Vitor Mori

IMPEDÂNCIA RESPIRATÓRIA DE ENTRADA: COMPARAÇÃO ENTRE
OS MÉTODOS CONVENCIONAL E DE WAVETUBE

São Paulo

2015

Vitor Mori

IMPEDÂNCIA RESPIRATÓRIA DE ENTRADA: COMPARAÇÃO ENTRE OS
MÉTODOS CONVENCIONAL E DE WAVETUBE

Dissertação apresentada à Escola
Politécnica da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

São Paulo

2015

Vitor Mori

IMPEDÂNCIA RESPIRATÓRIA DE ENTRADA: COMPARAÇÃO ENTRE OS
MÉTODOS CONVENCIONAL E DE WAVETUBE

Dissertação apresentada à Escola
Politécnica da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Área de concentração:
Engenharia Biomédica

Orientador:
Prof. Dr. Henrique Takachi Moriya

São Paulo

2015

Catálogo-na-publicação

Mori, Vitor

Impedância Respiratória de Entrada: Comparação entre os Métodos Convencional e de Wavetube / V. Mori -- São Paulo, 2015.

114 p.

Dissertação (Mestrado) - Escola Politécnica da Universidade de São Paulo. Departamento de Engenharia de Telecomunicações e Controle.

1.Mecânica Respiratória 2.Técnica das Oscilações Forçadas 3.Impedância 4.Modelo de Fase Constante 5.Engenharia Biomédica I.Universidade de São Paulo. Escola Politécnica. Departamento de Engenharia de Telecomunicações e Controle II.t.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço ao professor Henrique pelo trabalho empreendido em minha orientação e pelo apoio incondicional em todos os momentos. Desde 2012 quando conheci o trabalho do professor e me aproximei do LEB, ele sempre se mostrou uma pessoa muito disposta a ajudar e devo muito do meu desenvolvimento acadêmico e pessoal ao apoio do professor Henrique nessa caminhada.

Um grande agradecimento também a todos os colegas de laboratório. À Andrea que, mesmo ocupada com diversas tarefas importantes a serem realizadas, nunca me negou pedidos de ajuda, principalmente no começo do mestrado. Ao Renato por todo o tempo despendido me explicando com extrema precisão assuntos não triviais, principalmente no final do mestrado. Ao Fábio por todas as dicas antes e durante o mestrado, bem como pela companhia durante as disciplinas e a todos do LEB que, direta ou indiretamente, me ajudaram nessa caminhada.

Agradeço ao professor Wothan do Laboratório de Fisiopatologia da Inflamação Experimental do Instituto de Ciências Biomédicas da USP por disponibilizar seu laboratório e equipamentos para a realização de experimentos e a todos os integrantes do laboratório, em especial à Cida pela realização dos experimentos, sendo parte fundamental nesse trabalho.

Um agradecimento ao professor Paulo Pitrez e a todos os membros de seu laboratório, no Instituto de Pesquisas Biomédicas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul por toda a colaboração e por ter nos disponibilizado o acesso a equipamentos bastante difíceis de serem encontrados. Um agradecimento especial ao Mauro, Rodrigo e Aline pela realização dos experimentos.

Agradeço a toda minha família, em especial, meus pais, Marcos e Cecília, por todo o investimento na minha educação, que me levaram até onde estou hoje e por todo o suporte dado nesses anos todos e a minha irmã pelo apoio nos momentos mais difíceis.

Um agradecimento especial à minha namorada Ana Cecília pelo apoio incondicional e pelo companheirismo em todos os momentos, bem como pelo auxílio na revisão do texto final.

Agradeço a todos os amigos e colegas que de forma direta ou indireta me apoiaram nesses 2 anos.

Ao CNPq pelo financiamento durante todo o mestrado.

RESUMO

A impedância respiratória de entrada pode ser obtida pela Técnica das Oscilações Forçadas (FOT) através de dois métodos diferentes: convencional e de *wavetube*. Nessa dissertação, primeiramente realizamos uma revisão bibliográfica com enfoque nos assuntos de interesse para esse trabalho, como definições e modelagem de impedância, descrições e bases teóricas para a realização dos dois métodos e descrição dos equipamentos utilizados por cada um dos métodos. A partir de dados experimentais da impedância, em camundongos machos do tipo BALB/c normais, obtidos em dois equipamentos diferentes fez-se uma comparação utilizando como base o Modelo de Fase Constante, analisando possíveis divergências e buscando compreender os motivos de eventuais discrepâncias. Um dos equipamentos (*flexiVent*, SCIREQ, Canadá) emprega o método convencional enquanto o outro equipamento foi desenvolvido pelo grupo do professor Zoltán Hantos, da Universidade de Szeged, Hungria, e se utiliza do método de *wavetube*. Tal trabalho foi motivado pela ausência de referências bibliográficas que comparam os dois métodos. A análise dos resultados experimentais nos sugere que os parâmetros obtidos para o Modelo de Fase Constante nos dois equipamentos são diferentes e não comparáveis.

Palavras Chaves: Mecânica Respiratória. Técnica das Oscilações Forçadas. Impedância. Modelo de Fase Constante. Engenharia Biomédica.

ABSTRACT

The input respiratory impedance can be obtained by two different methods of performing the Forced Oscillations Technique (FOT): conventional and wavetube method. In this dissertation, first we made a literature review focusing on issues of interest to this work, as definitions and models of impedance, description and theoretical basis for the realization of the two methods and description of the equipments used by each method. Using experimental data of impedance in BALB/c male mice, from two different equipments a comparison was made based on the Constant Phase Model, analyzing possible differences between them and trying to understand the reasons for any discrepancies. The first equipment (*flexiVent*, SCIREQ, Canada) uses the conventional method while the second one, developed by the research group of Professor Zoltán Hantos of the University of Szeged, Hungary, uses the wavetube method. This work was motivated by the lack of literature references comparing the model parameters obtained by both methods. The analysis of experimental results suggests that the equipments are different and not comparable.

Keywords: Respiratory Mechanics, Forced Oscillations Technique, Impedance. Constant Phase Model. Biomedical Engineering.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 2.1- Dados experimentais da resistência (pontos rosa) e reatância (pontos azuis) para camundongos (MORIYA, 2003)	20
Figura 2.2- O modelo de compartimento único (BATES, 2009).	22
Figura 2.3- O modelo viscoelástico (BATES, 2009).....	24
Figura 2.4- Sensibilidade ponderada dos parâmetros do CPM, adaptado de Thamrin et al., (2004).....	28
Figura 2.5- Exemplo hipotético de região de confiança de 95% para dois parâmetros de um modelo (LUTCHEN; JACKSON, 1987)	31
Figura 2.6 - Diagrama do sistema linear que representa a impedância com a pressão como saída e o fluxo (derivada temporal do volume) como entrada.....	35
Figura 2.7 - Esquema de arranjo experimental do <i>wavetube</i> , adaptado de Fredberg et al. (1984).....	38
Figura 2.8: Perfil de fluxo de Womersley (HALE, MCDONALD, WOMERSLEY, 1955)....	40
Figura 2.9- Equivalente elétrico da linha de transmissão acústica	48
Figura 2.10 - Diagrama de blocos do ventilador mecânico para pequenos animais (SCHUESSLER; BATES, 1995).....	56
Figura 2.11: Válvula “ <i>tri-way</i> ” (VI)	57
Figura 2.12: Diagrama da versão antiga do equipamento comercial para realização da FOT pelo método convencional (MORIYA, 2003).	58
Figura 2.13: Diagrama da versão atual do equipamento comercial para realização da FOT pelo método convencional, adaptado de Moriya, 2003.	59
Figura 2.14 - Análogo elétrico do equipamento comercial para a realização da FOT pelo método convencional (SCHUESSLER, BATES, 1995).....	61
Figura 2.15: Diagrama de blocos do equipamento para realização da FOT pelo método do <i>wavetube</i> , adaptado de Sly et al. (2003)	63
Figura 4.1 - Comparação resistência para ajuste do equipamento	75
Figura 4.2 - Comparação viscosidade para ajuste do equipamento	76
Figura 4.3 - Comparação elastância para ajuste do equipamento	77

Figura 4.4 - Comparação resistência para ajuste relativo de 4 à 18 Hz.....	78
Figura 4.5 - Comparação viscosidade para ajuste relativo de 4 à 18 Hz.....	79
Figura 4.6 - Comparação elasticidade para ajuste relativo de 4 à 18 Hz.....	80
Figura 4.7 – Comparação resistência entrada de equipamentos.....	82
Figura 4.8 - Comparação viscosidade entrada de equipamentos.....	83
Figura 4.9 - Comparação elasticidade entrada de equipamentos.....	84
Figura 4.10- Sensibilidade ponderada ajuste equipamento	86
Figura 4.11- Sensibilidade ponderada ajuste relativo 4-18 Hz.....	87
Figura 4.12- Erro máximo resistência ajuste equipamento	88
Figura 4.13- Erro máximo viscosidade ajuste equipamento	89
Figura 4.14- Erro máximo elasticidade ajuste equipamento	89
Figura 4.15- Representação bidimensional dos elipsoides para uma região de confiança de 95% no CNV e no WVT.....	90
Figura 4.16- Representação tridimensional dos elipsoides para uma região de confiança de 95% no CNV e no WVT.....	91
Figura 4.17- Erro máximo resistência ajuste relativo 4-18 Hz.....	93
Figura 4.18- Erro máximo viscosidade ajuste relativo 4-18 Hz.....	94
Figura 4.19- Erro máximo elasticidade ajuste relativo 4-18 Hz.....	94
Figura 4.20- Representação bidimensional dos elipsoides para uma região de confiança de 95% no CNV e no WVT.....	95
Figura 4.21- Representação tridimensional dos elipsoides para uma região de confiança de 95% no CNV e no WVT.....	96

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1 – Testes estatísticos resistência para ajuste do equipamento	76
Tabela 4.2 - Testes estatísticos viscosidade para ajuste do equipamento	77
Tabela 4.3- Testes estatísticos elasticidade para ajuste do equipamento.....	78
Tabela 4.4 - Testes estatísticos resistência para ajuste 4 a 18 Hz pelo critério relativo	79
Tabela 4.5 - Testes estatísticos viscosidade para ajuste 4 a 18 Hz pelo critério relativo	80
Tabela 4.6 - Testes estatísticos elasticidade para ajuste 4 a 18 Hz pelo critério relativo	81
Tabela 4.7 - Testes estatísticos resistência entrada de equipamentos.....	82
Tabela 4.8 - Testes estatísticos viscosidade entrada de equipamentos.....	83
Tabela 4.9 - Testes estatísticos elasticidade entrada de equipamentos.....	84
Calculando os volumes dos elipsoides de todas as execuções para todos os animais, temos: .	92
Tabela 4.10 – Volumes dos elipsoides referentes à região de confiança de 95% para ajuste do equipamento em unidades arbitrárias	92
Tabela 4.11 – Volumes dos elipsoides referentes à região de confiança de 95% para ajuste pelo critério relativo de 4 a 18 Hz em unidades arbitrárias	97

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

FOT	Técnica das Oscilações Forçadas
EIE	Espectroscopia de Impedância Eletroquímica
CPM	Modelo de Fase Constante
TLC	Capacidade Pulmonar Total
PEEP	Pressão Positiva no Final da Expiração
FRC	Capacidade Residual Funcional
TDF	Transformada Discreta de Fourier
TFTD	Transformada de Fourier em Tempo Discreto
PRM	<i>Prime</i>
NSND	<i>Nonsum Nondifference</i>
IM	Múltiplos Inteiros de Uma Frequência Fundamental
NIM	Múltiplos Não Inteiros de Uma Frequência Fundamental
RMSE	Raiz do Erro Quadrático Médio
DAC	Conversor Digital-Analógico
LVDT	Transformador Diferencial Linear Variável
VA	Válvula Animal
VR	Válvula Refil
VE	Válvula Expiratória
VI	Válvula de Inspiração
ADC	Conversor Analógico-Digital
CNV	Método Convencional
WVT	Método do <i>Wavetube</i>
IPB	Instituto de Pesquisas Biomédicas
PUC-RS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
CEUA	Comitê de Ética no Uso de Animais

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 OBJETIVOS	16
1.2 JUSTIFICATIVAS	16
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
2.1 IMPEDÂNCIA EM SISTEMAS BIOLÓGICOS	18
2.1.1 Impedância do Sistema Respiratório	19
2.2 MODELAGEM DA IMPEDÂNCIA DO SISTEMA RESPIRATÓRIO	21
2.2.1 Modelo de Fase Constante (CPM).....	25
2.2.1.1 Sensibilidade dos Parâmetros do Modelo de Fase Constante	27
2.3 TÉCNICA DE OSCILAÇÕES FORÇADAS (FOT)	33
2.3.1. Método Convencional	34
2.3.1.1 Cálculo Matemático.....	35
2.3.2 Método do <i>Wavetube</i>	38
2.3.2.1 Cálculo Teórico da Impedância e da Admitância Shunt do <i>Wavetube</i>	39
2.3.2.2 Linhas de Transmissão e Aplicações no Método do <i>Wavetube</i>	47
2.3.3 Sinais de excitação	52
2.4.3.1 Sinais do tipo “ <i>prime</i> ” (PRM).....	52
2.4.3.2 Sinais do tipo “ <i>nonsum nondifference</i> ” (NSND)	53
2.4 EQUIPAMENTOS UTILIZADOS EM BIOLOGIA EXPERIMENTAL.....	55
2.4.1 Equipamento Comercial para Realização da FOT pelo Método Convencional	56
2.4.1.1 Versão Atual x Versão Antiga do Equipamento Comercial para Realização da FOT pelo Método Convencional	58
2.4.1.2 Calibração e Cálculo da impedância no Equipamento Comercial para realização da FOT Pelo Método Convencional	60
2.4.2 Equipamento para Realização da FOT pelo Método do <i>Wavetube</i>	62
2.4.2.1 Calibração e cálculo da Impedância Através do Método do <i>Wavetube</i>	63
3 MATERIAIS E MÉTODOS	65

3.1 EXPERIMENTOS COM ANIMAIS	65
3.2 MÉTODOS COMPUTACIONAIS PARA CÁLCULO DA IMPEDÂNCIA AJUSTE AO MODELO DE FASE CONSTANTE	67
3.2.1 Cálculo da Impedância	67
3.2.1.1 Método Convencional	67
3.2.1.2 Método do <i>Wavetube</i>	68
3.2.2 Ajuste ao Modelo de Fase Constante.....	68
3.3 MÉTODOS DE COMPARAÇÕES E ANÁLISES ESTATÍSTICAS	70
3.3.1 Comparação Parâmetros do Modelo de Fase Constante	71
3.3.2 Comparação Ordem de Entrada	72
3.3.3 Análise de Sensibilidade dos Parâmetros do Modelo de Fase Constante	72
3.3.3.1 Sensibilidade Ponderada	73
3.3.3.2 Erro Máximo	73
4 RESULTADOS	75
4.1 COMPARAÇÃO PARÂMETROS DO MODELO DE FASE CONSTANTE.....	75
4.1.1 Ajuste CPM Equipamento.....	75
4.1.1.1 Resistência (R)	75
4.1.1.2 Viscância (G)	76
4.1.1.3 Elastância (H)	77
4.1.2 Ajuste CPM 4-18 Hz Relativo	78
4.1.2.1 Resistência (R)	78
4.1.2.2 Viscância (G)	79
4.1.2.3 Elastância (H)	80
4.2 COMPARAÇÃO ORDEM DE ENTRADA	81
4.2.1 Resistência (R)	81
4.2.2 Viscância (G)	83
4.2.3 Elastância (H)	84
4.3 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DOS PARÂMETROS DO MODELO DE FASE CONSTANTE.....	85
4.3.1 Sensibilidade Ponderada	85

4.3.1.1 Ajuste CPM Equipamento.....	85
4.3.1.2 Ajuste CPM 4-18 Hz Relativo	86
4.3.1 Erro Máximo	87
4.3.2.1 Ajuste CPM Equipamento.....	88
4.3.2.2 Ajuste CPM 4-18 Hz Relativo	93
5 DISCUSSÃO	99
6 CONCLUSÃO	107
7 REFERÊNCIAS	108

1 INTRODUÇÃO

O diagnóstico de patologias que alteram propriedades mecânicas do pulmão envolve o estudo da relação entre pressão, fluxo e volume de gás medidos em locais apropriados, de acordo com o objeto de estudo. A investigação da mecânica pulmonar se dá pela aplicação de perturbações da pressão ou do fluxo e na medição de variáveis que as relacionam (CARVALHO, 2006; COTES; CHINN; MILLER, 2006; GOLDMAN; AUSIELLO, 2005; KUMAR et al., 2010; WEST, 2013).

A impedância pulmonar, que relaciona o fluxo de gás e a pressão, é uma das principais funções para o estudo da mecânica pulmonar. Ela é de grande importância, pois é uma caracterização empírica do funcionamento do pulmão, possuindo informações do sistema de um ponto de vista mecânico (BATES, 2009).

Uma considerável quantidade de informações fisiológicas pode ser inferida através de anomalias na forma com que a impedância pulmonar, uma função complexa, varia com a frequência para diferentes pacientes. Podem-se identificar enfisemas pulmonares, no caso de variações na parte imaginária da impedância, causada pela redução do recuo elástico do tecido pulmonar (BATES, 2009). Isso leva a obstruções nas vias aéreas (FISHER; DUBOIS; HYDE; 1968) sendo identificado por um aumento na parte real da impedância. Também se observa um aumento na frequência de ressonância do pulmão para pacientes com enfisema ou pulmão senil. No caso do enfisema, isso é esperado devido à redução do raio das vias aéreas. (BATES, 2009).

A Técnica de Oscilações Forçadas (FOT, do inglês *Forced Oscillation Technique*) surgiu como uma alternativa para a determinação experimental da impedância pulmonar, sendo um método rápido, não invasivo e que requer uma mínima cooperação do paciente, sendo assim, uma ferramenta promissora cuja utilização vem crescendo nos últimos anos (KACZKA; DELLACÁ, 2011).

A aplicação da FOT através do método convencional consiste na aplicação de perturbações no sistema respiratório do paciente, que podem ser realizadas através de diferentes tipos de geradores de fluxo de ar e na utilização dos sinais de fluxo ou volume e pressão na entrada das vias aéreas para o cálculo da impedância pulmonar (DUBOIS et al., 1956).

Uma forma alternativa para realização da FOT é a utilização de um alto falante para a geração de sinal de fluxo oscilatório, que segue por um tubo de seção transversal circular com dois transdutores de pressão posicionados em cada uma de suas extremidades até o objeto de estudo. A impedância do objeto de estudo é calculada a partir das propriedades do tubo e da relação entre as pressões medidas nas suas extremidades. Tal método é conhecido como método de *wavetube* e foi proposto por Franken et al., (1981).

O desenvolvimento teórico para o cálculo da impedância mecânica e da admitância shunt de um tubo a partir das suas dimensões e propriedades térmicas e mecânicas foi desenvolvido por Franken et al. (1981). Já o cálculo da impedância do objeto de estudo a partir dos sinais de pressão detectados pelos transdutores de pressão nas extremidades do tubo e da impedância e admitância shunt do tubo foi desenvolvido por Fredberg et al. (1984), admitindo que o tubo se comporta como um análogo mecânico de uma linha de transmissão.

Para uma compreensão mais aprofundada do comportamento do sistema respiratório, aplicamos modelos matemáticos aos valores de impedância calculados, obtendo informações fisiológicas a partir dos parâmetros ajustados do modelo. Nesse caso, utilizaremos o Modelo de Fase Constante, que analisa componentes ligados aos tecidos e às vias aéreas do sistema respiratório de forma independente.

1.1 OBJETIVOS

Calcular as impedâncias de entrada do sistema respiratório de camundongos machos do tipo BALB/c controle a partir da aplicação da FOT pelo método convencional e pelo método do *wavetube*, usando equipamentos utilizados em pesquisa experimental e comparar o comportamento dos parâmetros do Modelo de Fase Constante, obtidos através do ajuste do modelo aos valores de impedância em ambos os métodos.

1.2 JUSTIFICATIVAS

Desde sua introdução, por Dubois et al. (1956), a FOT vem sendo utilizada por diversos grupos de pesquisa sobre mecânica respiratória, tanto pelo método convencional (FARRE et al., 1995; HELLINCKX et al., 2001; KACZKA; LUTCHEN, 2011) como pelo método do *wavetube* (FREY et al., 1997; HANTOS et al., 2003; JACKSON; LUTCHEN, 1991; OOSTVEN et al., 2003).

O método convencional necessita a aquisição dos sinais de fluxo, ou de volume, e de pressão na entrada das vias aéreas enquanto o método do *wavetube* necessita apenas de sinais de pressão adquiridos em diferentes posições de um tubo de características conhecidas. No entanto, para o método convencional a medição de fluxo é um limitante, uma vez que as medições de fluxo de ar, ou de volume, geralmente apresentam dificuldades técnicas importantes em pequenos animais (BATES; IRVIN, 2003). A utilização de um espirômetro ou de um pneumotacógrafo comercial pequeno aumenta substancialmente o espaço morto, enquanto a utilização de pletismógrafos pequenos construídos especialmente para essa situação é geralmente pouco prática (MORTOLA; NOWORAJ, 1983). Além disso, a utilização de valores elevados de fluxo pode levar a um comportamento não linear e não homogêneo do sistema respiratório (IONESCU et al., 2014).

Dessa forma, acreditamos que os parâmetros do Modelo de Fase Constante obtidos pelo ajuste às medidas de impedância pelo método do *wavetube* apresentem diferenças com relação àqueles obtidos pelo método convencional, impossibilitando a comparação direta entre os resultados obtidos por ambos os métodos. Portanto, analisaremos dados experimentais com o intuito de comparar os parâmetros do modelo obtidos por cada um dos métodos.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Nesse capítulo, apresentaremos uma revisão de conceitos importantes para o entendimento da FOT pelo método do *wavetube* e pelo método convencional.

2.1 IMPEDÂNCIA EM SISTEMAS BIOLÓGICOS

Impedância é o termo dado a uma função de transferência que indica a dificuldade de uma quantidade de interesse passar por um sistema, ou seja, representa o quanto o sistema impede a passagem de um sinal (HOROWITZ; WINFIELD, 1989). Existem diversos tipos de aplicações da impedância como, por exemplo, a impedância elétrica, a impedância eletroquímica e a impedância mecânica.

A impedância elétrica é uma importante ferramenta de análise de circuitos elétricos. Circuitos podem ser compostos por diversos elementos lineares passivos como capacitores, indutores e resistências. Cada um desses elementos responde de forma diferente quando uma tensão elétrica senoidal excita o circuito. Muitas vezes é conveniente estudarmos apenas a corrente de saída desse circuito quando a tensão elétrica de entrada é aplicada. O nome dado à resposta em frequência desse sistema, tanto em amplitude, como em fase, é chamado de impedância elétrica (HOROWITZ; WINFIELD, 1989).

