentos

Os autores agradecem à empresa White Martins, pelo fornecimento dos gases (heliox e oxigênio) indispensáveis para a realização dessa pesquisa, e de forma muito especial, à Dra. Lilian D'Agostinho, do Laboratório de Caracterização Tecnológica da Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, por seu entusiasmo e envolvimento na realização dos testes de mensuração das partículas.

Referências bibliográficas

1. Kurth CD, Goodwin CD. Obstructive Airway Disease in Infant and Children. In: Koff PB, Eitzman D, Neu J, eds. *Neonatal and Pediatric Respiratory Care*. 2ª ed. St. Louis: Mosby; 1993. p.102-27.
2. Phelan PT, Landau LI, Olinsky A, eds. *Respiratory Illness in Children*. 2ª ed. London: Blackwell Scientific Publications; 1982.
3. Piva J, Garcia PCR, Santana JCB, Menna Barreto SS. Insuficiência Respiratória na Criança. *J pediatr (Rio J)* 1998; 74: S99-S112.
4. Anas NG. Respiratory Failure. In: Levin DL, Morriss, FC, eds. *Essentials of Pediatric Intensive Care*. 2ª ed. New York: Churchill Livingstone; 1997. p.69-101.
5. Helfaer MA, Nichols DG: Developmental Physiology of the Respiratory System. In: Rogers MC, ed. *Textbook of Pediatric Intensive Care*. 3ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p.97-126.
6. Leef RA, Schumacker PT. *Fisiologia Respiratória*. Rio de Janeiro: Interlivros; 1996.
7. Piva J, Amantéa S, Garcia PC. Treatment of Severe Acute Asthma in the Child. *Update in Intensive Care and Emergency Medicine* 1996; 25: 344-53.
8. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Halonen M, Morgan WJ, The Group Health Medical Associates. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332: 133-8.
9. Stein RT, Holberg CJ, Wayne JM, Wright AL, Lombardi E, Taussig L, et al. Peak flow variability, methacoline responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax* 1997; 52: 946-52.
10. Godfrey S. Bronchiolitis and asthma in infancy and early childhood. *Thorax* 1996; 51 Suppl2: S60-S64.
11. Hogg JC, Williams J, Richardson JB, Macklem PT, Thurbleck WM. Age as a factor in the distribution of lower airway conductance and in pathologic anatomy of obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1970; 282: 1283-7.
12. Eitzman D. Physiologic development. In: Koff PB, Eitzman D, Neu J, eds. *Neonatal and Pediatric Respiratory Care*, 2ª ed. St. Louis: Mosby; 1993. p.16-30.
13. Piva J, Canani SF, Pitrez PMC, Stein RT. Asma aguda grave na criança. *J pediatr (Rio J)* 1998; 74: S59- S68.
14. Seligman M. Bronchodilators. In: Chernow B, ed. *Essentials of Critical Care Pharmacology*. 2ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins Co; 1994. p. 402-13.
15. Brain JD, Valberg PA. Deposition of aerosol in the respiratory tract. *American Review of Respiratory Disease* 1979; 120: 1325-73.
16. Borgström L, Newman S, Weisz A, Morén F. Pulmonary deposition of inhaled terbutaline: comparison of scanning gamma camera and urinary excretion methods. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1992; 81: 753-5.
17. Fok TF, Monkman S, Dolovich M, Gray S, Coates G, Paes B, et al. Efficiency of aerosol medications delivery from metered dose inhaler versus jet nebulizer in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21:301-9.
18. Barach AL. The use of helium as a new therapeutic gas. *Anesth Analg* 1935; 14: 210-13.
19. Barach AL. The therapeutic use of helium. *JAMA* 1936; 107: 1273-80.
20. Tobias JD. Heliox in children with airway obstruction. *Pediatric Emergency Care* 1997; 13: 29-32.
21. Gluck EH, Onorato DJ, Castriotta. Helium-Oxygen mixtures in intubated patients with status asthmaticus and respiratory acidosis. *Chest* 1990; 98:693-8.
22. Houck JR, Keamy III MF, McDonough JM. Effect of helium concentration on experimental upper airway obstruction. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99: 556-561.
23. Curtis JL, Mahlmeister, Fink J, Lampe G, Matthay MA, Stulberg MS. Helium Oxygen gas therapy. *Chest* 1986; 90: 455-57.
24. Pashayan A, Gravenstem JS, Dassidi NJ, McLaughlin G. The helium protocol for laryngotracheal operations with CO₂ laser. A retrospective review of 523 cases. *Anesthesiology* 1988; 68:801-4.
25. Skrinkas GJ, Hyland RH, Hutcheon MA. Using helium-oxygen mixtures in the management of acute upper airway obstruction. *Can Med Assoc* 1983; 128: 555-8.
26. Russek S, Rafferty JF, Bilenki AL, Berkkowitz ID. Helium-Oxygen and conventional mechanical ventilation in the treatment of large airway obstruction and respiratory failure in an infant. *Southern Medical Journal* 1991; 84:646-8.
27. American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1987 update. *Am Rev Resp Dis* 1987; 136: 1285-98.
28. Menna Barreto SS. Interpretação em espirometria. *Revista HCPA* 1998; 18: 64-81.
29. Mallozi MC, Rozov T. O laboratório nas doenças pulmonares. *J pediatr (Rio J)* 1998; 74: S125-S132.
30. Klein RB, Fritz GK, Yeung A, McQuaid EL, Mansell A. Spirometric patterns in childhood asthma: peak flow compared with another indices. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20: 371-9.
31. Knudson RJ, Slatin RC, Lebowitz MD, Burrows B. The Maximal Expiratory Flow-Volume Curve. *American Review of Respiratory Disease* 1976; 113: 587-600.
32. Dalcin PTR. 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.
33. Wolfson MR, Bhutani VK, Shaffer TH, et al. Mechanics and energetics of breathing helium in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1984; 104:752-57.
34. Polaner DM. The use of Heliox and the laryngeal mask airway in child with anterior mediastinal mass. *Anesth Analg* 1996; 82: 208-10.
35. Macklem PT. The physiology of the small airway. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 2181-3.
36. Coates AL, Ho SL. Drug administration by jet nebulization. *Pediatric Pulmonology* 1998; 26: 412-23.
37. Dhand R, Tobin MJ. Inhaled bronchodilator therapy in mechanically ventilated patients. *Am J Resp Crit Care Med* 1997; 156: 3-10.
38. Anderson M, Svantengren M, Bykin G, Philipson K, Camner P. Deposition in asthmatics of particles inhaled in air or in helium-oxygen. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 524-528.

Endereço para correspondência:

Dr. Jefferson Pedro Piva
Hospital São Lucas da PUCRS - UTI pediátrica
Av. Ipiranga 6.690 - 5º andar
Porto Alegre - RS - CEP 90610-000
Fone/Fax (51) 336.2033
jpiva@pucrs.br ou utip@pucrs.br