A impedância eletroquímica consiste em se aplicar um potencial elétrico variável em uma célula eletroquímica e se medir a corrente elétrica na saída. A essa aplicação se dá o nome de Espectroscopia de Impedância Eletroquímica (EIE), que é utilizada em ampla gama de estudos, abrangendo desde o transporte eletrônico em dispositivos semicondutores até o estudo de processos cinéticos eletroquímicos das mais diferentes naturezas, ou seja, processos que ocorrem em baterias de íons lítio, células fotovoltaicas, sistemas de corrosão e/ou processos eletrocatalíticos (CARVALHO; ANDRADE; BUENO, 2006).

Por último, temos a impedância mecânica, que é de especial interesse em aplicações biológicas. A impedância mecânica representa a dificuldade de um fluido passar por um determinado caminho, tendo como entrada um sinal de fluxo de volume e como saída a pressão do fluido. Os dois sinais são relacionados da seguinte maneira:

$$P(\omega) = Z(\omega) \cdot \dot{V}(\omega) \quad (2.1)$$

sendo $P(\omega)$ e $\dot{V}(\omega)$ as transformadas de Fourier da pressão e do fluxo respectivamente e $Z(\omega)$ é a impedância mecânica (FRANKEN et al., 1981).

Para o caso respiratório, a partir do fluxo e da pressão de ar no sistema respiratório, somos capazes de determinar a impedância de todo o sistema respiratório ou de partes dele que serão alvo de estudos, como discutiremos na Seção 2.1.1.

2.1.1 Impedância do Sistema Respiratório

Para o cálculo da impedância respiratória, devemos aplicar um sinal $\dot{v}(t)$ na entrada das vias aéreas (fluxo de ar) e então obter um sinal de pressão $p(t)$ na saída do sistema. Na forma cartesiana, a impedância pode ser representada como:

$$Z(\omega) = R(\omega) + j \cdot X(\omega) \quad (2.2)$$

sendo a parte real $R(\omega)$, a resistência, que é relacionada às perdas por calor das vias aéreas e do tecido pulmonar, a parte imaginária, $X(\omega)$, a reatância, que é relacionada ao armazenamento de energia e j é a unidade imaginária. Dessa forma, temos que a impedância é composta por componentes conservativas e dissipativas, cuja interpretação fisiológica é dada a partir da análise de parâmetros obtidos pela aplicação de modelos matemáticos aos valores da parte real e imaginária da impedância.

Em geral, os estudos e experimentos sobre a impedância respiratória em seres humanos são realizados no intervalo entre 2 Hz e 32 Hz (FRANKEN; CLEMENT; VAN DE WOESTIJNE, 1986; MELO; WERNECK; GIANELLA-NETO, 2000), uma vez que nessa faixa de frequência o ser humano ainda é capaz de respirar de forma espontânea com uma sobreposição mínima entre os espectros de energia do sinal da oscilação forçada e do sinal da respiração natural. Nesta faixa de frequência, para o caso de camundongos, a parte real da impedância se mantém aproximadamente constante, enquanto a parte imaginária cresce de forma monotônica, como mostrado na Figura 2.1.

Figura 2.1- Dados experimentais da resistência (pontos rosa) e reatância (pontos azuis) para camundongos (MORIYA, 2003)

Se reduzirmos ainda mais a faixa de frequência de estudo e passarmos a analisá-las de 0,1 Hz até 10 Hz também podemos observar outros fenômenos como, por exemplo, a heterogeneidade constante paralela no tempo, a distensibilidade da parede das vias aéreas, a viscoelasticidade parenquimal, a limitação de fluxo expiratório e a ventilação colateral (KACZKA; DELLACÁ, 2011).

Na mecânica respiratória, temos duas definições diferentes de impedância. A primeira é a impedância pulmonar que se refere à impedância do pulmão isolado (Z_{lung}), já a segunda definição é a impedância respiratória que se refere à impedância de todo o sistema respiratório (Z_{rs}), incluindo a caixa torácica. Diferentes definições de impedância são utilizadas quando consideramos também a forma como ela é a medida.

O termo impedância de entrada é usado em estudos sobre a mecânica respiratória e relaciona-se com a impedância na entrada das vias aéreas ou do pulmão do paciente, a partir dos sinais de fluxo e pressão adquiridos nesse local. Nesse caso, se utiliza a impedância de entrada respiratória ou pulmonar ($Z_{rs_{in}}$ ou $Z_{lung_{in}}$) (THAMRIN et al., 2004). Também se utiliza a impedância de transferência (Z_{tr}), quando se aplicam variações de pressão no tórax do paciente e o fluxo é medido na estrada das vias aéreas (PESLIN; DUVIVIER; GALLINA, 1985).

A medição da impedância respiratória, pode ser feita de diferentes formas como a pletismografia (HELLINCKX et al., 2001) e a técnica da oscilação forçada (KACZKA; LUTCHEN, 2011). Essa última pode ser realizada pelos métodos convencional e do *wavetube*, que serão desenvolvidos com mais detalhes nas Seções 2.3.1 e 2.3.2 respectivamente.

2.2 MODELAGEM DA IMPEDÂNCIA DO SISTEMA RESPIRATÓRIO

Modelos matemáticos são de extrema importância uma vez que traduzem os dados obtidos pelo cálculo da impedância em informações fisiológicas que permitem compreender o funcionamento do sistema respiratório. No estudo da mecânica respiratória, podemos trabalhar com modelos matemáticos tanto no domínio do tempo, quanto no domínio da frequência.

O ajuste de uma curva a uma função pode ser realizado de diversas maneiras como, por meio de uma interpolação ou de inferências estatísticas, com um erro mínimo, desde que se escolha um grau suficientemente alto para a função. No entanto, um limitante para o grau de complexidade de modelos para o sistema respiratório é o pequeno número de variáveis que podem ser medidos, como fluxo, volume e pressão (SIMIŁOWSKI; BATES, 1991).

Um modelo cujos parâmetros não possuem relação com variáveis fisiológicas do sistema respiratório é pouco útil na avaliação da mecânica respiratória. Dessa forma, o primeiro passo na criação de um modelo deve ser a escolha do número de parâmetros livres e como tais parâmetros se relacionam com características fisiológicas do sistema respiratório (BATES, 2009).

A impedância surge como uma relação entre propriedades resistivas, inerciais e elásticas do pulmão e da caixa torácica (KACZKA; DELLACÁ, 2011). Existem vários modelos para a impedância pulmonar, como o modelo de compartimento único (BATES; LUTCHEN, 2005), os modelos de compartimentos múltiplos (modelo viscoelástico) (BATES et al., 1988) (modelo de seis elementos) (DUBOIS et al., 1956) e o Modelo de Fase Constante (HANTOS et al., 1992).

O modelo de compartimento único é o mais simples possível e se baseia no conceito intuitivo de que o sistema respiratório pode ser simplificado a um balão, representando os pulmões e

caixa torácica, com uma elastância E e uma resistência R_t , com um tubo na sua entrada, representando as vias aéreas, com uma resistência R_{aw} , como mostra a Figura 2.2:

Figura 2.2- O modelo de compartimento único (BATES, 2009).

No caso de experimentos em pequenos animais, a pressão é adquirida na entrada das vias aéreas (P_{ao}), de forma que tanto a elastância quanto a resistência do modelo correspondem à elastância e resistência de todo o sistema respiratório ($E_{rs} = E$ e $R_{rs} = R_{aw} + R_t$). Temos uma pressão inicial constante, ligada à pressão atmosférica e também um elemento inercial ligado ao volume de gás deslocado, que passa a se tornar relevante no cálculo da impedância à medida que aumentamos a frequência relacionada ao fluxo de entrada. Tal elemento é a inertância do gás de forma que, no domínio do tempo, tal modelo pode ser descrito como (BATES, 2009):

$$P_{ao}(t) = E_{rs} \cdot V(t) + R_{rs} \cdot \dot{V}(t) + I \cdot \ddot{V}(t) + P_0 \quad (2.3)$$

Analisando o modelo de compartimento único no domínio da frequência, temos a impedância do sistema como função da resistência das vias aéreas e dos tecidos, da elastância, da inertância e da frequência angular ω , a partir da definição da impedância, mostrada na Equação 2.1:

$$Z(\omega) = \frac{P(\omega)}{\dot{V}(\omega)} = R(\omega) + j \cdot X(\omega) = (R_{aw} + R_t) + j \cdot \left(\omega \cdot I - \frac{E}{\omega} \right) \quad (2.4)$$

Apesar de bastante utilizado devido a sua simplicidade, uma considerável quantidade de evidências experimentais sugere que, tanto a resistência, quanto a elastância possuem uma dependência em relação à frequência, principalmente em regiões de baixa frequência, que não são previstas no modelo de compartimento único (BRUSASCO et al., 1989; HANTOS et al., 1986; HANTOS et al., 1987; LUTCHEN; HANTOS; JACKSON, 1988).

Além disso, experimentos em cães demonstram que a expiração relaxada não pode ser bem descrita por uma única função exponencial, mas sim por duas exponenciais com diferentes constantes de tempo, sugerindo a existência de um compartimento onde a expiração ocorra de forma rápida e outro compartimento com uma expiração mais lenta (BATES et al., 1985; BATES et al., 1986).

Dessa maneira, foram desenvolvidos modelos de compartimentos múltiplos, que são extensões do modelo de compartimento único, considerando novos compartimentos em paralelo, em série ou como combinações de ambos. Modelos multicompartimentais compostos por m elementos possuem m graus de liberdade: os volumes de cada compartimento, que podem ser equacionados a partir de equações diferenciais de m -ésima ordem (BATES, 2009).

Para o caso de modelos bicompartimentais, ou, com 2 graus de liberdade temos uma equação geral da forma:

$$\dot{P}(t) + A_1 \cdot P(t) = A_2 \cdot \ddot{V}(t) + A_3 \cdot \dot{V}(t) + A_4 \cdot V(t) \quad (2.5)$$

com cada elemento A_i sendo uma combinação de componentes elásticas e dissipativas dos elementos que compõe o modelo.

O último modelo compartimental que analisaremos é o modelo viscoelástico. Tal modelo considera um único compartimento, porém, o tecido que o compõe possui propriedades viscoelásticas, ou seja, a pressão no compartimento é função do seu volume atual e de valores anteriores de volume que podem ser medidos matematicamente a partir da derivada temporal do volume. Tal modelo é representado pela Figura 2.3:

Figura 2.3- O modelo viscoelástico (BATES, 2009).

Apesar de ser unicompartimental, o modelo viscoelástico possui dois graus de liberdade: o volume no componente alveolar e a distensão da mola E_2 . Dessa forma, temos que a equação geral de movimento do modelo viscoelástico é análoga à Equação 2.5 (BATES, 2009):

$$R_t \cdot \dot{P}(t) + E_2 \cdot P(t) = R_t \cdot R_{aw} \cdot \ddot{V}(t) + (E_1 \cdot R_t + E_2 \cdot R_{aw} + E_2 \cdot R_t) \cdot \dot{V}(t) + E_2 \cdot E_1 \cdot V(t) \quad (2.6)$$

A partir da transformada de Fourier da Equação (2.6) e da definição de impedância na Equação 2.1, temos:

$$Z(\omega) = \frac{P(\omega)}{\dot{V}(\omega)} = R(\omega) + jX(\omega) = R(\omega) - j \cdot \frac{E(\omega)}{\omega} = \quad (2.7)$$

$$\frac{E_2^2 \cdot (R_{aw} + R_t) + \omega^2 \cdot R_{aw} \cdot R_t^2}{E_2^2 + \omega^2 \cdot R_t^2} - j \cdot \frac{1}{\omega} \cdot \frac{\omega^2 \cdot R_t^2 \cdot (E_1 + E_2) + E_1 \cdot E_2^2}{E_2^2 + \omega^2 \cdot R_t^2}$$

Comparando a Equação 2.7 com a Equação 2.4, podemos definir a resistência e a elastância do sistema respiratório a partir do modelo viscoelástico, como função da frequência.

Por último, temos o Modelo de Fase Constante (CPM do inglês *Constant Phase Model*) que será descrito na Seção 2.2.1. Dos modelos citados, o mais aceito e utilizado na literatura atualmente é o CPM (BATES; LUTCHEN, 2005). Outros modelos consideram que os parâmetros dissipativos, elásticos e inertivos do pulmão são agrupados em diferentes regiões físicas do pulmão. No entanto essa associação direta de parâmetros com fenômenos físicos pode ser superficial muitas vezes, apesar de serem justificadas intuitivamente.

2.2.1 Modelo de Fase Constante (CPM)

A utilização de modelos com corpos e molas associados em série e paralelo possui uma interpretação fisiológica bastante intuitiva. No entanto, à medida que modelos mais precisos são exigidos, a utilização de mais corpos aumenta consideravelmente a complexidade da álgebra envolvida, porém, sem grande utilidade, uma vez que o aumento da complexidade não reflete em uma melhor compreensão da mecânica do tecido pulmonar (BATES, 2009).

Experimentos demonstraram que a adaptação a tensões em tiras do tecido pulmonar é muito melhor descrita por uma função de potência no tempo, ou seja, um tecido submetido a uma tensão T decai no tempo t de acordo com a Equação 2.8 (HANTOS et al., 1992):

$$T(t) = T_0 \cdot t^{-k} \quad (2.8)$$

sendo T_0 e k constantes.

No caso de estudos realizados num pulmão inteiro isolado, temos que a queda de pressão depois de inflarmos o pulmão também cai como uma função de potência do tempo, ou seja (BATES, 2009):

$$P(t) = P_0 \cdot t^{-k} \quad (2.9)$$

sendo P_0 uma constante.

De acordo com a teoria de sistemas lineares, uma função de potência no tempo é a resposta de um sistema a uma entrada impulsiva. No caso do sistema respiratório, a insuflação do pulmão se deve a uma entrada aproximadamente em degrau do fluxo. Dessa forma, a impedância do sistema respiratório pode ser calculada a partir da Transformada de Fourier da Equação 2.9 (BATES, 2009):

$$Z(\omega) = F(P_0 \cdot t^{-k}) = \left(P_0 \cdot \sqrt{\frac{2}{\pi}} \right) \cdot \Gamma(1-k) \left(\frac{\cos\left[(1-k) \cdot \frac{\pi}{2}\right] - j \cdot \sin\left[(1-k) \cdot \frac{\pi}{2}\right]}{\omega^{1-k}} \right) = \quad (2.10)$$

$$= \frac{G - j \cdot H}{\omega^\alpha}$$

sendo Γ a função gama e:

$$G = \left(P_0 \cdot \sqrt{\frac{2}{\pi}} \right) \cdot \Gamma(1-k) \cdot \cos \left[(1-k) \cdot \frac{\pi}{2} \right] \quad (2.11)$$

$$H = \left(P_0 \cdot \sqrt{\frac{2}{\pi}} \right) \cdot \Gamma(1-k) \cdot \sin \left[(1-k) \cdot \frac{\pi}{2} \right] \quad (2.12)$$

$$\alpha = 1 - k \quad (2.13)$$

dessa forma:

$$\alpha = \frac{2}{\pi} \cdot \tan^{-1} \left(\frac{H}{G} \right) \quad (2.14)$$

O nome “Modelo de Fase Constante” pode ser explicado pelas Equações 2.11 e 2.12. A fase da componente ligada aos tecidos da impedância pode ser calculada a partir de:

$$\phi = \tan^{-1} \left(\frac{H}{G} \right) = (1-k) \cdot \frac{\pi}{2} \quad (2.15)$$

que é independente da frequência.

Vale ressaltar que tal modelagem foi feita apenas para o tecido pulmonar, ou seja, uma modelagem completa do sistema respiratório necessita dos termos relacionados à resistência e inertância das vias aéreas. No entanto, apesar da fase constante ser válida apenas para os tecidos pulmonares, o termo “Modelo de Fase Constante” se aplica para a modelagem de todo o sistema respiratório, proposto por Hantos et al. (1992):

$$Z(\omega) = R_N + j \cdot \omega \cdot I + \frac{G - j \cdot H}{\omega^\alpha} \quad (2.16)$$

A interpretação fisiológica dos parâmetros do CPM é razoavelmente mais complexa do que no caso de modelos unicompartmentais ou multicompartmentais. A viscosidade, G , e a elastância, H , não possuem um análogo físico direto, uma vez que o tecido pulmonar é um complexo sistema de células, fibras, biomoléculas e fluídos que interferem de maneira conjunta na impedância do tecido pulmonar. Modelos de corpos e molas se mostraram demasiadamente limitados para explicar esse fenômeno que, ainda é pouco compreendido pelos pesquisadores da área (BATES, 2009).

Dessa forma, G pode ser relacionado à perda de energia no tecido pulmonar, enquanto H à energia elástica armazenada no tecido pulmonar. Já os componentes ligados às vias aéreas

possuem análogos físicos diretos. R_N é a resistência newtoniana das vias aéreas, enquanto I é a inércia das vias aéreas. (HANTOS et al., 1992).

2.2.1.1 Sensibilidade dos Parâmetros do Modelo de Fase Constante

Considerando que o CPM descreve o sistema respiratório de forma apropriada, podemos nos aprofundar no estudo dos seus parâmetros, analisando quão sensível o modelo é a mudanças em seus parâmetros.

Existem diversos níveis de estudo sobre a sensibilidade dos parâmetros do modelo. O primeiro nível consiste em calcular a sensibilidade em cada valor de frequência o que nos dá informações preliminares de quais dados são mais importantes de ser obtidos, ou seja, que geram maior impacto no resultado final do modelo (LUTCHEN; JACKSON, 1987).

Para o caso do CPM, podemos calcular o coeficiente de sensibilidade do parâmetro (S'_{ij}), que representa a mudança absoluta na impedância respiratória de entrada devido à mudança em algum parâmetro qualquer do modelo, como (BECK; ARNOLD, 1977):

$$S'_{ij} = \frac{|\theta_j|}{|Z_{rs}(f_i)|} \cdot \frac{\partial |Z_{rs}(f_i)|}{\partial \theta_j} \quad (2.17)$$

onde $|Z_{rs}(f_i)|$ é o módulo da impedância respiratória de entrada na i -ésima frequência, enquanto θ_j é o j -ésimo parâmetro do CPM.

Thamrin et al. (2004) mostraram que a sensibilidade ponderada dos parâmetros do CPM em experimentos realizados em camundongos em duas diferentes situações: Capacidade Pulmonar Total (TLC, do inglês *Total Lung Capacity*), com uma Pressão Positiva no Final da Expiração (PEEP, do inglês *Positive End Expiratory Pressure*) de 20 cmH₂O e oscilações que não excediam uma diferença pico a pico de 2 cmH₂O e em Capacidade Residual Funcional (FRC, do inglês *Functional Residual Capacity*), com uma PEEP de 0 cmH₂O e oscilações que não excediam uma diferença pico a pico de 1,6 cmH₂O:

Figura 2.4- Sensibilidade ponderada dos parâmetros do CPM, adaptado de Thamrin et al., (2004)

Uma segunda possibilidade de análise de sensibilidade é o cálculo da região de confiança conjunta que contenha uma porcentagem pré-definida dos dados. Primeiro, vamos assumir que o ajuste dos dados ao CPM é feito minimizando a função (THAMRIN et al., 2004):

$$\Phi(\theta) = \left[\frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n \frac{|Z_d(f_i) - Z_m(f_i)|}{|Z_d(f_i)|^2} \right]^{\frac{1}{2}} \quad (2.18)$$

na qual $Z_d(f_i)$ é a impedância medida na i -ésima frequência e $Z_m(f_i)$ é a impedância prevista pelo modelo para a mesma frequência.

Tal equação pode ser reescrita como (LUTCHEN; JACKSON, 1987):

$$\Phi(\theta) = (Z_d - Z_m)^T \cdot W \cdot (Z_d - Z_m) \quad (2.19)$$

em que, Z_d é o vetor de dados medidos, Z_m o vetor de valores preditos pelo modelo, θ o vetor com os p parâmetros exigidos pelo modelo e W é a matriz de ponderação. Assumindo a existência de um vetor ideal θ^* que minimize Φ e seja $\delta\theta$ tal que:

$$\delta\theta = \theta - \theta^* \quad (2.20)$$

Expandindo Φ em uma série de Taylor, temos que (LUTCHEN; JACKSON, 1987):

$$\delta\Phi = \Phi(\theta^*) - \Phi(\theta^* - \delta\theta) = \delta\theta^T \cdot \frac{H}{2} \cdot \delta\theta \quad (2.21)$$

onde H é uma matriz Hessiana $p \times p$, sendo p o número de parâmetros do modelo, definida por:

$$H = \frac{\partial^2 \Phi}{\partial \theta^2} \quad (2.22)$$

No caso do CPM, temos uma parte real e outra imaginária que são ajustadas de forma simultânea, porém, separadas. Dessa forma, podemos definir a função Φ como (LUTCHEN, 1990):

$$\Phi(\theta) = \left[\frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n \frac{1}{|Z_d(f_i)|^2} \cdot \left([\text{Re}(Z_d(f_i)) - \text{Re}(Z_m(f_i))]^2 + [\text{Im}(Z_d(f_i)) - \text{Im}(Z_m(f_i))]^2 \right) \right]^{\frac{1}{2}} \quad (2.23)$$

de forma que a matriz cada elemento da matriz Hessiana é (THAMRIN et al., 2004):

$$H_{ij} = \sum_{i=1}^n \frac{1}{|Z_{rs}(f_i)|^2} \cdot \left[\frac{\partial \text{Re}[Z_{rs}(f_1)]}{\partial \theta_i} \cdot \frac{\partial \text{Re}[Z_{rs}(f_1)]}{\partial \theta_j} + \frac{\partial \text{Im}[Z_{rs}(f_1)]}{\partial \theta_i} \cdot \frac{\partial \text{Im}[Z_{rs}(f_1)]}{\partial \theta_j} \right] \quad (2.24)$$

A Equação 2.21 é a representação de um elipsoide p -dimensional que contém todos os valores de θ que alteram Φ para um valor menor ou igual à $\delta\Phi$ (LUTCHEN; SADIÉL, 1982). A escolha de um valor de $\delta\Phi$ pode ser feita a partir da definição de uma região de confiança de $100 \cdot (1 - \alpha)\%$ para θ . Beck e Arnold (1977) mostraram que o elipsoide p -dimensional que representa uma região de confiança de $100 \cdot (1 - \alpha)\%$ pode ser definido a partir da matriz de covariância da estimação dos parâmetros a partir de um conjunto de dados (V_θ), como:

$$\delta\theta^T \cdot V_\theta^{-1} \cdot \delta\theta = p \cdot F_{1-\alpha}(p, n-p) \quad (2.25)$$

Admitindo um ruído gaussiano branco e substituindo n por $2n$ na estatística F , uma vez que ajustamos as partes reais e imaginárias do modelo de maneira independente, temos (LUTCHEN, JACKSON, 1987):

$$V_\theta = 2 \cdot s^2 \cdot H^{-1} \quad (2.26)$$

na qual s^2 é uma estimativa da variância do erro medido, ou seja (THAMRIN et al., 2004):

$$s^2 = \frac{n \cdot \Phi(\theta^*)^2}{2n - p} \quad (2.27)$$

Combinando as Equações 2.25 e 2.26 temos a equação do elipsoide p -dimensional que representa a região de confiança:

$$\delta\theta^T \cdot H \cdot \delta\theta = \delta\Phi \quad (2.28)$$

na qual:

$$\delta\Phi = 2 \cdot p \cdot s^2 \cdot F_{1-\alpha}(p, 2n - p) \quad (2.29)$$

O cálculo da máxima incerteza de cada parâmetro pode ser realizado a partir da máxima contribuição de cada parâmetro ao longo de qualquer semi-eixo do elipsoide. Temos que o elipsoide é determinado pela Equação 2.28, de forma que seus p semi-eixos (L_i) podem ser calculados a partir dos p autovalores da matriz Hessiana (λ_i) , ou seja (THAMRIN et al., 2004):

$$L_i = \sqrt{\frac{\delta\Phi}{\lambda_i}} \quad (2.30)$$

e os autovetores associados a cada autovalor determinam a direção de cada semi-eixo em relação ao plano cartesiano.

Para fins didáticos, tomemos um caso hipotético da elipse correspondente a uma região de confiança de 95% da variação percentual de dois parâmetros $(\theta_1$ e $\theta_2)$, como mostrado na Figura 2.5:

Figura 2.5- Exemplo hipotético de região de confiança de 95% para dois parâmetros de um modelo (LUTCHEN; JACKSON, 1987)

Na Figura 2.5 temos que a matriz Hessiana do modelo define os comprimentos dos semi-eixos e suas direções em relação aos eixos cartesianos. Nesse caso, temos que a máxima contribuição de θ_1 em relação a qualquer semi-eixo é de 18% enquanto que, para θ_2 , essa máxima de contribuição é de 12%, sendo assim, suas respectivas incertezas máximas.

Para o caso p -dimensional, a visualização gráfica do elipsoide não é tão simples, no entanto a forma de efetuar o cálculo é a mesma.

Seja L_i o i -ésimo semi-eixo do elipsoide, correspondente ao autovalor λ_i , de acordo com a Equação 2.30. Seja agora $\vec{v}_i$ o i -ésimo autovetor relacionado ao autovalor λ_i . A contribuição do j -ésimo parâmetro do modelo (θ_j) ao i -ésimo semi-eixo é:

$$\delta\theta_{ij} = L_i \cdot \frac{|\vec{v}_i \cdot \vec{\theta}_j|}{|\vec{v}_i|} \quad (2.31)$$

onde $|\vec{v}_i \cdot \vec{\theta}_j|$ é o produto escalar entre o i -ésimo autovetor da matriz Hessiana e o versor do eixo ligado à variação do j -ésimo parâmetro. Dessa forma, temos que, a máxima incerteza do j -ésimo parâmetro é dado por:

$$\sigma_{\theta_j} = \frac{\max(\delta_{ij})}{\theta_j^*} \quad (2.32)$$

No CPM temos a Equação 2.16. Separando a parte real e imaginária, temos:

$$\text{Re}[Z_{rs}(f_i)] = R_N + \frac{G}{2 \cdot \pi \cdot f_i^{\frac{2}{\pi} \cdot \tan^{-1}\left(\frac{H}{G}\right)}} \quad (2.33)$$

$$\text{Im}[Z_{rs}(f_i)] = 2 \cdot \pi \cdot f_i \cdot I - \frac{H}{2 \cdot \pi \cdot f_i^{\frac{2}{\pi} \cdot \tan^{-1}\left(\frac{H}{G}\right)}} \quad (2.34)$$

Além disso, $p = 4$; $\theta_1 = R_N$, $\theta_2 = I$, $\theta_3 = G$ e $\theta_4 = H$ de forma que, para calcularmos o Hessiano precisamos calcular as derivadas parciais da parte real e imaginária em relação à cada parâmetro:

$$\frac{\partial \text{Re}[Z_{rs}(f_i)]}{\partial R_N} = 1 \quad (2.35)$$

$$\frac{\partial \text{Im}[Z_{rs}(f_i)]}{\partial R_N} = 0 \quad (2.36)$$

$$\frac{\partial \text{Re}[Z_{rs}(f_i)]}{\partial I} = 0 \quad (2.37)$$

$$\frac{\partial \text{Re}[Z_{rs}(f_i)]}{\partial I} = 2 \cdot \pi \cdot f_i \quad (2.38)$$

$$\frac{\partial \text{Re}[Z_{rs}(f_i)]}{\partial G} = \frac{2 \cdot H \cdot \log(2\pi f_i) \cdot (2\pi f_i)^{-\frac{2}{\pi} \cdot \tan^{-1}\left(\frac{H}{G}\right)}}{\pi \cdot G \cdot \left(\frac{H^2}{G^2} + 1\right)} + (2 \cdot \pi \cdot f_i)^{-\frac{2}{\pi} \cdot \tan^{-1}\left(\frac{H}{G}\right)} \quad (2.39)$$

$$\frac{\partial \text{Im}[Z_{rs}(f_i)]}{\partial G} = \frac{2 \cdot H^2 \cdot \log(2\pi f_i) \cdot (2\pi f_i)^{-\frac{2}{\pi} \cdot \tan^{-1}\left(\frac{H}{G}\right)}}{\pi \cdot G^2 \cdot \left(\frac{H^2}{G^2} + 1\right)} \quad (2.40)$$

$$\frac{\partial \text{Re}[Z_{rs}(f_i)]}{\partial H} = - \frac{2 \cdot \log(2 \cdot \pi \cdot f_i) \cdot (2 \cdot \pi \cdot f_i)^{-\frac{2}{\pi} \tan^{-1}\left(\frac{H}{G}\right)}}{\pi \cdot \left(\frac{H^2}{G^2} + 1\right)} \quad (2.41)$$

$$\frac{\partial \text{Im}[Z_{rs}(f_i)]}{\partial H} = \frac{2 \cdot H \cdot \log(2 \cdot \pi \cdot f_i) \cdot (2 \cdot \pi \cdot f_i)^{-\frac{2}{\pi} \tan^{-1}\left(\frac{H}{G}\right)}}{\pi \cdot G \cdot \left(\frac{H^2}{G^2} + 1\right)} - (2 \cdot \pi \cdot f_i)^{-\frac{2}{\pi} \tan^{-1}\left(\frac{H}{G}\right)} \quad (2.42)$$

Substituindo as Equações de 2.35 a 2.42 na Equação 2.24, obtemos a matriz Hessiana para o CPM e, a partir do cálculo dos autovalores e autovetores dessa matriz, obtemos a incerteza máxima de cada parâmetro para uma região de confiança de $100 \cdot (1 - \alpha)\%$.

2.3 TÉCNICA DE OSCILAÇÕES FORÇADAS (FOT)

A técnica de oscilações forçadas (FOT) foi introduzida originalmente por Dubois et al. (1956) e consiste na aplicação de perturbações do sinal de fluxo, na entrada do objeto de estudo, de pequena amplitude, que geralmente são composições de sinais senoidais de diferentes frequências maiores que a frequência de respiração espontânea, em torno de 0,25 Hz (MELO; WERNECK; GIANELLA-NETO, 2000).

Em seguida, um sinal de pressão é adquirido e, com a razão complexa em frequência entre a pressão obtida e o fluxo inserido, pode-se calcular a impedância respiratória, como no método convencional (KACZKA; DELLACA, 2011). No método do *wavetube*, sinais de pressão são adquiridos em diferentes pontos de um tubo que conduz o fluxo de ar até o objeto de estudo e, a partir desses dados, é calculada a impedância respiratória (FREDBERG et al., 1984).

Uma vez que o pulmão se comporta como um sistema dinâmico linear para pequenas deformações, podemos aplicar um sinal de excitação composto por diferentes frequências e com o princípio da superposição e o uso da Transformada Discreta de Fourier (TDF), podemos trabalhar no domínio da frequência e determinar componentes da impedância em múltiplas frequências com a realização de uma pequena quantidade de experimentos (BATES, 2009).

Na espirometria, há a necessidade de colaboração do paciente para a máxima inspiração e expiração, o que exige um grande esforço e um treinamento antecipado (WEBSTER, 1995).

A pletismografia utiliza um recipiente hermético, gerando um ambiente claustrofóbico para o paciente (GUYTON, 1999). Já a FOT pode ser realizada com a mínima cooperação do paciente e com a respiração espontânea, sendo preferível em casos de recém-nascidos, pessoas idosas, pessoas em coma ou para estudos da respiração durante o sono, de forma rápida e não invasiva (MELO; WERNECK; GIANELLA-NETO, 2000). Além disso, com uma simples alteração da frequência do ar ventilado podemos medir diferentes propriedades do pulmão.

Há diversas formas diferentes de se gerar uma oscilação forçada como, por exemplo, a utilização de motores lineares para se gerar um sinal de fluxo oscilatório (SCHUESSLER; BATES, 1995) em um sistema êmbolo-cilindro, que por serem perfeitamente rígidos, facilitam o conhecimento do volume utilizado e a determinação do fluxo e da pressão envolvidos. No entanto, são bastante caros e possuem uma resposta em frequência limitada (LIMA, 2003).

Outra possibilidade é a utilização de um oscilador pneumático baseado em um regulador de pressão e em uma válvula solenoide proporcional, que possui um custo relativamente baixo, mas, no entanto, há a necessidade de uma bomba de vácuo bastante eficiente para baixos valores de pressão e fluxo (KACZKA; LUTCHEN, 2004).

Por último, os geradores mais utilizados são alto-falantes acoplados a caixas de som (FARRE et al., 1995; PESLIN et al., 1993), que possuem uma ampla faixa de frequência de operação, permitindo a geração de sinais de maior complexidade, além de seu baixo custo. No entanto, rigidez do cone acaba gerando deslocamentos não lineares do cone, impossibilitando a determinação exata do volume deslocado de ar (LIMA, 2003).

2.3.1. Método Convencional

O método convencional para o cálculo da impedância respiratória consiste na aplicação de um sinal oscilatório de fluxo na entrada do sistema respiratório e na aquisição do sinal de pressão de saída e de volume ou de fluxo de entrada. A partir desses dados e da utilização da Equação 2.1, que define a impedância, conseguimos calcular a impedância de entrada do sistema respiratório, no caso do sinal ser aplicado na entrada do sistema respiratório, ou a

impedância pulmonar, no caso do sinal ser aplicado na entrada dos pulmões (KACZKA; DELLACA, 2011).

Tais aquisições são feitas com a utilização de transdutores de pressão e de fluxo ou de volume, posicionados na entrada do objeto de estudo. Tais dados são filtrados, amplificados e amostrados, e, para a aplicação da Equação 2.1, utilizaremos periodogramas, como descritos na Seção 2.3.1.1.

Tal método foi introduzido por Dubois et al. (1956) junto com a técnica das oscilações forçadas e, hoje é utilizado para estudos de diversas doenças como asma (DEPEURSINGE; PERRET, 1985; LAPRAD; LUTCHEN, 2008; PASKER et al., 1996), enfisema pulmonar (DEPEURSINGE; PERRET, 1985; MICHAELSON; GRASSMAN; PETERS, 1975; OOSTVEN et al., 2003) e bronquite crônica (OOSTVEN et al., 2003; PESLIN et al., 1993).

2.3.1.1 Cálculo Matemático

Para a análise e processamento dos dados obtidos pelos transdutores, consideraremos a impedância como um sistema linear com o sinal de fluxo como entrada e o sinal de pressão como saída, mostrado na Figura 2.6:

Figura 2.6 - Diagrama do sistema linear que representa a impedância com a pressão como saída e o fluxo (derivada temporal do volume) como entrada

Seja $\dot{v}[n]$ o sinal de fluxo amostrado obtido no domínio do tempo e $p[n]$ o sinal de pressão amostrado, no domínio do tempo. Considerando ambos os processos aleatórios, reais e conjuntamente estacionários, analisaremos o sistema como um filtro linear cuja resposta a um pulso unitário real é $z[n]$ e sua resposta em frequência é $Z(e^{j\omega})$.

A função de autocorrelação do processo $\dot{v}[n]$ é definida por:

$$r_{\dot{v}\dot{v}} = E[\dot{v}[m] \cdot \dot{v}[m+l]] \quad (2.43)$$

em que E é o operador de esperança matemático.

Uma vez que:

$$p[n] = z[k] * \dot{v}[k] = \sum_{k=-\infty}^{+\infty} z[k] \cdot \dot{v}[m-k] \quad (2.44)$$

Para calcular a função de correlação cruzada dos processos $\dot{v}[n]$ e $p[n]$, fazemos:

$$E[\dot{v}[m] \cdot p[n]] = \sum_{k=-\infty}^{+\infty} z[k] \cdot E[\dot{v}[m] \cdot \dot{v}[m-k]] = \sum_{k=-\infty}^{+\infty} z[k] \cdot r_{\dot{v}\dot{v}}[m, n-k] \quad (2.45)$$

Dessa forma, sendo $l = m - n$ (MANOLAKIS; INGLE, 2011):

$$r_{\dot{p}\dot{v}}[l] = E[p[m] \cdot \dot{v}[m+l]] = \sum_{k=-\infty}^{+\infty} z[k] \cdot r_{\dot{v}\dot{v}}[m, n-k] = z[l] * r_{\dot{v}\dot{v}}[l] \quad (2.46)$$

A densidade espectral de potência de um processo é definida como a transformada de Fourier da função autocorrelação. Uma vez que estamos trabalhando com sinais discretos, usaremos a Transformada de Fourier em Tempo Discreto (TFTD):

$$S_{\dot{v}\dot{v}}(e^{j\omega}) = \sum_{l=-\infty}^{+\infty} r_{\dot{v}\dot{v}}[l] \cdot e^{-j\omega l} \quad (2.47)$$

para cada ω , sendo ω a frequência angular do sinal aplicado. De forma análoga, a densidade espectral de potência cruzada é definida como a TFTD da função correlação cruzada (MANOLAKIS; INGLE, 2011):

$$S_{\dot{v}p}(e^{j\omega}) = \sum_{l=-\infty}^{+\infty} r_{\dot{v}p}[l] \cdot e^{-j\omega l} = Z(e^{j\omega}) \cdot S_{\dot{v}\dot{v}}(e^{j\omega}) \quad (2.48)$$

Uma vez que desejamos estimar a resposta em frequência do sistema, precisamos primeiro fazer a estimação das densidades espectrais. Seja $\hat{Z}(e^{j\omega})$ a estimativa da resposta em frequência do sistema, $S_{\dot{v}\dot{v}}(e^{j\omega})$ e $S_{\dot{v}p}(e^{j\omega})$ as estimativas das densidades espectrais de potência. Temos que para cada frequência presente no sinal de fluxo (PEBBLES, 1993):

$$\hat{Z}(e^{j\omega}) = \frac{\hat{S}_{vp}(e^{j\omega})}{\hat{S}_{vv}(e^{j\omega})} \quad (2.49)$$

O cálculo da estimação das densidades espectrais de potência consiste em determinar estimadores consistentes (quando o número de amostras tende a infinito, a variância tende a zero) e não viciados (a média estatística do estimador deve ser igual à média da densidade espectral de potência). Uma das técnicas para se calcular a estimação de séries temporais consiste na utilização de periodogramas.

Essa estimação pode ser feita se, ao invés de usarmos o valor exato da autocorrelação e da correlação cruzada, estimarmos a densidade espectral de potência a partir de um número finito de observações $x[n]$, com $0 \leq n \leq N-1$. Dessa forma, o estimador $I(e^{j\omega})$ é dado por (MANOLAKIS; INGLE, 2011):

$$I(e^{j\omega}) = \frac{1}{N} \cdot \left| \sum_{n=0}^{N-1} x[n] \cdot e^{-j\omega n} \right|^2 \quad (2.50)$$

Um aprimoramento do periodograma para torná-lo menos tendencioso foi proposto por Bartlett (1953). Ele divide os dados observados em M segmentos sem superposição, calculando o periodograma para cada segmento e, calculando a média desses periodogramas. Com um total de N observações e com cada segmento de tamanho L , temos que $N = ML$, de forma que, para o m -ésimo seguimento, o estimador de Bartlett (1953) nos dá:

$$\hat{S}_B = \frac{1}{M} \cdot \sum_{m=1}^M I_m(e^{j\omega}) \quad (2.51)$$

Welch (1969) aprimorou ainda mais o estimador de Bartlett, propondo dividir os segmentos com sobreposição e janelando os mesmos. Sendo $w[n]$ a janela, de duração L e normalizada de forma que:

$$\sum_{n=0}^{L-1} w^2[n] = L \quad (2.52)$$

para garantir que o periodograma de cada segmento seja assintoticamente não tendencioso. Logo, o periodograma, com M segmentos, para o m -ésimo segmento é dado por:

$$\tilde{I}_m(e^{j\omega}) = \frac{1}{L} \cdot \left| \sum_{n=0}^{L-1} w[n] \cdot x_m[n] e^{-j\omega n} \right|^2 \quad (2.53)$$

Uma vez que o estimador de Welch (1969) é dado pela média dos M periodogramas:

$$\hat{S}_w = \frac{1}{M} \cdot \sum_{m=1}^M \tilde{I}_m(e^{j\omega}) \quad (2.54)$$

Segundo Welch (1969), a forma da janela é importante, pois pode diminuir erros de vazamento sem alterar a variância do estimador. O método de Welch é utilizado para processamento de sinais respiratórios por Kaczka et al. (2011), utilizando uma janela retangular e uma sobreposição de 80%.

2.3.2 Método do *Wavetube*

No método do *wavetube*, um alto falante é utilizado para se gerar o sinal oscilatório de fluxo, que é levado através de um tubo rígido circular enquanto dois transdutores de pressão são posicionados nas proximidades das duas extremidades do tubo. Em seguida, o objeto de estudo é colocado no final do tubo, para se medir sua impedância. No esquema da Figura 2.7, o objeto de estudo é um pulmão artificial.

Figura 2.7 - Esquema de arranjo experimental do *wavetube*, adaptado de Fredberg et al. (1984)

No esquema, P_1 é o sinal de pressão de saída da caixa de som, adquirido com um transdutor de pressão, enquanto P_2 é o sinal de pressão de saída do pulmão artificial, captado por outro

transdutor. Já L_1 é a distância do primeiro transdutor até o final do tubo, enquanto L_2 é a distância do segundo transdutor até o final do tubo.

A partir da relação entre os sinais de pressão, e de propriedades do tubo e do ar, podemos calcular a impedância do pulmão artificial, como demonstraremos na Seção 2.3.2.2. Podemos considerar o *wavetube* como um pneumotacógrafo complexo uma vez que explora não apenas a diferença de amplitude entre os sinais de pressão, como também a diferença de fase.

O modelo teórico para o cálculo da impedância do tubo foi deduzido por Franken et al. (1981) e utiliza o cálculo da impedância por metro e da admitância shunt por metro do tubo, em função de parâmetros físicos do tubo e do fluido que o atravessa. Para o cálculo da impedância do sistema acoplado ao tubo, foi utilizada uma expressão apresentada por Fredberg et al. (1984).

2.3.2.1 Cálculo Teórico da Impedância e da Admitância Shunt do *Wavetube*

Em 1981, Franken et al. propuseram um modelo matemático para o cálculo teórico da impedância e da admitância shunt de um tubo rígido para um fluxo oscilatório laminar de um fluido incompressível excitado por um sistema que gera oscilações pulsantes.

O modelo matemático da impedância segue o trabalho pioneiro de Womersley (1955) para a impedância de artérias com excitações pulsantes e o trabalho de Brown (1961).

Já para o modelo matemático da admitância shunt de um tubo rígido, Franken et al. (1981) partiram de estudos anteriores, baseados em trabalhos de Brown (1961), Lord Rayleigh (1945) e Benade (1968), que utilizavam a aproximação de um perfeito condutor térmico para o tubo, aproximação essa que, na avaliação de Franken et al. (1981), poderia causar um erro considerável no cálculo da impedância pulmonar.

Vamos considerar que o fluido dentro do tubo siga um perfil de fluxo de Womersley (HALE, MCDONALD e WOMERSLEY, 1955), como mostrado na Figura 2.8, onde temos uma visão superior de quatro secções meridianas de tubos para diferentes frequências de excitação externa. No eixo das coordenadas horizontais temos a fração do raio e no eixo das coordenadas verticais, a diferença de fase entre cada frente de onda que se propaga dentro do tubo e sua respectiva excitação.

Figura 2.8: Perfil de fluxo de Womersley (HALE, MCDONALD, WOMERSLEY, 1955)

O perfil de fluxo de Womersley ocorre quando a perturbação externa imposta ao fluido dentro do tubo tem caráter pulsante. Temos que o perfil do fluido pode ser descrito a partir do número de Womersley (WOMERSLEY, 1955):

$$\alpha = R \cdot \sqrt{\frac{\omega}{\nu_0}} \quad (2.55)$$

sendo R o raio do tubo, α é o número de Womersley, ω é a frequência de excitação externa e ν_0 é a viscosidade cinemática do fluido.

No caso de um mesmo tubo e de um mesmo fluido preenchendo-os, o número de Womersley depende somente da frequência de excitação. Na Figura 2.8, temos que em A, $\alpha = 3,34$, em B, $\alpha = 4,72$, em C, $\alpha = 5,78$ e em D, $\alpha = 6,67$. Podemos observar que à medida que a frequência externa de excitação aumenta, o perfil do fluido muda de um paraboloide em A para um perfil plano em D. Tal achatamento no perfil do fluido tende a aumentar o valor da impedância à medida que aumentamos a frequência.

Definimos a impedância acústica por unidade de comprimento no domínio da frequência como sendo:

$$Z(\omega) = -\frac{1}{F(\omega)} \cdot \frac{\partial P(\omega)}{\partial z} \quad (2.56)$$

na qual Z é a impedância por unidade de comprimento, F a transformada de Fourier do fluxo e P a transformada de Fourier da pressão.

Já a admitância por unidade de comprimento no domínio da frequência é definida como:

$$Y(\omega) = -\frac{1}{P(\omega)} \cdot \frac{\partial F(\omega)}{\partial z} \quad (2.57)$$

sendo Y a admitância shunt por unidade de comprimento.

Nessa modelagem da impedância por unidade de comprimento de um tubo, serão utilizadas a equação da continuidade de um fluido, a equação de movimento, a equação de energia e a equação de estado de um gás (FRANKEN et al., 1981):

- Continuidade:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \rho_0 \cdot (\nabla \cdot \vec{v}) = 0 \quad (2.58)$$

sendo ρ a densidade do fluido, ρ_0 a densidade média do fluido no tempo e $\vec{v}$ a velocidade do fluido.

- Equação de Movimento:

$$\frac{\partial \vec{v}}{\partial t} + \frac{1}{\rho_0} \cdot \nabla p = \nu_0 \cdot \nabla^2 \vec{v} + \frac{\nu_0}{3} \cdot \nabla (\nabla \cdot \vec{v}) \quad (2.59)$$

na qual p é a pressão.

- Equação de Energia:

$$k \cdot \nabla^2 \theta - \rho_0 \cdot c_v \cdot \frac{\partial \theta}{\partial t} = p_0 \cdot (\nabla \cdot \vec{v}) \quad (2.60)$$

sendo k a condutividade térmica do gás, θ é a temperatura, c_v é o calor específico a volume constante e p_0 é pressão média no tempo.

- Equação de Estado para um gás:

$$dp = \frac{R_g}{M} \cdot (\rho_0 \cdot d\theta + \theta_0 \cdot d\rho) \quad (2.61)$$

sendo R_g a constante universal dos gases e M a massa molar do gás.

Admitimos uma simetria cilíndrica, que consiste nas coordenadas radial ($\hat{r}$), axial ($\hat{z}$) e angular ($\hat{\phi}$). Consideramos que $\vec{v} = v_z \hat{z}$, devido à simetria cilíndrica, $\frac{\partial v_z}{\partial \phi} = 0$ e $\frac{\partial^2 v_z}{\partial \phi^2} = 0$.

Uma vez que os efeitos da compressibilidade são baixos, podemos considerar que as variações da velocidade no sentido radial irão dominar, ou seja, $\frac{\partial v_z}{\partial r} \gg \frac{\partial v_z}{\partial z}$ e $\frac{\partial^2 v_z}{\partial r^2} \gg \frac{\partial^2 v_z}{\partial z^2}$

de forma que podemos considerar a aproximação $\frac{\partial v_z}{\partial z} = 0$ e $\frac{\partial^2 v_z}{\partial z^2} = 0$.

Assumimos também que só há variação da pressão no sentido axial, ou seja, $\nabla p = \frac{\partial p}{\partial z} \hat{z}$.

Considerando que ρ não varia na direção axial, ou seja, $\frac{\partial}{\partial z} \cdot \left(\frac{1}{\rho_0} \cdot \frac{\partial \rho}{\partial t} \right) = 0$, temos:

$$\nu_0 \cdot \frac{1}{r} \cdot \frac{\partial}{\partial r} \left(r \cdot \frac{\partial v_z}{\partial r} \right) - \frac{\partial v_z}{\partial t} = \frac{1}{\rho_0} \cdot \frac{\partial p}{\partial z} \quad (2.62)$$

sendo r a distância do centro do *wavetube*.

Fazendo a transformada de Fourier da Equação 2.62, obtemos:

$$\frac{1}{r} \cdot \frac{\partial}{\partial r} \left(r \cdot \frac{\partial V_z}{\partial r} \right) - \frac{j \cdot \omega}{\nu_0} \cdot V_z = \frac{1}{\nu_0 \cdot \rho_0} \cdot \frac{\partial P}{\partial z} \quad (2.63)$$

na qual V é a transformada de Fourier da velocidade.

Tal equação também pode ser escrita como:

$$\frac{\partial^2 V_z}{\partial \left(j \cdot r \cdot \sqrt{\frac{j \cdot \omega}{\nu_0}} \right)^2} + \frac{1}{j \cdot r \cdot \sqrt{\frac{j \cdot \omega}{\nu_0}}} \frac{\partial V_z}{\partial \left(j \cdot r \cdot \sqrt{\frac{j \cdot \omega}{\nu_0}} \right)} + V_z = - \frac{1}{j \cdot \omega \cdot \rho_0} \cdot \frac{\partial P}{\partial z} \quad (2.64)$$

Vemos que essa é uma equação de Bessel de ordem zero não homogênea, cuja condição de contorno é $V_z = 0$ para $r = R$. Logo, a solução para essa equação é:

$$V_z = V_{z_0} \cdot \left[J_0 \left(j \cdot r \cdot \sqrt{\frac{j \cdot \omega}{\nu_0}} \right) - J_0 \left(j \cdot R \cdot \sqrt{\frac{j \cdot \omega}{\nu_0}} \right) \right] \quad (2.65)$$

V_{z_0} é uma constante arbitrária e J_0 é a função de Bessel de primeira espécie e ordem 0.

Substituindo a Equação 2.65 na Equação 2.63 e, uma vez que $J_0(0) = 0$, temos $\frac{\partial P}{\partial z}$ em função de V_{z_0} :

$$\frac{\partial P}{\partial z} = j \cdot \omega \cdot \nu_0 \cdot \rho_0 \cdot V_{z_0} \cdot J_0 \left(j \cdot R \cdot \sqrt{\frac{j \cdot \omega}{\nu_0}} \right) \quad (2.66)$$

Temos que, pela Equação 2.56, para calcularmos a impedância ainda precisamos calcular a transformada de Fourier do fluxo de massa F (BROWN, 1961):

$$F = 2 \cdot \pi \cdot \int_0^R r \cdot V_z dr \quad (2.67)$$

o que nos dá:

$$F = 2\pi \cdot \left(V_{z_0} \cdot \int_0^R r \cdot J_0 \left(j \cdot r \cdot \sqrt{\frac{j \cdot \omega}{\nu_0}} \right) dr - V_{z_0} \cdot J_0 \left(j \cdot R \cdot \sqrt{\frac{j \cdot \omega}{\nu_0}} \right) \cdot \int_0^R r dr \right) \quad (2.68)$$

Para a resolução da primeira integral da Equação 2.68, utilizamos a seguinte propriedade das funções de Bessel (ARFKEN e WEBER, 2012):

$$\frac{d}{dx} \left[x^n \cdot J_n(x) \right] = x^n \cdot J_{n-1}(x) \quad (2.69)$$

Obtemos assim:

$$F = -V_{z_0} \cdot \pi \cdot R^2 \cdot \left(J_0 \left(j \cdot R \cdot \sqrt{\frac{j \cdot \omega}{\nu_0}} \right) - \frac{2}{j \cdot R \cdot \sqrt{\frac{j \cdot \omega}{\nu_0}}} \cdot J_1 \left(j \cdot R \cdot \sqrt{\frac{j \cdot \omega}{\nu_0}} \right) \right) \quad (2.70)$$

sendo J_1 a função de Bessel de primeira espécie e ordem 1.

Logo, a impedância por unidade de comprimento do tubo é dada por (BROWN, 1961):

$$Z(\omega) = \frac{\frac{j \cdot \omega \cdot \rho_0}{\pi \cdot R^2}}{1 - \frac{2 \cdot J_1 \left(j \cdot R \cdot \sqrt{\frac{j \cdot \omega}{\nu_0}} \right)}{J_0 \left(j \cdot R \cdot \sqrt{\frac{j \cdot \omega}{\nu_0}} \right) \cdot \left(j \cdot R \cdot \sqrt{\frac{j \cdot \omega}{\nu_0}} \right)}} \quad (2.71)$$

Vamos agora fazer o cálculo da admitância por unidade de comprimento do *wavetube*. Em termos conceituais, a admitância seria a medida da facilidade de uma corrente fluir por um sistema (HOROWITZ; HILL, 1989).

Como o raio do tubo é pequeno em comparação com o comprimento de onda, podemos supor que a variação de temperatura radial seja predominante em relação à axial, de forma que, no desenvolvimento do laplaciano da temperatura, $\frac{\partial^2 \theta}{\partial r^2} \gg \frac{\partial^2 \theta}{\partial z^2}$. Combinando as Equações 2.58, 2.60 e 2.61 e levando em conta a condução de calor no tubo, obtemos, para a temperatura do fluido e da parede do *wavetube* respectivamente:

$$\frac{\partial^2 \theta}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \cdot \frac{\partial \theta}{\partial r} - \frac{\rho_0 \cdot c_p}{k} \cdot \frac{\partial \theta}{\partial t} = -\frac{1}{k} \cdot \frac{\partial p}{\partial t} \quad (2.72)$$

na qual c_p é o calor específico a pressão constante e k é a condutividade térmica dos gás.

$$\frac{\partial^2 \theta_w}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \cdot \frac{\partial \theta_w}{\partial r} - \frac{\rho_w \cdot c_w}{k_w} \cdot \frac{\partial \theta_w}{\partial t} = 0 \quad (2.73)$$

na qual θ_w é a temperatura da parede do *wavetube*, ρ_w é a densidade da parede do *wavetube*, c_w é o calor específico da parede do *wavetube* e k_w a condutividade térmica do *wavetube*.

Vamos agora, considerar as condições de contorno para a solução das Equações 2.72 e 2.73.

- Em $r=0$, θ é infinito, uma vez que temos uma singularidade em $r=0$ no segundo termo da Equação 2.72 e da Equação 2.73
- Em $r=R$, pela continuidade entre a temperatura e pelo fluxo de calor: $\theta = \theta_w$ e $k \cdot \frac{\partial \theta}{\partial r} = k_w \cdot \frac{\partial \theta_w}{\partial r}$.
- Em $r=R+d$, a temperatura do *wavetube* é a mesma temperatura ambiente: $\theta_0 = \theta_w$, sendo d a espessura da parede do *wavetube*.
- Em $t=0$, $\theta = \theta_0 = \theta_w$ e $p = p_0$

Resolvendo a Equação 2.72 e a Equação 2.73 de forma análoga ao que foi feito com a Equação 2.62 e usando as condições de contorno citadas acima, temos (FRANKEN et al., 1981):

$$\Theta(\omega) = \frac{(\gamma-1) \cdot \theta_0 \cdot P(\omega)}{\gamma \cdot p_0} \cdot \left(1 - \frac{J_0 \left(j \cdot r \cdot \sqrt{\frac{j \cdot \omega \cdot \rho_0 \cdot c_p}{k}} \right)}{J_0 \left(j \cdot R \cdot \sqrt{\frac{j \cdot \omega \cdot \rho_0 \cdot c_p}{k}} \right)} \right) \quad (2.74)$$

na qual Θ é a transformada de Fourier da temperatura e γ é o coeficiente adiabático.

Seguindo a dedução da admitância por unidade de comprimento, vamos agora calcular

$$\frac{\partial F(\omega)}{\partial z}:$$

$$\frac{\partial f}{\partial z} = A \cdot \frac{\partial \bar{v}}{\partial z} \quad (2.75)$$

sendo f o fluxo e A a área de secção transversal do *wavetube*.

E utilizando as Equações 2.58 e 2.61, obtemos:

$$\frac{\partial F(\omega)}{\partial z} = -j \cdot \omega \cdot A \cdot \left(\frac{P(\omega)}{p_0} - \frac{\bar{\theta}(\omega)}{\theta_0} \right) \quad (2.76)$$

sendo $\bar{\theta}$ a temperatura média na secção transversal.

Calculando $\bar{\Theta}(\omega)$ e usando as propriedades das funções de Bessel, temos que:

$$\bar{\Theta}(\omega) = \frac{\int_0^R 2 \cdot \pi \cdot r \cdot \theta(\omega) \cdot dr}{\pi \cdot R^2} = \frac{(\gamma - 1)\theta_0 P(\omega)}{\mathcal{P}_0} \cdot \left(1 + \frac{2 \cdot J_1(jR\sqrt{j\omega \cdot A_g})}{(jR\sqrt{j\omega \cdot A_g}) \cdot \left(-J_0(jR\sqrt{j\omega \cdot A_g}) + j\sqrt{\frac{\rho_0 \cdot c_p \cdot k}{\rho_w \cdot c_w \cdot k_w}} \cdot J_1(jR\sqrt{j\omega \cdot A_g}) \right)} \right) \quad (2.77)$$

$$\text{sendo } A_g = \frac{\rho_0 \cdot c_p}{k}.$$

Substituindo a Equação 2.67 na Equação 2.76 e utilizando a Equação 2.57, obtemos então a admitância por unidade de comprimento do *wavetube* (FRANKEN et al, 1981).

$$Y(\omega) = -\frac{j \cdot \omega \cdot \pi \cdot R^2}{\gamma \cdot p_0} \cdot \left(1 + \frac{2 \cdot (\gamma - 1)}{jR\sqrt{j\omega A_g}} \cdot \frac{J_1(jR\sqrt{j\omega A_g})}{\left(J_0(jR\sqrt{j\omega A_g}) - j\sqrt{\frac{\rho_0 \cdot c_p \cdot k}{\rho_w \cdot c_w \cdot k_w}} \cdot J_1(jR\sqrt{j\omega A_g}) \right)} \right) \quad (2.78)$$

2.3.2.2 Linhas de Transmissão e Aplicações no Método do *Wavetube*

No método do *wavetube*, consideramos o tubo como uma linha de transmissão acústica com um pulmão artificial ligado ao final do mesmo, como mostra a Figura 2.7.

Durante a pesquisa bibliográfica, encontramos diversas definições diferentes de impedância, especialmente na teoria de linhas de transmissão, que é utilizada para o método do *wavetube*. Uma linha de transmissão é caracterizada por dois parâmetros, sua impedância característica (Z_o) e sua constante de transmissão (γ_o) (FREDBERG et al., 1984).

Esses parâmetros são calculados a partir da impedância (Z) e da admitância shunt (Y) da linha de transmissão, que no caso será um tubo circular rígido. Por sua vez, a impedância e a admitância shunt do tubo dependem única e exclusivamente de propriedades do tubo e do ar (FRANKEN et al., 1981).

Na teoria de linhas de transmissão, também nos deparamos com a impedância de entrada (Z_{in}), que consiste na impedância calculada no início da linha de transmissão, medida a partir da razão entre a pressão e o fluxo nesse ponto (FRANKEN; CLEMENT; VAN DE WOESTIJNE, 1986). Já a impedância de carga (Z_L) é a impedância de uma carga posicionada no final da linha de transmissão e, analogamente a impedância de entrada, é medida a partir da razão entre a pressão e o fluxo no final do tubo (FRANKEN; CLEMENT; VAN DE WOESTIJNE, 1986).

No caso da utilização do método do *wavetube* para estudos da mecânica pulmonar, temos que $Z_L = Z_{rs}$ e no método convencional, $Z_{in} = Z_L = Z_{rs}$, uma vez que o comprimento da linha de transmissão é nulo, ou seja, o início e o final da linha coincidem. No caso de um objeto de

estudo qualquer, pelo método do *wavetube*, $Z_L = Z$ e para o método convencional, $Z_{in} = Z_L = Z$, sendo Z a impedância do objeto de estudo.

Temos que a partir do sinal de pressão na entrada e na saída do tubo e da impedância e admitância do mesmo somos capazes de calcular a impedância do objeto de estudo. Sejam as funções Z_0 , a impedância característica da linha de transmissão e γ_0 , a constante de transmissão, tais que:

$$Z_0 = \sqrt{\frac{Z}{Y}} \quad (2.79)$$

$$\gamma_0 = \sqrt{Z \cdot Y} \quad (2.80)$$

sendo Z e Y a impedância e a admitância do tubo, respectivamente, como calculado na Seção 2.3.2.1 (HANTOS et al., 2003).

Vamos considerar que L_2 tende a zero e $L_1 = L$, de forma que a linha de transmissão elétrica análoga pode ser representada como na Figura 2.9:

Figura 2.9- Equivalente elétrico da linha de transmissão acústica

Em uma linha de transmissão, temos uma onda se propagando na direção axial positiva enquanto outra onda se propaga na direção axial negativa, ou seja, para cada valor de frequência, temos que a tensão em um ponto qualquer da linha de transmissão é dada por (MARIOTTO, 1981):

$$V(z) = V_0^+ \cdot e^{-\gamma_0 \cdot z} + V_0^- \cdot e^{\gamma_0 \cdot z} \quad (2.81)$$

na qual V_0^+ corresponde à onda que se propaga na direção positiva, V_0^- à direção negativa e γ_0 é a constante de transmissão definida pela Equação 2.80.

Dessa forma, sendo V_1 a tensão elétrica em $z = 0$ e V_2 em $z = L$, temos:

$$V_1 = V_0^+ + V_0^- \quad (2.82)$$

$$V_2 = V_0^+ \cdot e^{-\gamma_0 \cdot L} + V_0^- \cdot e^{\gamma_0 \cdot L} \quad (2.83)$$

Analogamente, baseado nas equações que descrevem as linhas de transmissão, podemos descrever a corrente para cada valor de frequência em um ponto qualquer da linha de transmissão como (MARIOTTO, 1981):

$$I(z) = \frac{V_0^+}{Z_o} \cdot e^{-\gamma_0 \cdot z} - \frac{V_0^-}{Z_o} \cdot e^{\gamma_0 \cdot z} \quad (2.84)$$

sendo Z_o a impedância característica da linha de transmissão.

De maneira análoga às Equações 2.82 e 2.83, sendo I_1 a corrente em $z = 0$ e I_2 em $z = L$, temos:

$$I_1 = \frac{V_0^+}{Z_o} - \frac{V_0^-}{Z_o} \quad (2.85)$$

$$I_2 = \frac{V_0^+}{Z_o} \cdot e^{-\gamma_0 \cdot L} - \frac{V_0^-}{Z_o} \cdot e^{\gamma_0 \cdot L} \quad (2.86)$$

A impedância da carga no final da linha de transmissão pode ser calculada a partir da Equação 2.87:

$$Z_L = \frac{V_2}{I_2} \quad (2.87)$$

Multiplicando a Equação 2.82 pelos fatores $e^{-\gamma_0 \cdot L}$ e $e^{\gamma_0 \cdot L}$, obtemos as Equações 2.88 e 2.89 respectivamente:

$$V_1 \cdot e^{-\gamma_0 \cdot L} = V_0^+ \cdot e^{-\gamma_0 \cdot L} + V_0^- \cdot e^{-\gamma_0 \cdot L} \quad (2.88)$$

$$V_1 \cdot e^{\gamma_0 \cdot L} = V_0^+ \cdot e^{\gamma_0 \cdot L} + V_0^- \cdot e^{\gamma_0 \cdot L} \quad (2.89)$$

Subtraindo a Equação 2.83 da Equação 2.88, obtemos:

$$V_1 \cdot e^{-\gamma_0 \cdot L} - V_2 = V_0^- \cdot (e^{-\gamma_0 \cdot L} - e^{\gamma_0 \cdot L}) = -2 \cdot V_0^- \cdot \sinh(\gamma_0 L) \quad (2.90)$$

Analogamente, subtraindo a Equação 2.83 da Equação 2.89, obtemos:

$$V_1 \cdot e^{\gamma_0 \cdot L} - V_2 = V_0^+ \cdot (e^{-\gamma_0 \cdot L} - e^{\gamma_0 \cdot L}) = 2 \cdot V_0^+ \cdot \sinh(\gamma_0 \cdot L) \quad (2.91)$$

Pela Equação 2.90, podemos calcular V_0^- como função de propriedades da linha de transmissão e da tensão elétrica no início e no fim da mesma:

$$V_0^- = \frac{V_2 - V_1 \cdot e^{-\gamma_0 \cdot L}}{2 \cdot \sinh(\gamma_0 \cdot L)} \quad (2.92)$$

Analogamente, pela Equação 2.91, obtemos:

$$V_0^+ = \frac{V_1 \cdot e^{\gamma_0 \cdot L} - V_2}{2 \cdot \sinh(\gamma_0 \cdot L)} \quad (2.93)$$

Substituindo as Equações 2.92 e 2.93 na Equação 2.8, temos:

$$I_2 = \frac{1}{Z_0} \cdot \left(\frac{V_1 \cdot e^{\gamma_0 \cdot L} - V_2}{2 \cdot \sinh(\gamma_0 \cdot L)} \cdot e^{-\gamma_0 \cdot L} - \frac{V_2 - V_1 \cdot e^{-\gamma_0 \cdot L}}{2 \cdot \sinh(\gamma_0 \cdot L)} \cdot e^{-\gamma_0 \cdot L} \right) = \frac{V_1 - V_2 \cdot \cosh(\gamma_0 \cdot L)}{Z_0 \cdot \sinh(\gamma_0 \cdot L)} \quad (2.94)$$

A partir das Equações 2.87 e 2.94, temos então a impedância da carga para cada frequência:

$$Z_L = \frac{Z_0 \cdot \sinh(\gamma_0 \cdot L)}{\frac{V_1}{V_2} - \cosh(\gamma_0 \cdot L)} \quad (2.95)$$

Para o caso de uma linha de transmissão acústica, basta trocarmos a tensão elétrica no início e no final da linha de transmissão elétrica pela pressão no início e no final da linha acústica, de forma que a Equação 2.95 pode ser reescrita como:

$$Z_L = \frac{Z_0 \cdot \sinh(\gamma_0 \cdot L)}{\frac{P_1}{P_2} - \cosh(\gamma_0 \cdot L)} \quad (2.96)$$

Dessa forma, obtemos o mesmo resultado de Fredberg et al. (1984) para o cálculo da impedância de uma carga colocada ao final do *wavetube* a partir de propriedades geométricas e térmicas do tubo e da pressão no início e no final do tubo.

Outro ponto importante para o estudo da linha de transmissão acústica é o comprimento do tubo utilizado. No caso de um tubo muito pequeno, ou seja, $L \approx 0$, $P_1 = P_2$ e $\gamma_0 L \approx 0$, de forma que $\cosh(\gamma_0 \cdot L) = 1$. Nesse caso, temos que o denominador de (2.116) é zero e temos uma indeterminação.

Além disso, uma vez que fazemos a aproximação de uma linha de transmissão sem perda, para algumas dimensões específicas da linha de transmissão, podemos ter a formação de ondas estacionárias. No caso que estamos analisando temos uma situação de duas extremidades fixas, uma vez que o alto falante se posiciona no início da linha de transmissão e o objeto de estudo no final da mesma. Isso faz com que, no caso de haver ondas estacionárias, $P_1 = P_2 = 0$, de forma que temos uma indeterminação no denominador da Equação 2.96, gerando um mau condicionamento dos sinais.

Para evitar esse problema, basta que a linha de transmissão tenha um comprimento menor que o comprimento de onda do primeiro harmônico da frequência mais alta utilizada, ou seja:

$$L < \frac{v_{ar}}{2 \cdot f_{\max}} \quad (2.97)$$

sendo L o comprimento da linha de transmissão, v_{ar} é a velocidade do som no ar e $f_{\max}$ é a frequência mais alta gerada pelo alto falante.

2.3.3 Sinais de excitação

A escolha da banda de frequências utilizada é bastante importante no estudo do sistema respiratório através da FOT, uma vez que consideramos o sistema respiratório linear e algumas não linearidades são observadas em determinadas frequências e valores de amplitude do sinal de entrada. Tal comportamento ocorre não somente em estudos do sistema respiratório, mas na grande maioria de sistemas biológicos. A escolha dos sinais de excitação busca diminuir aos máximos efeitos não lineares indesejados.

Nesta seção, analisaremos dois tipos diferentes de excitação, a do tipo “*prime*” (PRM), descrita por Bates (2009) e a do tipo “*nonsum nondifference*” (NSND), descrita por Suki e Lutchen (1992).

2.4.3.1 Sinais do tipo “*prime*” (PRM)

Para um sistema não linear, com um sinal de entrada $x(t)$ e saída $y(t)$, temos que a saída do sistema pode ser determinado a partir de séries de Volterra (BATES, 2009):

$$\begin{aligned}
 Y(\omega) = & H_1(\omega) \cdot X(\omega) + \int_{-\infty}^{+\infty} H_2(v, \omega - v) \cdot X(v) \cdot X(\omega - v) dv + \\
 & + \int \int_{-\infty}^{+\infty} H_3(\phi, v, \omega - v - \nu) \cdot X(\phi) \cdot X(v) \cdot X(\omega - \phi - \nu) \cdot dv \cdot d\phi \dots
 \end{aligned}
 \tag{2.98}$$

sendo $Y(\omega)$ a transformada de Fourier do sinal de saída, $X(\omega)$ a transformada de Fourier do sinal de entrada e $H_1(\omega)$ a transformada de Fourier da resposta impulsiva do sistema. O segundo termo da Equação 2.98 possui um cerne H_2 que descreve como um par de frequências diferentes na entrada interage na saída da frequência em que estamos estudando, o terceiro termos descreve a interação de três frequências de entrada e assim por diante.

A Equação 2.98 nos mostra que em sistemas não lineares, quando ocorre uma excitação em banda larga, a saída do sistema para cada frequência pode conter a contribuição de sinais de todas as frequências presentes na entrada, sem ser possível determinar quanto cada frequência de entrada interfere na saída. Ou seja, nesse caso, o princípio da sobreposição não é mais válido.

Além disso, quando o sinal de entrada é uma senóide pura, na saída, são observados sinais de frequências que são múltiplos inteiros da frequência de entrada. Isso pode ser facilmente observado, uma vez que o segundo termo da Equação 2.98 é não nulo se, e somente se $\nu = \frac{\omega}{2}$, ou seja, esse termo produz uma contribuição no primeiro harmônico da entrada. Da mesma forma, o terceiro termo é não nulo quando $\varphi = \nu = \omega - \varphi - \nu$, que ocorre quando $\varphi = \nu = \frac{\omega}{3}$.

Dessa forma vemos que, para sistemas não lineares cuja entrada é uma senóide pura, observamos que a saída é corrompida por harmônicos maiores de frequências mais baixas do sinal de entrada no caso. A esse fenômeno, damos o nome de distorção harmônica (BATES, 2009).

Observa-se que a distorção harmônica ocorre apenas se a frequência do sinal de saída for um múltiplo inteiro de uma ou mais frequências mais baixas do sinal de entrada. Para solucionar esse problema, Bates (2009) sugere que o sinal de excitação seja composto por componentes mutuamente primas, ou seja, nenhuma componente é um múltiplo inteiro de outra.

2.4.3.2 Sinais do tipo “*nonsum nondifference*” (NSND)

Uma forma comum de realizar a avaliação de um sistema fisiológico é pelo cálculo da função de transferência entre os sinais de entrada e de saída. Para avaliar a linearidade de um sistema utilizamos a medida de coerência entre os sinais de entrada e saída do sistema, que deve ser muito próxima do valor unitário (SUKI; LUTCHEN, 1992).

Para sinais do tipo “*pseudorandom*” que contém múltiplos inteiros de uma frequência fundamental (IM), a estimativa da função de transferência se mostrou seriamente prejudicada por efeitos de não linearidade do sistema, apesar da coerência se manter próxima de 1. Dessa forma, Maki (1986) propõe a utilização de sinais do tipo “*pseudorandom*” que não tenham múltiplos inteiros de uma frequência fundamental (NIM), com o intuito de eliminar o problema da distorção harmônica.

Porém, mesmo em sinais NIM, erros na estimativa da função de transferência, sem indícios na medida de coerência, continuaram a aparecer devido, principalmente, a efeitos de intermodulação entre as frequências de entrada (SUKI; BATES, 1991).

Diferentemente da distorção harmônica, quando frequências mais baixas interferem no sinal de saída de uma frequência mais alta, no efeito de intermodulação não linear temos frequências mais altas interferindo no sinal de saída de frequências mais baixas. Tomemos como exemplo o seguinte sistema não linear:

$$y(t) = x(t) + x^2(t) \quad (2.99)$$

Seja agora, o sinal de entrada dado por:

$$x(t) = a \cdot \cos(\omega \cdot t) + b \cdot \cos(2 \cdot \omega \cdot t) \quad (2.100)$$

A transformada de Fourier do sinal de saída para cada uma das duas frequências é dado por:

$$Y(\omega) = a + a \cdot b \quad (2.101)$$

$$Y(2\omega) = b + \frac{1}{2} \cdot a^2 \quad (2.102)$$

Na Equação 2.101, vemos a interferência do sinal de frequência 2ω na saída do sinal de frequência ω , ou seja, temos um exemplo de intermodulação. Já na Equação 2.102, vemos o oposto, o sinal de frequência ω corrompendo a saída do sinal de frequência 2ω , ou seja, um exemplo de distorção harmônica (SUKI; LUTCHEN, 1992).

Vamos agora considerar um sistema não linear, cujos cernes de Volterra são $g_1, g_2, g_3, \dots$ e cujo sinal de entrada seja:

$$x(t) = \sum_{k=1}^P a_k \cdot \cos(\omega_k \cdot t + \varphi_k) \quad (2.103)$$

A transformada de Fourier do sinal de saída $y(t)$ é dado por (SUKI; LUTCHEN, 1992):

$$\begin{aligned} Y(\omega) = & \sum_{k=-P}^P A_k \cdot G_1(\omega_k) \cdot \delta(\omega - \omega_k) + \sum_{k=-P}^P \sum_{m=-P}^P A_k \cdot A_m \cdot G_2(\omega_k, \omega_m) \cdot \delta(\omega - \omega_k - \omega_m) + \\ & \sum_{k=-P}^P \sum_{m=-P}^P \sum_{n=-P}^P A_k \cdot A_m \cdot A_n \cdot G_3(\omega_k, \omega_m, \omega_n) \cdot \delta(\omega - \omega_k - \omega_m - \omega_n) + \dots + E(\omega) \end{aligned} \quad (2.104)$$

nas quais G é a transformada de Fourier dos cernes de Volterra, $A_k = \frac{1}{2} \cdot e^{j \cdot \varphi_k}$ e $E(\omega)$ é a transformada de Fourier de saídas devido a entradas não medidas. Com o intuito de facilitar a visualização da Equação 2.104, podemos a reduzir para:

$$Y(\omega) = G_1(\omega) \cdot X(\omega) + I_2(\omega, X(\omega)) + I_3(\omega, X(\omega)) + \dots + E(\omega) \quad (2.105)$$

Analisando o termo $I_2(\omega, X(\omega))$ da Equação 2.105, vemos que a soma ou diferença de duas frequências presentes no sinal de entrada poderá corromper o sinal de saída. Buscando evitar medidas tendenciosas da função de transferência causadas pelo efeito de intermodulação, Suki e Lutchen (1992) propõem a utilização de sinais do tipo “*pseudorandom*” nos quais nem a soma nem a diferença de quaisquer duas componentes do sinal de entrada coincidam com outra componente existente (NSND).

Para garantir que efeitos de intermodulação de segunda ordem não corrompam o sinal de saída, basta garantir que $I_2(\omega, X(\omega))$ seja igual a zero, ou seja, que no sinal de entrada não hajam duas frequências que somadas ou subtraídas resultem em outra frequência do sinal de entrada. A esse sinal, damos o nome de NSND 2. De forma geral, para garantir que não haja efeitos de intermodulação de ordem N, basta usarmos um sinal NSND N, ou seja, não ocorram N frequências que somadas ou subtraídas resultem em outra frequência do sinal de entrada.

Para comparar o desempenho de sinais do tipo IM, NMI e NSND 4, que chamaremos apenas de NSND a partir de agora, Suki e Lutchen (1992) mediram a impedância respiratória, de um cão anestesiado, paralisado e traqueostomizado utilizando a FOT pelo método convencional, com frequências do sinal de entrada entre 0 e 2 Hz. Em seguida, compararam os resultados experimentais com um modelo para a impedância pulmonar canina em baixas frequências desenvolvido por Hantos et al. (1990), a partir do cálculo da raiz do erro quadrático médio (RMSE).

Apesar dos três sinais apresentarem um valor alto de coerência (todos maiores do que 0,98), a RMSE para o sinal IM foi de 50,9%, para o sinal NIM foi de 39% enquanto para o sinal NSND, a RMSE foi de 23,9%, mostrando que, como previsto, tal sinal é muito mais eficiente na eliminação da distorção harmônica e de efeitos de intermodulação (SUKI; LUTCHEN, 1992).

2.4 EQUIPAMENTOS UTILIZADOS EM BIOLOGIA EXPERIMENTAL

Nessa seção, descreveremos os equipamentos utilizados para a realização da FOT pelo método convencional e pelo método do *wavetube*.

2.4.1 Equipamento Comercial para Realização da FOT pelo Método Convencional

Para a realização da FOT pelo método convencional, utilizaremos um equipamento comercial (*flexiVent*, SCIREQ, Canadá) que foi desenvolvido por Schuessler e Bates (1995) para utilização em pequenos animais como ratos e camundongos. O desenvolvimento de tal equipamento teve como motivação o fato de pneumotacógrafos e seus transdutores de pressão diferenciais associados não serem ferramentas adequadas para a medição do fluxo de ar na traqueia de pequenos animais (SCHUESSLER; BATES, 1995).

Antes do desenvolvimento do equipamento comercial para realização da FOT pelo método convencional, animais utilizados em experimentação eram ventilados usando ventiladores mecânicos para inspiração e expirando passivamente (DU et al., 1992). No entanto, para a utilização de modelos mais sofisticadas era necessária a aplicação de um sinal com maior banda de frequência, situação que não era possível com as ferramentas disponíveis na época.

Dessa forma, eles propuseram a construção de um ventilador mecânico para pequenos animais com mínimo espaço morto, uma capacidade de gerar perturbações com banda de frequência conhecida e programável para gerar perturbações oscilatórias de diferentes frequências e amplitudes. Na Figura 2.10 temos o diagrama de blocos do ventilador mecânico.

Figura 2.10 - Diagrama de blocos do ventilador mecânico para pequenos animais (SCHUESSLER; BATES, 1995)

O sinal é gerado em um microcomputador que passa por um conversor digital-analógico (DAC) antes de ser levado a um motor linear acoplado a um pistão, cuja posição é servo-

controlada por um transformador diferencial linear variável (LVDT do inglês *Linear Variable Differential Transformer*), inserido em um sistema cilindro-êmbolo de vidro hermeticamente vedada para evitar vazamentos. O movimento desse pistão dentro do sistema cilindro-êmbolo gera um fluxo de ar que pode ser facilmente medido sabendo a área de seção transversal do pistão e seu deslocamento (BATES et al., 1997).

No protótipo inicial do equipamento comercial para realização da FOT pelo método convencional, o sistema cilindro-êmbolo é conectado a uma sequência de válvulas que levam o ar movimentado pelo pistão para a traqueia do animal. Durante a inspiração, a válvula animal (VA) fica aberta, enquanto a válvula refil (VR) e a válvula expiratória (VE) permanecem fechadas enquanto o pistão se movimenta na direção do animal. Na expiração, quando o animal expira passivamente pela VE, VR carrega o sistema cilindro-êmbolo com ar fresco e VA permanece fechada.

No entanto a versão comercial do equipamento apresenta apenas 2 válvulas do tipo “*tri-way*”, sendo que VA e VR fazem parte da mesma válvula, a válvula de inspiração (VI), como mostrado na Figura 2.11. Já a VE, apesar de ser “*tri-way*”, é utilizada apenas como “*two-way*”.

Figura 2.11: Válvula “*tri-way*” (VI)

Na Figura 2.11, podemos ver o digrama da VI, uma válvula “*tri-way*”. Temos que VA leva a oscilação gerada pelo cilindro para o animal, enquanto VR leva ar externo para o cilindro. Essa válvula funciona de maneira que, quando VA está aberto, VR está fechado, e vice-versa.

A ventilação padrão também pode ser interrompida para a aplicação de perturbações para identificar propriedades mecânicas do sistema respiratório. Nesse caso, VA fica aberta enquanto VR e VE permanecem fechadas. Também podemos aplicar uma PEEP conectando

um selo d'água na saída de VE. A utilização de PEEP é bastante usual durante a ventilação mecânica (BATES et al., 1997).

Para a aquisição dos sinais de pressão no cilindro e na traqueia do animal transdutores de pressão piezoresistivos são utilizados. Os sinais são amplificados, filtrados com um filtro anti-aliasing e levados a um conversor analógico-digital (ADC) de 12 bits, que direciona os dados a um microcomputador para serem processados (SCHUESSLER; BATES, 1995).

2.4.1.1 Versão Atual x Versão Antiga do Equipamento Comercial para Realização da FOT pelo Método Convencional

Temos a disposição dois modelos do equipamento comercial para realização da FOT pelo método convencional, a versão antiga (*flexiVent-flexiVent v.5.X*, SCIREQ, Canadá), representado na Figura 2.12 e a versão atual (*flexiVent-flexiWare v.7.X*, SCIREQ, Canadá), representada na Figura 2.13.

Figura 2.12: Diagrama da versão antiga do equipamento comercial para realização da FOT pelo método convencional (MORIYA, 2003).

Figura 2.13: Diagrama da versão atual do equipamento comercial para realização da FOT pelo método convencional, adaptado de Moriya, 2003.

Dentre as principais diferenças notadas entre as duas versões, temos a posição da conexão para a cânula, que é paralela ao cilindro na versão antiga e perpendicular na versão nova. Além disso, na versão atual, todo o sistema de válvulas e conexões até a conexão para a cânula não é visível, diferentemente do que ocorre na versão antiga, como podemos notar nas Figuras 2.12 e 2.13.

Diferentemente do modelo antigo, onde as duas entradas (fluxo expiratório e válvula inspiratória) estão posicionadas acima da válvula de expiração e de inspiração, respectivamente, na versão nova, as duas entradas estão posicionadas na lateral do equipamento, como mostra as Figuras 2.12 e 2.13.

Outra importante diferença entre o modelo atual e o modelo antigo do equipamento comercial para a realização da FOT pelo método convencional é a maneira como é realizado o controle do movimento do pistão e a medida de seu deslocamento. Na versão antiga temos a utilização de um LVDT como descrito anteriormente. Já na versão atual temos que esse controle é realizado por um sistema óptico de controle de posição como mostrado na Figura 2.13.

Além de mudanças no hardware, o modelo atual também utiliza um software diferente (*flexiWare v.7.X*, SCIREQ, Canadá) do modelo antigo (*flexiVent v.5.X*, SCIREQ, Canadá). A principal diferença entre os softwares é a interface do usuário. A versão atual é muito mais

amigável e intuitiva, no entanto, ela também é menos aberta, com menos informações de dados brutos dificultando uma análise mais aprofundada.

Recentes estudos realizados por pesquisadores ligados à empresa desenvolvedora do equipamento indicam que os resultados experimentais obtidos por diferentes versões do equipamento, com a utilização de uma perturbação de 2,5 Hz, são consistentes, com uma diferença variando entre 3% e 5% (ROBICHAUD et al., 2014).

2.4.1.2 Calibração e Cálculo da impedância no Equipamento Comercial para realização da FOT Pelo Método Convencional

O processo de calibração do equipamento consiste basicamente em 2 etapas distintas: a calibração dos transdutores de pressão e a calibração com o intuito de caracterização do caminho pneumático.

A calibração dos transdutores de pressão é feita com o auxílio de um sistema composto de uma coluna de água acoplada a uma seringa. Primeiramente, conectamos o sistema de calibração ao transdutor e realizamos a aquisição do sinal a pressão ambiente, com os dois lados da coluna de água no mesmo nível. Em seguida, com o auxílio da seringa, realizamos um deslocamento da coluna de forma a gerar uma pressão de trinta centímetros de água que será adquirida pelo transdutor. Considerando que os transdutores apresentam um comportamento linear, a aquisição de dois pontos permite um ajuste linear da reta de calibração.

A calibração do tubo tem como objetivo compensar a impedância causada pela compressão do ar dentro do sistema e pela tubulação que leva a perturbação do movimento do pistão até o objeto de estudo. Primeiro, Schuessler e Bates (1995) modelaram o ventilador de pequenos animais fazendo uma analogia a um circuito elétrico, como mostrado na Figura 2.14:

Figura 2.14 - Análogo elétrico do equipamento comercial para a realização da FOT pelo método convencional (SCHUESSLER, BATES, 1995)

Nessa figura, temos que $Z_{fechado}$ é uma impedância que representa a compressibilidade do ar dentro do cilindro e do tubo, Z_{tubo} é a impedância do tubo que leva o fluxo de ar do cilindro até o objeto de estudo e Z_{carga} é a impedância do objeto de estudo.

O primeiro passo para a calibração do tubo é realizar a perturbação de interesse (no caso, a perturbação em banda larga do tipo PRM) e fechar a saída de ar do tubo completamente, de forma a evitar a passagem do fluxo de ar. Nesse caso, temos a situação “A”, cujo análogo é um circuito aberto. Então, para se calcular $Z_{fechado}$, temos:

$$Z_{fechado} = \frac{P_{cilindro}}{\dot{V}_0} \quad (2.106)$$

sendo $P_{cilindro}$ a pressão do cilindro medido por um transdutor de pressão e $\dot{V}_0$ a derivada do volume de ar deslocado pelo pistão (SCHUESSLER, BATES, 1995).

Para se medir Z_{tubo} realizamos a perturbação com o tubo completamente aberto à atmosfera, que representa a situação “B”, na qual temos uma combinação em paralelo de $Z_{fechado}$ e Z_{tubo} . Nesse caso, o equipamento irá nos fornecer a impedância do sistema aberto, ou seja, Z_{aberto} e a partir da associação em paralelo de $Z_{fechado}$ e Z_{tubo} e tendo medido Z_{aberto} , obtemos (SCHUESSLER, BATES, 1995):

$$Z_{tubo} = \frac{Z_{fechado} \cdot Z_{aberto}}{Z_{fechado} - Z_{aberto}} \quad (2.107)$$

Tendo as medidas de $Z_{fechado}$ e Z_{tubo} , conseguimos medir a impedância do objeto de estudo, denominado de Z_{carga} . Nesse caso, o sistema é retratado pela situação “C”, com uma associação em série de Z_{carga} e Z_{tubo} , em paralelo com $Z_{fechado}$. Uma vez que medimos a impedância do sistema com o equipamento, que chamaremos de Z_{medido} , temos (SCHUESSLER, BATES, 1995):

$$Z_{carga} = \frac{Z_{medido} \cdot Z_{fechado}}{Z_{fechado} - Z_{medido}} - Z_{tubo} \quad (2.108)$$

Vale lembrar que todo o processo de calibração proposto por Schuessler e Bates (1995), que visa a caracterização do caminho pneumático, depende que o circuito pneumático se comporte de forma linear.

2.4.2 Equipamento para Realização da FOT pelo Método do *Wavetube*

Para a realização da FOT pelo método do *wavetube*, utilizaremos um equipamento projetado e executado por Sly et al. (2003), uma vez que não existem equipamentos comerciais para realização do método do *wavetube*. Na Figura 2.15, temos o diagrama de blocos do equipamento para realização da FOT pelo método do *wavetube*.

Figura 2.15: Diagrama de blocos do equipamento para realização da FOT pelo método do *wavetube*, adaptado de Sly et al. (2003)

Nesse equipamento, os sinais perturbatórios nas frequências desejadas são gerados no gerador de áudio. O sinal é levado ao amplificador e depois encaminhado ao alto falante (BOZANICH et al., 2005). Vale ressaltar que, diferentemente do equipamento comercial para a realização da FOT, onde o mesmo sistema gera a oscilação forçada e a ventilação do animal, nesse equipamento, o alto falante realiza a FOT e o ventilador mecânico mantém o animal respirando. Válvulas manuais posicionadas entre o ventilador mecânico e o animal são utilizadas para a realização da troca entre ventilação e oscilação forçada.

Na saída do alto falante é colocado um tubo de 1 metro de comprimento e 0,116 centímetros de diâmetro. No início e no final do tubo são posicionados transdutores de pressão absolutos (ICS model 33NA002D, ICSensors, EUA) e, a partir desses sinais, poderemos fazer o cálculo da impedância respiratória do animal a partir da Equação 2.96). Tais sinais são filtrados por um filtro passa-baixa (Butterworth de quinta ordem, com frequência de corte de 25 Hz), amplificados e amostrados, com uma frequência de amostragem de 128 Hz, para análise computacional (SLY et al., 2003).

2.4.2.1 Calibração e cálculo da Impedância Através do Método do *Wavetube*

O protocolo para a calibração do equipamento para realização da FOT pelo método do *wavetube* também consiste em duas etapas, a calibração dos transdutores de pressão absolutos e a caracterização do circuito pneumático.

A calibração dos transdutores de pressão absolutos no equipamento para realização da FOT pelo método do *wavetube* é feita da mesma forma que no equipamento comercial para realização da FOT pelo método convencional, realizando-se um ajuste linear da reta de calibração a partir da medida de dois valores distintos de pressão. É importante ressaltar que no método do *wavetube*, os transdutores devem estar sincronizados para evitar diferenças de fase entre os sinais obtidos.

Para se descontar os efeitos do circuito pneumático, consideramos que qualquer impedância posicionada entre o transdutor de pressão que adquire o sinal P_2 e o objeto de estudo é um segmento de *wavetube* associado em série. A impedância e a admitância shunt desse segmento de *wavetube* pode ser calculado de acordo com as Equações 2.71 e 2.78 e, sua impedância característica e sua constante de transmissão, calculadas a partir da Equação 2.79 e 2.80 respectivamente. Chamaremos a impedância característica do segmento de *wavetube* de Z_{0_2} e sua constante de transmissão de γ_{0_2} . Além disso, sendo Z_{rs} a impedância medida a partir da Equação 2.96, desconsiderando o circuito pneumático e Z_2 o comprimento do segmento de *wavetube*, temos que a impedância respiratória com a correção dos efeitos do circuito pneumático, Z_{rs_2} , é dado por (THAMRIN, 2006):

$$Z_{rs_2} = Z_{0_2} \cdot \frac{Z_{0_2} \cdot \tanh(\gamma_{0_2} \cdot L_2) - Z_{rs}}{Z_{rs} \cdot \tanh(\gamma_{0_2} \cdot L_2) - Z_{0_2}} \quad (2.109)$$

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Nesse capítulo, descreveremos o protocolo para a realização da experimentação em pequenos animais, bem como os métodos computacionais utilizados, além dos testes estatísticos realizados.

3.1 EXPERIMENTOS COM ANIMAIS

Na aplicação da FOT pelo método convencional, utilizaremos um equipamento comercial descrito na Seção 2.4.1, bastante utilizado e reconhecido na literatura (LARCOMBE et al., 2013; LUNDBLAD et al., 2003; TOMIOKA; BATES; IRVIN, 2002), na sua versão atual (*flexiVent-flexiWare v.7.X*, SCIREQ, Canadá).

O equipamento comercial para realização da FOT pelo método convencional (CNV) mede a pressão utilizando-se de um transdutor de pressão e calcula o fluxo a partir da derivada discreta de uma medida do volume de ar inserido no objeto de estudo. Tal equipamento utiliza sinais perturbatórios do tipo PRM, descritos na seção 2.3.3.1.

Já para experimentos com método do *wavetube*, utilizaremos um equipamento desenvolvido pelo grupo de pesquisa do Prof. Zoltan Hantos da Universidade de Szeged (Sly et al, 2003), descrito na Seção 2.4.2 (WVT). Com os dados de pressão em diferentes pontos do tubo, medidos por transdutores de pressão gauge sincronizados, conseguimos medir a impedância de entrada do sistema respiratório do animal, como especificado na seção 2.3.2. Tal equipamento utiliza sinais perturbatórios do tipo NSND, descritos na seção 2.3.3.2.

Ambos foram utilizados no Instituto de Pesquisas Biomédicas (IPB) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS) em colaboração com o grupo de pesquisa do professor Paulo Márcio Condessa Pitrez.

Para a realização dos experimentos, foram utilizados 10 camundongos machos do tipo BALB/c de um mesmo lote e que não sofreram qualquer alteração (Naive), com autorização do Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da PUC-RS (protocolo 14/00431). Todos os animais foram anestesiados com uma solução de cetamina a 144 mg/kg e xylazina a 13,8 mg/kg pela via intraperitoneal. Para evitar que o animal respire espontaneamente utilizamos brometo de pancurônio a 1 mg/kg. Os animais foram ventilados mecanicamente a uma frequência de 150 respirações por minuto com volume de ar deslocado de 10 mL/kg e PEEP

de 3 cmH₂O, tanto no equipamento para realização da FOT pelo método do *wavetube*, quanto pelo método convencional.

Após a anestesia, realizamos a traqueostomização, canulação e a fixação da cânula na traqueia através de um nó com um fio algodão 3.0. No CNV, foi utilizada uma cânula de diâmetro interno 1,2 mm e comprimento 10 mm. Já no WVT, utilizou-se uma cânula de diâmetro interno 0,813 mm, e comprimento 10 mm (Sly et al, 2003). Uma vez canulado, o animal foi conectado ao equipamento.

Os equipamentos CNV e WVT utilizam cânulas de diâmetros internos diferentes, por isso, sempre que o animal foi transferido de equipamento, foi necessária a retirada da cânula antiga e colocação da cânula adequada ao equipamento para o qual a transferência iria ser realizada.

Os 10 animais Naive foram utilizados para a realização de experimentos no CNV e no WVT, no entanto, os animais Naive 1 e Naive 10 foram descartados. O primeiro devido a um possível vazamento no circuito pneumático do WVT, já o segundo devido a ausência de batimentos cardíacos no animal ao final do experimento. Para que não houvesse viés nas medidas, a ordem dos equipamentos utilizados foi randomizada, bem como a ordem dos animais utilizados, de forma que os animais Naive 2, Naive 3, Naive 4, Naive 6 e Naive 7 começaram os experimentos no WVT e depois foram transferidos para o CNV. Já os animais Naive 5, Naive 8 e Naive 9 começaram os experimentos no CNV e foram posteriormente transferidos para o WVT.

No CNV, primeiramente colocamos o equipamento em uma PEEP manual. Em seguida, foram realizadas duas manobras de recrutamento a uma PEEP de 12 cmH₂O por 10 segundos, com intervalo de 30 segundos entre elas. Após a manobra de recrutamento, os animais ficaram durante 1 minuto sob ventilação padrão, com a PEEP reduzida a 3 cmH₂O. Por último, realizamos as medições da impedância com a utilização de um sinal perturbatório de entrada do tipo PRM, o Prime-8, que consiste em dois sinais idênticos de 4 segundos contendo as frequências: 0,5 Hz, 0,75 Hz, 1,25 Hz, 1,75 Hz, 2,75 Hz, 3,25 Hz, 4,25 Hz, 4,75 Hz, 5,75 Hz, 7,25 Hz, 9,25 Hz, 10,25 Hz, 11,75 Hz, 14,75 Hz, 16,75 Hz, 18,25 Hz e 19,75 Hz totalizando 8 segundos. O intervalo entre o final de um sinal e o começo de outro foi de 15 segundos, com um total de 3 repetições, de forma que obtivemos 3 medida do Prime-8.

No WVT, todo o processo, da colocação do equipamento numa PEEP manual até a ventilação de 1 minuto sob uma PEEP de 3 cmH₂O, foi repetido de forma idêntica ao realizado no CNV. Por último, realizamos as medições da impedância com a utilização de um sinal perturbatório de entrada, contendo as frequências: 4 Hz, 6 Hz, 10 Hz, 14 Hz, 18 Hz, 22 Hz, 26 Hz, 34 Hz e 38 Hz. Para a realização de uma medida, o equipamento aplica o sinal perturbatório duas vezes. A medição foi efetuada 3 vezes, com intervalo de 15 segundos entre cada realização.

3.2 MÉTODOS COMPUTACIONAIS PARA CÁLCULO DA IMPEDÂNCIA AJUSTE AO MODELO DE FASE CONSTANTE

Nessa seção, descreveremos os algoritmos utilizados para a realização do cálculo da impedância a partir dos dados obtidos experimentalmente. Também explicitaremos técnicas utilizadas para ajuste dos valores da impedância ao modelo de fase constante.

3.2.1 Cálculo da Impedância

Nessa seção discorreremos sobre a forma como a impedância é calculada a partir dos sinais de pressão e fluxo no CNV e de pressão em diferentes pontos do *wavetube* no WVT.

3.2.1.1 Método Convencional

Uma vez realizada a calibração e com o animal já conectado ao equipamento, iniciamos os experimentos. Após a aplicação do sinal perturbatório do tipo PRM, temos um sinal de pressão, adquirido pelo transdutor de pressão gauge na entrada do objeto de estudo e o volume total de ar deslocado medido através do deslocamento do pistão.

Para o cálculo do fluxo de ar a partir do sinal de volume, o software próprio do CNV efetua a derivada discreta do volume em relação ao tempo obtendo o sinal de fluxo na entrada do objeto de estudo para o cálculo da impedância (Z_{medido}) a partir da sua definição, mostrada na Equação 2.1. Tal cálculo é realizado a partir da estimativa da densidade espectral de potência do sinal de pressão e da estimativa da densidade espectral de potência cruzada de fluxo e de pressão, a partir do método de Welch, descrito na Seção 2.3.3.1. Com isso, conseguimos estimar a impedância para cada uma das frequências que compõem a perturbação em banda larga do tipo PRM. Uma vez calculado Z_{medido} tendo Z_{tubo} e $Z_{fechado}$, calculados no processo de calibração, conseguimos determinar a impedância do objeto de estudo.

Vale lembrar que todos os cálculos supracitados são realizados pelo software do equipamento comercial para a realização da FOT pelo método convencional. O equipamento nos fornece uma planilha com duas abas, a primeira com os dados de pressão e volume medidos pelo equipamento e a segunda com os dados das partes real e imaginária da impedância já calculada e com a correção da calibração do circuito pneumático para cada frequência.

3.2.1.2 Método do *Wavetube*

Uma vez realizada a calibração e com o animal já conectado ao equipamento, iniciamos os experimentos. Após a aplicação do sinal perturbatório do tipo NSND, temos um sinal de pressão adquirido pelo transdutor de pressão gauge na saída da caixa de som e um sinal de pressão adquirido pelo transdutor de pressão gauge na entrada do objeto de estudo. Esses dados são amplificados, filtrados, amostrados e salvos em um microcomputador.

O cálculo da impedância pelo método do *wavetube*, descrito na Seção 2.3.2 mostra que precisamos realizar o cálculo da razão entre pressão no final e no início do *wavetube*. Para isso estimamos a densidade espectral de potência da pressão de saída e a densidade espectral de potência cruzada entre os sinais de entrada e saída, utilizando o método de Welch, descrito na Seção 2.3.1.1. Tendo esse valor para cada uma das frequências de perturbação e fazendo o cálculo teórico da impedância do tubo e de sua admitância shunt, como descrito na Seção 2.3.2.1, podemos calcular a impedância do sistema respiratório do objeto de estudo partir da Equação 2.108.

Todos os cálculos, desde o cálculo teórico da impedância do tubo e de sua admitância shunt até o cálculo da impedância do objeto de estudo, calculado a partir da Equação 2.96 e com a correção da calibração a partir da Equação 2.108, são realizados por um software próprio que acompanha o equipamento.

3.2.2 Ajuste ao Modelo de Fase Constante

Uma vez calculada a impedância, o passo seguinte é o ajuste da curva ao modelo de fase constante para determinação dos parâmetros para a caracterização do sistema respiratório, descritos na seção 2.2.3.

Tanto o software do WVT, quanto do CNV realizam um ajuste da curva de impedância ao CPM, fornecendo, em seus respectivos arquivos de saída, os valores dos parâmetros obtidos.

No entanto, como descrito na Seção 3.1, o CNV e o WVT utilizam sinais de excitação diferentes sendo que o CNV vai de 0,5 a 19,75 Hz enquanto o WVT vai de 4 a 38 Hz. O viés causado por essa diferença pode ser minimizado uma vez que ambos os equipamentos também disponibilizam os valores de impedância medidos pelo equipamento. Considerando os valores medidos de impedância nas frequências 4,25 Hz, 4,75 Hz, 5,75 Hz, 7,25 Hz, 9,25 Hz, 10,25 Hz, 11,75 Hz, 14,75 Hz, 16,75 Hz e 18,25 Hz no CNV e nas frequências 4 Hz, 6 Hz, 10 Hz, 14 Hz e 18 Hz no WVT, realizamos um ajuste dos dados ao CPM.

Dessa forma, foi utilizado um algoritmo não linear de busca de gradientes, ou seja, que calcula os parâmetros que minimizam localmente uma função escalar multivariável a partir de um conjunto inicial de estimações em um ambiente de programação matemática (MatLab, The Mathworks, EUA), a partir da função “*fminsearch*”.

Sendo $Z_d(f_i)$ a impedância medida em uma frequência f_i e $Z_m(f_i)$ a impedância calculada a partir dos parâmetros estimados do modelo de fase constante em cada frequência f_i e considerando um total de n frequências, podemos fazer o ajuste dos dados ao CPM a partir de um critério relativo de ajuste na qual função escalar multivariável a ser minimizada é (THAMRIN et al., 2004):

$$\Phi(\theta) = \left[\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{|Z_d(f_i) - Z_m(f_i)|^2}{|Z_d(f_i)|^2} \right]^{\frac{1}{2}} \quad (3.1)$$

Tal função possui uma ponderação de acordo com o valor absoluto da impedância medida. Como o módulo da impedância é inversamente proporcional à frequência, como mostrado na Figura 2.1, temos que a utilização de tal critério tende a fazer com que frequências baixas, que em geral são menos precisas, tenham menor impacto na estimação global dos parâmetros. O critério relativo foi adotado uma vez que, de acordo com Thamrin et al. (2004) o equipamento WVT utiliza-se do mesmo para fazer a estimação dos parâmetros do CPM.

Por último, vale ressaltar que são utilizadas unidades diferentes para a impedância em cada equipamento. Enquanto o CNV utiliza $\frac{cmH_2O \cdot s}{mL}$, o WVT utiliza $\frac{cmH_2O \cdot s}{L}$. Uma vez que

padronizaremos a unidade da impedância em $\frac{cmH_2O \cdot s}{mL}$, tanto os valores da impedância, quanto dos parâmetros do modelo de fase constante obtidos pelo WVT serão divididos por um fator 10^3 .

3.3 MÉTODOS DE COMPARAÇÕES E ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Uma vez medidas as impedâncias e calculados os parâmetros do CPM, realizaremos testes estatísticos para comparar os resultados obtidos por cada equipamento. Primeiramente separaremos os dados em dois blocos: o primeiro são os parâmetros que os softwares próprios dos equipamentos nos fornecem, nomeado como “Ajuste CPM Equipamento”.

Já o segundo bloco de dados, nomeado como “Ajuste CPM 4-18 Hz Relativo” consiste em parâmetros obtidos a partir de valores de frequência onde os sinais do CNV e do WVT interseccionavam. A partir da seleção dos dados foi realizado um ajuste ao CPM pelo critério relativo, como descrito na Seção 3.2.2.

Em seguida, investigamos se a ordem dos equipamentos utilizados influencia nos resultados obtidos, dessa forma, comparamos os resultados obtidos pelos animais Naive 2, Naive 3, Naive 4, Naive 6 e Naive 7 com os resultados dos animais Naive 5, Naive 8 e Naive 9.

Por último efetuaremos uma avaliação da sensibilidade dos parâmetros estimados do modelo de fase constante através do cálculo dos coeficientes de sensibilidade e do erro máximo de cada parâmetro em cada experimento como descrito na Seção 2.2.1.1.

Uma vez que a inertância é relacionada ao volume de ar nas vias aéreas dos animais e que estamos trabalhando com camundongos, animais de dimensões bastante reduzidas, os valores de inertância são demasiado baixos e consequentemente bastante imprecisos, principalmente na faixa de baixas frequências que estamos trabalhando. Dessa forma, em todos os casos, desconsideramos a inertância na avaliação do CPM.

Em todos os casos, a manipulação de dados foi realizado em um ambiente de programação matemática (MatLab, The Mathworks, EUA) a partir de planilhas de dados brutos fornecidos pelos softwares próprios do WVT e do CNV, bem como todos os gráficos apresentados e o cálculo de médias e desvios padrões. Os testes estatísticos comparativos entre os parâmetros

do CPM em cada equipamento e entre as diferentes ordens de entrada foram feitos com o auxílio de um software de análise estatística (GraphPad Prism, GraphPad software Inc., EUA). Já os cálculos das análises de sensibilidade foram todos realizados por códigos próprios, desenvolvidos durante o mestrado, em um ambiente de programação matemática (MatLab, The Mathworks, EUA).

3.3.1 Comparação Parâmetros do Modelo de Fase Constante

Para apresentar os resultados obtidos, para cada parâmetro do CPM para cada tipo de ajuste mostramos um gráfico comparativo com os valores da média e do desvio padrão tanto para o CNV quanto para o WVT e uma curva de Bland-Altman com um intervalo de confiança de 95%, que corresponde à 2 desvios padrão.

O primeiro passo na avaliação dos dados obtidos é checar se eles seguem uma distribuição Gaussiana. Para isso, efetuamos um teste de normalidade de D'Agostino-Pearson em todos os conjuntos de dados.

Uma vez que experimentos no CNV e no WVT foram realizados em igual quantidade e no mesmo animal, temos dados pareados. Dessa forma, caso a distribuição seja normal, realizamos um teste t pareado para avaliar se existe ou não diferença entre os dados. No caso dos dados não passarem do teste de normalidade, efetuamos o teste não paramétrico de Wilcoxon.

Ambos os testes fornecem um valor p entre 0 e 1. Tal variável é uma ferramenta para se medir a significância da diferença entre as médias. Dessa forma, para valores baixos de p (menores do que 5%) podemos considerar que os dados são diferentes. No entanto, valores maiores não indicam que os dados são iguais, apenas que não são diferentes.

Em seguida, realizaremos o cálculo do coeficiente de correlação de Pearson caso tenhamos uma distribuição normal, ou o cálculo do coeficiente de correlação de Spearman no caso de distribuições não normais. Primeiramente devemos analisar o valor da probabilidade da correlação ser aleatória, medida através da variável p_{corr} . Se p_{corr} for alto (maior do que 5%), o valor da correlação é estatisticamente não significativo e podemos concluir que não existe qualquer relação entre o conjunto de dados.

Já para casos em que p_{corr} é baixo, ou seja, o valor da correlação é estatisticamente significativo, podemos avaliar o valor do coeficiente de correlação, R . Define-se por convenção que para valores de r entre 0.8 e 1 temos uma correlação alta, entre 0.5 e 0.8 uma correlação moderada e para valores mais baixos que 0.5 não há correlação. Mais do que R em si, a variável de maior interesse é R^2 , ou, R square. Qualitativamente, podemos dizer que um conjunto de dados explica $100 \cdot (R^2)\%$ o outro conjunto de dados.

3.3.2 Comparação Ordem de Entrada

Com o intuito de avaliar o impacto da ordem de utilização dos equipamentos nos parâmetros obtidos, comparamos os parâmetros obtidos pelos animais Naive 2, Naive 3, Naive 4, Naive 6 e Naive 7, que começaram no WVT e depois foram para o CNV com os resultados dos animais Naive 5, Naive 8 e Naive 9 que começaram no CNV e depois foram para o WVT.

Da mesma forma como feito na Seção 3.3.1, primeiro efetuamos um teste de normalidade de D'Agostino-Pearson em todos os conjuntos de dados. Como não existe pareamento, uma vez que os processos comparados não são submetidos em um mesmo animal, efetuamos o teste t não pareado. Da mesma forma, esse teste nos fornecerá um valor entre 0 e 1. No caso desse valor ser baixo (menor do que 5%), pode-se concluir que os conjuntos de dados são diferentes. Caso contrário, inferimos que não há diferença significativa nos resultados.

Os dados serão apresentados em 3 figuras, uma para cada parâmetro do CPM, com 4 gráficos de barras em cada figura, para diferentes equipamentos e diferentes ajustes ao CPM.

3.3.3 Análise de Sensibilidade dos Parâmetros do Modelo de Fase Constante

Após a comparação entre os parâmetros do CPM e da avaliação da influência da ordem de entrada dos equipamentos, realizamos estudos de sensibilidade dos parâmetros do CPM. A ideia geral por trás desse tipo de análise estatística é conseguir avaliar os valores e variações dos parâmetros de uma forma global dentro do CPM, para se comparar o comportamento de cada parâmetro obtido pelo ajuste do CPM na impedância global tanto no CNV e no WVT.

Tal análise será feita em dois níveis: a avaliação da sensibilidade ponderada e o cálculo do erro máximo, ambos descritos na seção 2.2.1.1.

Na avaliação da sensibilidade ponderada, calcularemos a contribuição de cada parâmetro do CPM no valor global da impedância para cada valor de frequência, tanto no CNV quanto no WVT. Já no cálculo do erro máximo iremos calcular o quanto cada parâmetro do CPM pode variar isoladamente para que o valor da impedância se mantenha dentro de uma zona de confiança de 95%.

3.3.3.1 Sensibilidade Ponderada

Na avaliação da sensibilidade ponderada, efetuaremos o cálculo da função descrita na Equação 2.17 para cada parâmetro do CPM (resistência, viscosidade e elasticidade). No caso da avaliação da sensibilidade ponderada nos parâmetros obtidos através da utilização dos softwares próprios dos equipamentos, faremos tal avaliação em diferentes bandas de frequência: 0,5 a 19,75 Hz para o CNV e 4 a 38 Hz para o WVT. Já para o ajuste ao CPM pelo critério relativo de 4 a 18 Hz, temos a mesma banda de frequência para comparação tanto no CNV quanto no WVT.

Apresentaremos os resultados em dois gráficos, um para o ajuste do equipamento e outro para o ajuste relativo de 4 a 18 Hz. Em ambos os casos apresentaremos uma curva para o valor da sensibilidade ponderada em função da frequência para cada parâmetro de cada equipamento. Quanto maior o valor da sensibilidade ponderada, maior a influência do parâmetro no valor global da impedância a partir do CPM. Dessa forma, mesmo que tenhamos valores estatisticamente diferentes dos parâmetros, podemos analisar se qualitativamente os parâmetros se comportam de maneira semelhante no CPM nos dois equipamentos.

3.3.3.2 Erro Máximo

O cálculo do erro máximo foi descrito na seção 2.2.1.1 pelas Equações de 2.18 a 2.42. No CPM, desconsiderando a inércia, temos que a impedância é completamente caracterizada por 3 parâmetros, a resistência, a viscosidade e a elasticidade, e sua variação pode ser consequência da variação de todos os parâmetros simultaneamente, da variação de apenas dois deles ou da variação de um único parâmetro.

O cálculo do erro máximo visa avaliar o quanto cada um dos parâmetros pode variar de forma isolada para que a variação global da impedância se mantenha dentro de um intervalo de confiança de 95%. Como descrito na Seção 2.2.1.1 o cálculo do erro máximo envolve a

determinação de um elipsoide cuja dimensão é dada pelo número de parâmetros do modelo. O cálculo do erro máximo nada mais é do que a determinação do tamanho do elipsoide, ou seja, de quão grande é a zona de confiança. Dessa forma, conseguimos avaliar o quão precisa é a determinação de cada parâmetro no modelo de fase constante.

4 RESULTADOS

Nesse capítulo, apresentamos os resultados obtidos pelos experimentos descritos no capítulo 3, bem como os testes comparativos que efetuamos.

4.1 COMPARAÇÃO PARÂMETROS DO MODELO DE FASE CONSTANTE

Primeiramente mostramos uma figura contendo um gráfico de barras com o valor da média e do desvio padrão do parâmetro do CPM que estamos avaliando, para cada um dos equipamentos utilizados, com a coluna da esquerda sendo o valor do CNV (CNV) e a coluna da direita o valor do WVT (WVT), e um gráfico de Bland-Altman comparando os resultados.

Em seguida temos uma tabela com os resultados do teste t pareado e do teste de correlação de Pearson, no caso de uma distribuição normal ou do teste de Wilcoxon e do teste de correlação de Spearman caso contrário.

4.1.1 Ajuste CPM Equipamento

Nessa seção apresentamos os resultados da comparação entre os parâmetros do CPM obtidos pelos softwares próprios dos equipamentos, tanto para o CNV quanto para o WVT.

4.1.1.1 Resistência (R)

Na avaliação da resistência para o ajuste do equipamento, obtivemos os seguintes gráficos dos valores dos parâmetros e seus respectivos desvios padrões e a seguinte curva de Bland-Altman.

Figura 4.1 - Comparação resistência para ajuste do equipamento

O teste de normalidade de D'Agostino-Pearson acusou que, tanto para o CNV quanto para o WVT, os dados obedecem a uma distribuição normal, de forma que utilizaremos o teste t pareado e o teste de correlação de Pearson.

Tabela 4.1 – Testes estatísticos resistência para ajuste do equipamento

	Teste t pareado		Teste de Correlação de Pearson		
	p	Conclusão	p	R^2	Conclusão
Resistência (R)	< 0,0001	Diferentes	0,1342	0,0990	Estatisticamente não significativa

A aplicação do teste t pareado nos forneceu um valor de probabilidade menor do que 5%, ou seja, existe diferença estatisticamente significativa entre os dados. A avaliação da correlação nos deu uma probabilidade alta, maior do que 5%, o que nos indica uma alta probabilidade de que a correlação ocorreu ao acaso. Dessa forma, o valor da correlação não é estatisticamente significativa.

4.1.1.2 Viscância (G)

Na avaliação da viscância para o ajuste do equipamento, obtivemos os seguintes gráficos dos valores dos parâmetros e seus respectivos desvios padrões e a seguinte curva de Bland-Altman.

Figura 4.2 - Comparação viscância para ajuste do equipamento

O teste de normalidade de D'Agostino-Pearson acusou que, tanto para o CNV quanto para o WVT, os dados obedecem a uma distribuição normal, de forma que utilizaremos o teste t pareado e o teste de correlação de Pearson.

Tabela 4.2 - Testes estatísticos viscância para ajuste do equipamento

	Teste t pareado		Teste de Correlação de Pearson		
	p	Conclusão	p	R^2	Conclusão
Viscância (G)	< 0,0001	Diferentes	0,6748	0,0082	Estatisticamente não significativa

A aplicação do teste t pareado nos forneceu um valor de probabilidade menor do que 5%, ou seja, existe diferença estatisticamente significativa entre os dados. A avaliação da correlação nos deu uma probabilidade alta, maior do que 5%, o que nos indica uma alta probabilidade de que a correlação ocorreu ao acaso. Dessa forma, o valor da correlação não é estatisticamente significativa.

4.1.1.3 Elastância (H)

Na avaliação da elastância para o ajuste do equipamento, obtivemos os seguintes gráficos dos valores dos parâmetros e seus respectivos desvios padrões e a seguinte curva de Bland-Altman.

Figura 4.3 - Comparação elastância para ajuste do equipamento

O teste de normalidade de D'Agostino-Pearson acusou que, tanto para o CNV quanto para o WVT, os dados obedecem a uma distribuição normal, de forma que utilizaremos o teste t pareado e o teste de correlação de Pearson.

Tabela 4.3- Testes estatísticos elastância para ajuste do equipamento

	Teste t pareado		Teste de Correlação de Pearson		
	p	Conclusão	p	R^2	Conclusão
Elastância (H)	0,0002	Diferentes	0,8321	0,0021	Estatisticamente não significativa

A aplicação do teste t pareado nos forneceu um valor de probabilidade menor do que 5%, ou seja, existe diferença estatisticamente significativa entre os dados. A avaliação da correlação nos deu uma probabilidade alta, maior do que 5%, o que nos indica uma alta probabilidade de que a correlação ocorreu ao acaso. Dessa forma, o valor da correlação não é estatisticamente significativa.

4.1.2 Ajuste CPM 4-18 Hz Relativo

Nessa seção apresentamos os resultados da comparação entre os parâmetros do CPM obtidos ajuste na faixa de frequência de 4 a 18 Hz utilizando um critério relativo, tanto para o CNV quanto para o WVT.

4.1.2.1 Resistência (R)

Na avaliação da resistência para o ajuste de 4 a 18 Hz pelo critério relativo, obtivemos os seguintes gráficos dos valores dos parâmetros e seus respectivos desvios padrões e a seguinte curva de Bland-Altman.

Figura 4.4 - Comparação resistência para ajuste relativo de 4 à 18 Hz

O teste de normalidade de D'Agostino-Pearson acusou que, tanto para o CNV quanto para o WVT, os dados obedecem uma distribuição normal, de forma que utilizaremos o teste t pareado e o teste de correlação de Pearson.

Tabela 4.4 - Testes estatísticos resistência para ajuste 4 a 18 Hz pelo critério relativo

	Teste t pareado		Teste de Correlação de Pearson		
	p	Conclusão	p	R^2	Conclusão
Resistência (R)	< 0,0001	Diferentes	0,4766	0,0233	Estatisticamente não significativa

A aplicação do teste t pareado nos forneceu um valor de probabilidade menor do que 5%, ou seja, existe diferença estatisticamente significativa entre os dados. A avaliação da correlação nos deu uma probabilidade alta, maior do que 5%, o que nos indica uma alta probabilidade de que a correlação ocorreu ao acaso. Dessa forma, o valor da correlação não é estatisticamente significativa.

4.1.2.2 Viscância (G)

Na avaliação da viscância para o ajuste de 4 a 18 Hz pelo critério relativo, obtivemos os seguintes gráficos dos valores dos parâmetros e seus respectivos desvios padrões e a seguinte curva de Bland-Altman.

Figura 4.5 - Comparação viscância para ajuste relativo de 4 à 18 Hz

O teste de normalidade de D'Agostino-Pearson acusou que, tanto para o CNV quanto para o WVT, os dados obedecem a uma distribuição normal, de forma que utilizaremos o teste t pareado e o teste de correlação de Pearson.

Tabela 4.5 - Testes estatísticos viscância para ajuste 4 a 18 Hz pelo critério relativo

	Teste t pareado		Teste de Correlação de Pearson		
	p	Conclusão	p	R^2	Conclusão
Viscância (G)	< 0,0001	Diferentes	0,0003	0,4537	Correlação moderada

A aplicação do teste t pareado nos forneceu um valor de probabilidade menor do que 5%, ou seja, existe diferença estatisticamente significativa entre os dados. A avaliação da correlação nos deu uma probabilidade baixa (menor do que 5%), indicando que o valor da correlação é estatisticamente significativo. O valor do quadrado do coeficiente de correlação ($R^2 = 0,4537$) indica uma correlação moderada, ou seja, a viscância obtida pelo WVT explica 45% da viscância obtida pelo CNV.

4.1.2.3 Elastância (H)

Na avaliação da elastância para o ajuste de 4 a 18 Hz pelo critério relativo, obtivemos os seguintes gráficos dos valores dos parâmetros e seus respectivos desvios padrões e a seguinte curva de Bland-Altman.

Figura 4.6 - Comparação elastância para ajuste relativo de 4 à 18 Hz

O teste de normalidade de D'Agostino-Pearson acusou que, tanto para o CNV quanto para o WVT, os dados obedecem a uma distribuição normal, de forma que utilizaremos o teste t pareado e o teste de correlação de Pearson.

Tabela 4.6 - Testes estatísticos elastância para ajuste 4 a 18 Hz pelo critério relativo

	Teste t pareado		Teste de Correlação de Pearson		
	p	Conclusão	p	R^2	Conclusão
Elastância (H)	< 0,0001	Diferentes	0,0004	0,4393	Correlação moderada

A aplicação do teste t pareado nos forneceu um valor de probabilidade menor do que 5%, ou seja, existe diferença estatisticamente significativa entre os dados. A avaliação da correlação nos deu uma probabilidade baixa (menor do que 5%), indicando que o valor da correlação é estatisticamente significativa. O valor do quadrado do coeficiente de correlação ($R^2 = 0,4393$) indica uma correlação moderada, ou seja, a viscosidade obtida pelo WVT explica 44% da elastância obtida pelo CNV.

4.2 COMPARAÇÃO ORDEM DE ENTRADA

Apresentamos 3 figuras com 4 gráficos cada. Cada figura corresponde a um parâmetro do CPM (resistência, viscosidade e elastância). O gráfico superior a esquerda é uma comparação entre entradas para o CNV no ajuste do software próprio do equipamento, o gráfico inferior a esquerda é uma comparação entre entradas para o CNV no para o ajuste de 4 a 18 Hz pelo critério relativo, o gráfico superior a direita é uma comparação entre entradas para o WVT no ajuste do software próprio do equipamento e o gráfico inferior a direita é uma comparação entre entradas para o WVT no para o ajuste de 4 a 18 Hz pelo critério relativo.

Em cada gráfico, a coluna da esquerda representa a entrada, primeiro no CNV depois no WVT (CNV-WVT) e a coluna da direita representa a entrada, primeiro no WVT e depois no CNV (WVT-CNV).

Após a realização do teste de normalidade de D'Agostino-Pearson, aplicamos um teste t não pareado caso se observem distribuições normais no conjunto de dados ou um teste de Mann-Whitney caso contrário.

4.2.1 Resistência (R)

Nessa seção realizaremos a comparação da resistência em ambos os equipamentos para diferentes ordens de entrada.

Figura 4.7 – Comparação resistência entrada de equipamentos

O teste de normalidade de D'Agostino-Pearson acusou que todos os conjuntos de dados obedecem a uma distribuição normal, de forma que utilizaremos o teste t não pareado.

Tabela 4.7 - Testes estatísticos resistência entrada de equipamentos

Resistência (R)	Teste t não pareado	
	<i>p</i>	Conclusão
CNV - Ajuste CPM Equipamento	0,8754	Não diferentes
WVT - Ajuste CPM Equipamento	0,5748	Não diferentes
CNV - Ajuste CPM 4-18 Hz Relativo	0,8156	Não diferentes
WVT - Ajuste CPM 4-18 Hz Relativo	0,4932	Não diferentes

A aplicação do teste t não pareado nos deu valores de probabilidade altos (maiores do que 5%), ou seja, para ambos os equipamentos, tanto para o ajuste do software próprio quanto para o ajuste relativo de 4 a 18 Hz, não existe diferença estatisticamente significante entre CNV-WVT e WVT-CNV.

4.2.2 Viscância (G)

Nessa seção realizaremos a comparação da viscosidade em ambos os equipamentos para diferentes ordens de entrada.

Figura 4.8 - Comparação viscosidade entrada de equipamentos

O teste de normalidade de D'Agostino-Pearson acusou que todos os conjuntos de dados obedecem a uma distribuição normal, de forma que utilizaremos o teste t não pareado.

Tabela 4.8 - Testes estatísticos viscosidade entrada de equipamentos

Viscosidade (G)	Teste t não pareado	
	<i>p</i>	Conclusão
CNV - Ajuste CPM Equipamento	0,9649	Não diferentes
WVT - Ajuste CPM Equipamento	0,2970	Não diferentes
CNV - Ajuste CPM 4-18 Hz Relativo	0,9150	Não diferentes
WVT - Ajuste CPM 4-18 Hz Relativo	0,0826	Não diferentes

A aplicação do teste t não pareado nos deu valores de probabilidade altos (maiores do que 5%), ou seja, para ambos os equipamentos, tanto para o ajuste do software próprio quanto

para o ajuste relativo de 4 a 18 Hz, não existe diferença estatisticamente significativa entre CNV-WVT e WVT-CNV.

4.2.3 Elastância (H)

Nessa seção realizaremos a comparação da elastância em ambos os equipamentos para diferentes ordens de entrada.

Figura 4.9 - Comparação elastância entrada de equipamentos

O teste de normalidade de D'Agostino-Pearson acusou que todos os conjuntos de dados obedecem a uma distribuição normal, de forma que utilizaremos o teste t não pareado.

Tabela 4.9 - Testes estatísticos elastância entrada de equipamentos

Elastância (E)	Teste t não pareado	
	<i>p</i>	Conclusão
CNV - Ajuste CPM Equipamento	0,6481	Não diferentes
WVT - Ajuste CPM Equipamento	0,9238	Não diferentes
CNV - Ajuste CPM 4-18 Hz Relativo	0,6656	Não diferentes
WVT - Ajuste CPM 4-18 Hz Relativo	0,0085	Diferentes

A aplicação do teste t não pareado nos deu valores de probabilidade altos (maiores do que 5%) para ambos os equipamentos no ajuste do software próprio. Isso nos mostra que não existe diferença estatisticamente significativa entre CNV-WVT e WVT-CNV para essas condições. Já para o ajuste relativo de 4 a 18 Hz, no equipamento CNV não existe diferença estatisticamente significativa entre CNV-WVT e WVT-CNV, no entanto, no equipamento WVT o valor da probabilidade menor do que 5% nos indica que existe uma diferença estatisticamente significativa.

4.3 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DOS PARÂMETROS DO MODELO DE FASE CONSTANTE

Nessa seção fazemos a comparação da sensibilidade ponderada e do erro máximo do CNV e do WVT.

4.3.1 Sensibilidade Ponderada

Os dados estão divididos por parâmetro e por equipamento, de forma que circunferências correspondem à resistência, triângulos à viscosidade e quadrados à elasticidade. Já em relação aos equipamentos os pontos não preenchidos com linhas pontilhadas correspondem ao CNV e os pontos preenchidos com linhas cheias correspondem ao WVT.

4.3.1.1 Ajuste CPM Equipamento

Avaliamos a sensibilidade ponderada para o ajuste realizado por softwares próprios que acompanham o equipamento, na banda de frequências completa de ambos os equipamentos.

Figura 4.10- Sensibilidade ponderada ajuste equipamento

Na Figura 4.10 vemos que CNV e WVT apresentam curvas semelhantes. O impacto da resistência aumenta com a frequência para ambos os equipamentos, enquanto o impacto da elastância diminui, para ambos os equipamentos. No CNV vemos a viscosidade com um comportamento assintótico crescente, positivo. Já no WVT a viscosidade aumenta seu impacto em baixas frequências até atingir um ponto máximo, quando começa a decair.

4.3.1.2 Ajuste CPM 4-18 Hz Relativo

Avaliamos a sensibilidade ponderada para o ajuste realizado pelo critério relativo de ajuste na banda de frequência de 4 a 18 Hz para ambos os equipamentos.

Figura 4.11- Sensibilidade ponderada ajuste relativo 4-18 Hz

Na Figura 4.11 vemos que a resistência e a elastância, no CNV e no WVT, apresentam a mesma tendência: o impacto da resistência aumenta e o da elastância diminui a medida que aumentamos a frequência. No entanto, observa-se que as curvas apresentam inclinações diferentes e que os dados do WVT são deslocados para cima. Tanto no CNV quanto no WVT vemos que a viscosidade aumenta seu impacto a medida que aumentamos a frequência.

4.3.1 Erro Máximo

Por último, apresentamos os valores de erro máximo de cada parâmetro em cada situação de ajuste ao CPM, comparando resultados dos mesmos animais em diferentes equipamentos. Apresentamos um conjunto de 6 gráficos, primeiro 3 gráficos dos parâmetros do CPM quando o ajuste é realizado pelo equipamento e, em seguida, 3 gráficos dos parâmetros do CPM quando o ajuste é realizado pelo critério relativo de 4 a 18 Hz. Os gráficos foram apresentados

com um conjunto de 8 pares de colunas, cada par (CNV/WVT) representando um animal utilizado no experimento.

Em seguida apresentamos, como exemplos, os elipsoides gerados através do cálculo do erro máximo de uma execução do experimento em um determinado animal, tanto pelo CNV quanto pelo WVT (segundas execuções no Naive 4). Na primeira figura, temos 3 gráficos bidimensionais comparando o erro máximo da viscância e resistência, elastância e resistência, e viscância e elastância, de maneira análoga à apresentada na figura 2.5. Já na segunda figura, temos uma visão tridimensional do elipsoide.

Por último, tanto para o ajuste do equipamento quanto para o ajuste pelo critério relativo de 4 a 18 Hz apresentaremos uma tabela com os volumes dos elipsoides para todas as realizações dos experimentos em todos os animais, tanto no CNV quanto no WVT.

4.3.2.1 Ajuste CPM Equipamento

Para a resistência, obtivemos:

Figura 4.12- Erro máximo resistência ajuste equipamento

O erro máximo da resistência para um ajuste do equipamento é sistematicamente maior no CNV do que no WVT, observando-se essa tendência nos 8 animais.

Para a viscância, obtivemos:

Figura 4.13- Erro máximo viscância ajuste equipamento

Da mesma forma, a Figura 4.13 nos mostra que o erro máximo da viscância para um ajuste do equipamento é sistematicamente maior no CNV do que no WVT, observando-se essa tendência nos 8 animais

Por último para a elastância, obtivemos:

Figura 4.14- Erro máximo elastância ajuste equipamento

Nesse caso, vemos que o erro máximo do WVT tende a ser maior que no CNV, com exceção dos animais 5 e 7. No entanto, mesmo nesses casos a diferença de erro máximo não é muito grande em comparação àquelas apresentadas na resistência e na viscosidade.

Para a segunda medida no animal Naive 4, obtivemos os seguintes elipsoides, para o ajuste do equipamento:

Figura 4.15- Representação bidimensional dos elipsoides para uma região de confiança de 95% no CNV e no WVT

Figura 4.16- Representação tridimensional dos elipsoides para uma região de confiança de 95% no CNV e no WVT

As Figuras 4.15 e 4.16 nos mostram de maneira gráfica o que foi observado para o animal Naive 4 (terceiro par de colunas) nas Figuras 4.12, 4.13 e 4.14. Os erros máximos na resistência e na elastância são razoavelmente próximos, com CNV ligeiramente maior para a resistência e o WVT maior na elastância. O erro na viscosidade é muito maior no CNV que no WVT.

A visão tridimensional mostra que o volume do elipsoide relativo ao CNV é maior que o volume do elipsoide relativo ao WVT nesse caso.

Calculando os volumes dos elipsoides de todas as execuções para todos os animais, temos:

Tabela 4.10 – Volumes dos elipsoides referentes à região de confiança de 95% para ajuste do equipamento em unidades arbitrárias

Ajuste Equipamento				
Animal	Experimento	Volume CNV	Volume WVT	WVT/CNV
Naive 2	1	15536,053	28392,305	1,828
	2	13105,277	6021,777	0,459
	3	11956,686	2308,812	0,193
Naive 3	1	15334,116	3531,780	0,230
	2	8459,660	2999,736	0,355
	3	22206,705	2999,820	0,135
Naive 4	1	20504,021	5002,045	0,244
	2	16193,793	4365,408	0,270
	3	19505,075	4863,173	0,249
Naive 5	1	11602,739	1403,168	0,121
	2	21761,468	883,874	0,041
	3	84813,496	568,506	0,007
Naive 6	1	15435,987	2284,479	0,148
	2	19095,576	2121,666	0,111
	3	12144,946	2161,365	0,178
Naive 7	1	24987,814	1372,471	0,055
	2	20318,016	1385,857	0,068
	3	20591,856	1450,301	0,070
Naive 8	1	20269,558	3742,325	0,185
	2	21465,897	2131,031	0,099
	3	15438,108	2904,471	0,188
Naive 9	1	10100,920	4191,954	0,415
	2	7428,616	4296,077	0,578
	3	16740,556	3755,118	0,224

Observamos que, com exceção da primeira realização do animal Naive 2, o volume do elipsoide do CNV é sistematicamente maior que o volume do elipsoide do WVT.

4.3.2.2 Ajuste CPM 4-18 Hz Relativo

Para a resistência, obtivemos:

Figura 4.17- Erro máximo resistência ajuste relativo 4-18 Hz

O erro máximo da resistência para um ajuste relativo de 4 a 18 Hz é sistematicamente maior no CNV do que no WVT, observando-se essa tendência nos 8 animais. Em relação ao ajuste do equipamento não foram observadas grandes variações.

Para a viscância, obtivemos:

Figura 4.18- Erro máximo viscância ajuste relativo 4-18 Hz

Nesse caso, diferentemente do que foi observado no caso do ajuste do equipamento, o erro máximo de cada equipamento varia bastante. Os animais 2 e 5 apresentam notadamente maiores desvios padrões.

Por último para a elastância, obtivemos:

Figura 4.19- Erro máximo elastância ajuste relativo 4-18 Hz

O gráfico nos mostra que o erro máximo da para um ajuste relativo de 4 a 18 Hz é sistematicamente maior no CNV do que no WVT, com exceção do animal 2, onde um desvio padrão bastante grande pode ser a causa dessa diferença.

Para a segunda medida no animal Naive 4, obtivemos os seguintes elipsoides, para o ajuste relativo entre 4 e 18 Hz:

Figura 4.20- Representação bidimensional dos elipsoides para uma região de confiança de 95% no CNV e no WVT

Figura 4.21- Representação tridimensional dos elipsóides para uma região de confiança de 95% no CNV e no WVT

As Figuras 4.20 e 4.21 nos mostram de maneira gráfica o que foi observado para o animal Naive 4 (terceiro par de colunas) nas Figuras 4.17, 4.18 e 4.19. Em todos os parâmetros do CPM o erro máximo no CNV é maior que no WVT. A visão tridimensional mostra que o volume do elipsóide relativo ao CNV é maior que o volume do elipsóide relativo ao WVT.

Calculando os volumes dos elipsoides de todas as execuções para todos os animais, temos:

Tabela 4.11 – Volumes dos elipsoides referentes à região de confiança de 95% para ajuste pelo critério relativo de 4 a 18 Hz em unidades arbitrárias

Ajuste 4 a 18 Hz				
Animal	Experimento	Volume CNV	Volume WVT	WVT/CNV
Naive 2	1	19356,449	263278,678	13,602
	2	7882,904	20746,968	2,632
	3	4554,651	5714,283	1,255
Naive 3	1	30542,811	1325,545	0,043
	2	10833,961	2496,747	0,230
	3	77531,766	2266,163	0,029
Naive 4	1	4052,000	1279,435	0,316
	2	14250,884	2090,965	0,147
	3	20952,573	1790,406	0,085
Naive 5	1	43892,341	2021,274	0,046
	2	134817,188	2518,944	0,019
	3	263541,344	2526,501	0,010
Naive 6	1	6724,784	1458,114	0,217
	2	8096,105	1760,435	0,217
	3	7776,656	896,183	0,115
Naive 7	1	12992,748	2227,505	0,171
	2	7037,439	1174,729	0,167
	3	12927,112	508,819	0,039
Naive 8	1	10873,734	118,760	0,011
	2	8062,832	1067,313	0,132
	3	25026,210	736,716	0,029
Naive 9	1	3928,071	1215,028	0,309
	2	10129,813	2174,410	0,215
	3	12163,118	2347,596	0,193

Observamos que, com exceção dos experimentos no animal Naive 2, o volume do elipsoide do CNV é sistematicamente maior que o volume do elipsoide do WVT.

5 DISCUSSÃO

Com relação à resistência, tanto para o ajuste do equipamento quanto para o ajuste pelo critério relativo de 4 a 18 Hz, observamos valores diferentes em ambos os equipamentos, acusado pelo teste t e pelo teste de correlação de Pearson (Tabelas 4.1 e 4.4), com os valores do WVT sensivelmente maiores do que os valores do CNV, como observado nas Figuras 4.1 e 4.4.

Um ponto relevante é a dimensão das cânulas usadas em cada equipamento. Como descrito na Seção 3.1, temos que a cânula do WVT apresenta diâmetro interno de 0,813 mm enquanto o CNV utiliza uma cânula de 1,2 mm. Lembrando que a cânula é fixada na traqueia através da realização de um nó, a utilização de uma cânula de diâmetro interno menor tende a diminuir o diâmetro interno da via aérea principal, componente mais importante para a resistência.

Dessa forma se esperava que, tanto no ajuste do equipamento quanto no ajuste pelo critério relativo de 4 a 18 Hz, tivéssemos valores diferentes de resistência para ambos os equipamentos, com os valores do WVT maiores que os valores do CNV, como de fato foi observado.

Como nosso objetivo foi comparar ambos os equipamentos seguindo rigorosamente os protocolos descritos na literatura, a utilização de cânulas diferentes é de vital importância para avaliar o seu impacto na medição e concluir que tal fato interfere diretamente no resultado final, de forma que as resistências medidas pelos dois equipamentos não são comparáveis.

Com relação à viscosidade e à elastância, no ajuste do equipamento temos que o teste t pareado nos indicou que existe diferença estatisticamente significativa entre as médias dos resultados no CNV e no WVT. A análise de correlação de Pearson corrobora para esse fato, nos indicando que para ambos os parâmetros, no ajuste do equipamento, a correlação não é estatisticamente significativa (Tabelas 4.2 e 4.3). Dessa forma, podemos concluir que CNV e WVT são diferentes para a medição da viscosidade e da elastância no ajuste do equipamento.

Analisando a equação 2.16, que descreve o CPM, temos que em baixas frequências a impedância é dominada pela contribuição de parâmetros ligados ao tecido pulmonar, no caso, a viscosidade e a elastância. Dessa forma, tal resultado era esperado, uma vez que a perturbação utilizada no CNV contém diversas frequências menores do que 4 Hz (0,5 Hz, 0,75 Hz, 1,25

Hz, 1,75 Hz, 2,75 Hz e 3,25 Hz), enquanto a frequência mais baixa utilizada pelo WVT é 4 Hz.

Para o ajuste pelo critério relativo na banda de frequência de 4 a 18 Hz, temos que o teste t pareado da viscosidade e da elasticidade nos indica que as médias dos parâmetros possuem diferença estatística significativa. No entanto, para ambos os casos, o teste de correlação de Pearson possui significância estatística, uma vez que é bastante baixo. Além disso, ambos os parâmetros apresentaram uma correlação moderada, com R^2 de 45% para a viscosidade e de 44% para a elasticidade (Tabelas 4.5 e 4.6). Uma vez que existe pareamento entre as medidas, uma correlação moderada indica que, se uma medida no WVT apresenta uma variação, tal viés de variação também é observado no CNV.

Pelas Figuras 4.5 e 4.6, vemos que no WVT os parâmetros do CPM ligados aos tecidos possuem maior valor do que no CNV. Analisando a definição de impedância, na Equação 2.1, e a definição do $\cos$, na Equação 2.16, uma viscosidade maior indica que para se efetuar uma mesma diferença na expansão do pulmão, uma quantidade muito maior de energia térmica é perdida. De forma análoga, uma maior elasticidade indica que a aplicação de uma mesma diferença de volume no WVT gera um armazenamento na forma de energia elástica muito maior do que no CNV.

Nossa hipótese é que no CNV o tecido pulmonar alcança uma região de não linearidade que não acontece no WVT, alterando tanto a viscosidade quanto a elasticidade, mas apresentando uma correlação, uma vez que o volume de ar deslocado por um pistão acoplado a um cilindro (CNV) é muito maior do que o volume de ar deslocado pelo movimento de um alto-falante (WVT). Acreditamos que tal correlação não é observada no ajuste do equipamento devido à diferentes bandas de frequência utilizadas.

Agora, analisando a ordem de entrada dos equipamentos, concluímos que, em ambos os equipamentos e em ambos os ajustes do CPM, a ordem de entrada do equipamento não exerce influência no valor da resistência, comprovado por valores altos do teste t (Tabela 4.7). Da mesma forma, para a viscosidade, os testes t indicam que a ordem de entrada nos equipamentos não geram diferenças estatisticamente significantes (Tabela 4.8).

Para a elastância, observamos valores de probabilidade bastante altos para todos os casos, com exceção do WVT para um ajuste de 4 a 18 Hz (Tabela 4.9), indicando a não existência de diferenças estatisticamente significantes para a ordem de entrada nos equipamentos no CNV para ambos os ajustes e no WVT para o ajuste no equipamento.

Um ponto a ser levado em conta é que o teste t para a viscosidade no WVT para um ajuste pelo critério relativo de 4 a 18 Hz indicou a ausência de diferença estatisticamente significativa devido ao critério utilizado, menor do que 5%. Nesse caso o valor da probabilidade foi de aproximadamente 8%, bastante próximo do limite de 5%, indicando que existe uma probabilidade de 8% da diferença entre os dados comparados não ter sido ao acaso. Isso nos leva a concluir que, para o um ajuste de 4 a 18 Hz no WVT, a ordem de entrada dos equipamentos possui influência nos parâmetros ligados ao tecido pulmonar.

Não encontramos nenhum motivo plausível para as diferenças estatísticas significantes observadas apenas nos parâmetros associados ao tecido pulmonar, no WVT, para um ajuste pelo critério relativo de 4 a 18 Hz.

Em relação à análise da sensibilidade ponderada, podemos realizar a comparação das Figuras 4.10 e 4.11 com o trabalho de Thamrin et al. (2004) (Figura 2.4).

Vemos que, no caso do ajuste do equipamento, as curvas referentes ao CNV (marcadores não preenchidos na Figura 4.10) são bastante similares às curvas obtidas no caso TLC, com uma competição entre a viscosidade, que domina em altas frequências, e a elastância, que domina em baixas frequências, enquanto a resistência possui pouco peso no global. A principal diferença seria o ponto onde as curvas da viscosidade e a elastância se encontram.

Para o ajuste do equipamento no WVT, o perfil das curvas na Figura 4.10 (marcadores preenchidos) se assemelha mais às curvas do caso FRC com a resistência aumentando rapidamente seu impacto à medida que aumentamos a frequência, ao passo que o peso da elastância cai rapidamente, a ponto de ser ultrapassado pela resistência. Já o peso da viscosidade sobe rapidamente em baixas frequências e em seguida cai lentamente sem, no entanto, deixar de ser dominante no valor global da impedância.

O perfil da Figura 4.10 nos leva a concluir que o CNV (marcadores não preenchidos) utiliza uma amplitude pico a pico bastante alta, apesar da PEEP se manter constante em 3 cmH₂O, levando à uma semelhança com a curva TLC da Figura 2.4. Corrobora para essa situação o fato de realizarmos uma manobra de recrutamento com uma PEEP de 12 cmH₂O antes de iniciarmos o experimento. A principal diferença seria o ponto onde as curvas da viscosidade e da elastância se encontram, que é um meio termo entre FRC e TLC. Dessa forma, a nossa hipótese é que o valor do volume de ar deslocado no CNV faz com que sua curva de sensibilidade ponderada seja semelhante ao TLC no caso do ajuste do equipamento.

Analogamente, especulamos que a utilização de uma amplitude pico a pico consideravelmente menor fez com que as curvas de sensibilidade ponderada no WVT fossem muito mais próximas do caso FRC (marcadores preenchidos na Figura 4.10). Vale ressaltar que a mesma manobra de recrutamento a uma PEEP de 12 cmH₂O foi realizada antes dos experimentos no WVT, o que pode ter sido fundamental para que as semelhanças entre as curvas não fossem ainda maiores já que, no WVT, mesmo em altas frequências, a viscosidade continua sobressaindo sobre a resistência.

Para o ajuste pelo critério relativo de 4 a 18 Hz, observamos algumas diferenças nas curvas dos parâmetros obtidos tanto no CNV quanto no WVT (Figura 4.11). No CNV (marcadores não preenchidos), obtivemos uma considerável mudança no perfil das curvas. As curvas ligadas à elastância e à viscosidade que antes se cruzavam entre 5 e 10 Hz agora não se cruzam, com a viscosidade sendo dominante em todo o intervalo e apresentando um perfil ascendente, enquanto a elastância diminui com a frequência. A resistência também aumenta com a frequência porém, não o suficiente para vencer a disputa com a elastância.

Em relação às curvas apresentadas por Thamrin et al. (2004), vemos que as curvas do CNV (marcadores não preenchidos na Figura 4.11) para o ajuste pelo critério relativo entre 4 e 18 Hz apresentam perfil semelhante à do caso TLC (Figura 2.4) a menos de um deslocamento positivo da curva ligada a viscosidade no eixo das ordenadas e de um deslocamento negativo da curva ligada a elastância no eixo das ordenadas.

Se analisarmos a Figura 2.1, com o perfil do comportamento tanto da parte real quanto da parte imaginária da impedância, vemos que o módulo da parte imaginária, entre 0 e 2 Hz, é

bastante alto, sendo protagonista no módulo da impedância. Dessa forma, a exclusão de dados em frequências abaixo de 4 Hz, como realizado no CNV, tende a interferir substancialmente na elastância, cuja influência tende a diminuir. Uma vez que os comportamentos de cada uma das curvas dos parâmetros são intimamente ligados entre si, uma queda na ponderação da elastância na impedância tende a elevar a ponderação da viscosidade, explicando esses deslocamentos verticais nas curvas dos parâmetros ligados aos tecidos no CNV. Com relação à resistência, observamos que no ajuste de 4 a 18 Hz sua sensibilidade ponderada pouco se altera, como esperado, uma vez que, em baixas frequências, parâmetros ligados às vias aéreas possuem baixíssima influência.

No caso do WVT (marcadores preenchidos na Figura 4.11), as diferenças entre os ajustes são mais sutis. De forma análoga ao CNV, observamos que os perfis das curvas são semelhantes, com deslocamentos das curvas no eixo vertical. A curva ligada à elastância apresenta uma ligeira alta, acompanhado de uma ligeira queda da curva ligada à viscosidade, fazendo com que as curvas se cruzem, no caso do ajuste pelo critério relativo entre 4 e 18 Hz, em uma frequência próxima de 4 Hz. Já a curva da resistência continua sendo aproximadamente linear, porém, com maior coeficiente angular.

Diferentemente do CNV, no caso do WVT excluimos dados da impedância em frequências mais altas, entre 18 e 38 Hz. Dessa forma, seria natural que nos parâmetros ligados aos tecidos, observássemos um comportamento inverso ao ocorrido no CNV, o que de fato ocorre. Enquanto no CNV a curva ligada à viscosidade se desloca positivamente e a curva ligada à elastância se desloca negativamente, movimentos inversos são observados no WVT. Além disso, tais deslocamentos foram muito mais sutis no WVT já que a região de baixas frequências apresenta uma variação muito maior de parâmetros ligados aos tecidos.

Com relação à resistência no WVT, observamos que no ajuste de 4 a 18 Hz, sua sensibilidade ponderada se mantém aproximadamente linear, porém, com um coeficiente angular maior. Isso pode ser explicado pela exclusão de valores de impedância em altas frequências fazendo com o comportamento assintótico da curva seja modificado, enviesando a contribuição da resistência para um valor maior.

É importante ressaltar que no cálculo da sensibilidade ponderada dos parâmetros do CPM, que nos informa qual parâmetro domina no valor global da impedância, a análise da curva de cada parâmetro individualmente não é muito informativa. A análise deve ser feita em cima do comportamento conjunto das curvas, ligadas aos 3 parâmetros do CPM, para assim comparar os dois equipamentos.

Por último, fizemos uma avaliação do erro máximo obtido para todos os parâmetros do CPM no ajuste do equipamento e no ajuste pelo critério relativo de 4 a 18 Hz. Bem como na análise da sensibilidade ponderada, os valores de erro máximo de cada parâmetro individualmente são pouco informativos, sendo necessária uma avaliação conjunta da variação dos erros máximos de todos os parâmetros. Além disso, uma interpretação desses resultados deve levar em conta tanto aspectos fisiológicos, quanto aspectos matemáticos e computacionais ligados ao ajuste dos dados ao CPM, uma vez que o erro máximo mede a variação máxima possível de um determinado parâmetro, sem alteração dos outros dois parâmetros, para que o ajuste esteja dentro de uma região de confiança de 95%.

Quando avaliamos as Figuras 4.15, 4.16, 4.20 e 4.21 e as Tabelas 4.10 e 4.11, observamos que os volumes dos elipsoides referentes à região de confiança de 95% do CNV são sistematicamente maiores que os volumes no WVT, tanto no ajuste do equipamento quanto no ajuste pelo critério relativo de 4 a 18 Hz, ou seja, o ajuste ao CPM é mais preciso no WVT que no CNV. Uma maior precisão no ajuste do CPM mostra que as condições fisiológicas nas quais o animal está submetido são diferentes em ambos os equipamentos.

O CPM foi desenvolvido considerando que o sistema respiratório possui um comportamento linear e homogêneo, e consequentemente, funciona muito bem quando tais condições fisiológicas são alcançadas. Uma região de confiança menor indica que a impedância é ajustada de maneira mais precisa ao CPM. Tal resultado fortalece nossa hipótese de que o CNV utiliza amplitudes altas, o que afasta as condições fisiológicas do animal daquelas definidas pelo CPM.

A análise do erro máximo de cada parâmetro do CPM individualmente é bastante similar àquela feita na análise da sensibilidade ponderada. A Figura 4.10 nos mostra que a ponderação da elastância no valor global da impedância é maior no CNV (quadrados não

preenchidos) que no WVT (quadrados preenchidos). Além disso, o CNV possui valores de impedância em frequências abaixo de 4 Hz onde a elastância possui uma dominância grande. Dessa forma, esperávamos que para o ajuste do equipamento, a elastância do CNV fosse melhor definida que no WVT, como de fato é observado na Figura 4.14 onde, a menos dos animais Naive 5 e Naive 7, o erro máximo da elastância é maior no WVT que no CNV.

Já para o ajuste relativo de 4 a 18 Hz, temos que, no CNV, o impacto da elastância (quadrados não preenchidos na Figura 4.11) no valor global cai bastante, ao passo que no WVT (quadrados preenchidos na Figura 4.11) se observa uma ligeira variação positiva. Isso se reflete nos valores do erro máximo, com um considerável aumento do erro máximo para o CNV e uma sutil queda para o WVT, como observado na Figura 4.19.

No caso da viscância, temos que, no ajuste do equipamento para o WVT (triângulos preenchidos na Figura 4.10), ela é dominante em todas as frequências, enquanto no CNV (triângulos não preenchidos na Figura 4.10) ela compete com a elastância (quadrados não preenchidos na Figura 4.10), fazendo com que o erro máximo da viscância seja maior no CNV que no WVT (Figura 4.13). No ajuste relativo de 4 a 18 Hz, a situação se inverte com um aumento considerável do impacto da viscância no CNV (triângulos não preenchidos na Figura 4.11) e a manutenção da ponderação no WVT (triângulos preenchidos na Figura 4.11). Tal fato é refletido nos valores do erro máximo: no ajuste de 4 a 18 Hz os erros máximos da viscância ficam bastante próximos (Figura 4.18).

Calculado o erro máximo da resistência, temos que para o ajuste do CPM pelo equipamento o erro máximo é ligeiramente maior no CNV que no WVT (Figura 4.12). No entanto, pelo ajuste de 4 a 18 Hz, o erro máximo do CNV aumenta consideravelmente enquanto não há alterações significativas no erro máximo do WVT (Figura 4.17). O aumento da diferença entre as ponderações da resistência do CNV (circunferências não preenchidas nas Figuras 4.10 e 4.11) e do WVT (circunferências preenchidas nas Figuras 4.10 e 4.11) para diferentes ajustes pode ser a causa desse aumento na diferença entre os erros máximos dos equipamentos.

Analisando as curvas de sensibilidade ponderada, era esperado que no CNV a maior parte do erro máximo fosse devido à resistência, uma vez que ele é o que possui menor impacto no

valor global da impedância. No ajuste de 4 a 18 Hz, isso fica bastante evidente, com um valor de erro máximo muito alto em relação ao erro máximo do WVT sendo ele protagonista na definição da região de confiança, como mostrado na Figura 4.20.

A partir das Tabelas 4.10 e 4.11, observa-se que os volumes dos elipsoides referentes ao CNV são maiores que os referentes ao WVT, com exceção do animal Naive 2. Uma vez que os valores dos erros máximos de cada parâmetro não são normalizados pelo valor total do elipsoide, temos que os erros máximos obtidos para o CNV são enviesados para valores maiores. Isso faz com que a análise dos erros máximos de cada parâmetro deva ser feita de maneira qualitativa, diferente àquela feita no cálculo da sensibilidade ponderada, uma vez que, na sensibilidade ponderada os valores são normalizados pelo valor total da impedância.

6 CONCLUSÃO

A partir dos resultados experimentais apresentados e da discussão realizada concluímos que os equipamentos são diferentes e não comparáveis, uma vez que os parâmetros do modelo de fase constante obtidos são diferentes tanto para o ajuste pelos softwares próprios dos equipamentos quanto para ajustes manuais utilizando um critério de ajuste relativo numa banda de frequência de 4 a 18 Hz.

Concluímos também que existem diversas diferenças entre os equipamentos, como bandas de frequências e cânulas utilizadas, porém, àquela que mais colabora para a não comparabilidade dos equipamentos é a forma como os deslocamentos de ar que são direcionados ao sistema respiratório do animal são gerados, causando uma considerável diferença na amplitude dos deslocamentos de ar. Essa diferença na amplitude altera o comportamento fisiológico de forma que o equipamento comercial para a realização da FOT pelo método *wavetube* possui um ajuste mais preciso ao Modelo de Fase Constante.

Dessa forma, afirmamos que os objetivos propostos nessa dissertação de mestrado foram atingidos, bem como as hipóteses levantadas foram demonstradas.

7 REFERÊNCIAS

- BARTLETT, M. S. **An Introduction to stochastic processes**. Cambridge University Press, Nova Iorque, 1953.
- BATES, J. H. T. **Lung mechanics: an inverse modeling approach**. Cambridge University Press, Nova Iorque, 2009.
- BATES, J. H. T.; IRVIN, C. **Measuring lung function in mice: the phenotyping uncertainty principle**. Journal of Applied Physiology, vol. 94(4), pp. 1297-1306. 2003.
- BATES, J. H. T; LUTCHEN, K. R. **The interface between measurement and modeling of peripheral lung mechanics**. Respiratory Physiology & Neurobiology, vol. 148(1-2), pp. 153-164, 2005.
- BATES; J. H. T.; LUDWIG, M. S.; SLY, P. D.; BROWN, K., MARTIN; J. G.; FREDBERG, J. J. **Interrupter resistance elucidated by alveolar pressure measurement in open-chest normal dogs**. J. Appl. Physiol., vol. 65, pp. 408–414, 1988.
- BATES, J. H. T.; SCHUESSLER, T. F.; DOLMAN, C.; EIDELMAN. D. H. **Temporal dynamics of acute isovolume bronchoconstriction in the rat**. J. Appl. Physiol., vol. 82, pp. 55-62, 1997.
- BECK, J. V.; ARNOLD, K. J. **Parameter estimation in engineering science**. Wiley, Nova Iorque, 1977
- BENADE, A. H. **On the propagation of sound waves in a cylindrical conduit**. J. Acoust. Soc. Amer., vol. 44, pp. 616-623, 1968.
- BOZANICH, E. M.; COLLINS, R. A.; THAMRIN, C.; HANTOS, Z.; SLY, P.D.; TURNER, D. J. **Developmental changes in airway and tissue mechanics in mice**. J. Appl. Physiol., vol. 99, pp. 108-113, 2005.
- BROWN, F. T. **The transient response of fluid lines**. Journal of Basic Engineering, vol. 84, pp. 547-553, 1962.
- CARVALHO, C. R. R. **Fisiopatologia respiratória**. Atheneu, São Paulo 2006.

CARVALHO, L. A.; ANDRADE, A. R.; BUENO, P. R. **Espectroscopia de impedância eletroquímica aplicada ao estudo das reações heterogêneas em ânodos dimensionalmente estáveis.** Química Nova, Vol. 29(4), pp. 796-804, 2006.

COTES, J. E.; CHINN, D. J.; MILLER, M. R. **Lung function: physiology, measurement and application in medicine.** Blackwell Publishing, Oxford, 2006.

DEPEURSINGE, C. D.; PERRET, C. H. **Oscillation mechanics in the assessment of airflow obstruction: from physical principles to clinical investigations.** Helvetica Physica Acta, vol. 58, pp. 515-529, 1985.

DU, T.; XU, L. J.; LEI, M.; WANG, N. S. ; EIDELMAN, D. H. ; GHEZZO, H. ; MARTIN, J. G. **Morphometric changes during the early airway response to allergen challenge in the rat.** Amer. Rev. Respir. Dis., vol.146, pp. 1037-1041, 1992.

DUBOIS, A. B.; BRODY, A. W.; LEWIS, D. H.; BURGESS JUNIOR, B. F. **Oscillation mechanics of lungs and chest in man.** Journal of Applied Physiology, vol. 8, pp. 587–594 1956.

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. Resp. J, 8: p.1222-1227, 1995

FISHER, A.; DUBOIS, A.; HYDE, R. **Evaluation of the forced oscillation technique for the determination of resistance to breathing** The Journal of Clinical Investigation, vol. 47(9), pp. 2045-2057, 1968.

FRANKEN, H.; CLEMENT, J.; CAUBERGHS, M.; VAN DE WOESTIJNE, K. P. **Oscillating flow of a viscous compressible fluid through a rigid tube: a theoretical model.** IEEE Transactions On Bio-Medical Engineering, vol. 28(5), pp. 416-420, 1981.

FRANKEN, H.; CLEMENT, J.; VAN DE WOESTIJNE, K. P. **Superposition of constant and oscillatory flows in a rigid cylindrical tube: influence of entrance effects.** IEEE Transactions On Bio-Medical Engineering, vol. 33(4), pp. 412-419, 1986.

FREDBERG, J. J.; KEEFE, D. H.; GLASS, G. M.; CASTILE, R. G.; FRANTZ III, I. D. **Alveolar pressure nonhomogeneity during small-amplitude high-frequency oscillation** J Appl Physiol, vol. 57, pp.788–800, 1984.

FREY, U.; SUKI, B.; KRAEMER, R.; JACKSON, A. C. **Human respiratory input impedance between 32 and 800 Hz, measured by interrupter technique and forces oscillations.** J. Appl. Physiol, v.82: p.1018-1023, 1997

GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **Cecil tratado de medicina interna vol.1.** ELSEVIER, Rio de Janeiro, 2005.

GUYTON, A. C. **Fisiologia médica**, Editora Guanabara, Rio de Janeiro, 1988.

HANTOS, Z.; COLLINS, R. A.; TURNER, D. J.; JÁNOSI, T. Z.; SLY, P. D. **Tracking of airway and tissue mechanics during TLC maneuvers in mice.** Journal of Applied Physiology, vol. 95(4), pp.1695-1705, 2003.

HANTOS, Z.; DAROCZY, B.; CSENDES, T.; SUKI, B.; NAGY, S. **Modeling of low-frequency pulmonary impedance in the dog.** J. Appl. Physiol., vol. 68(3), pp. 849-860, 1990.

HANTOS, Z.; DAROCZY, B.; SUKI, B.; NAGY, S.; FREDBERG, J. J. **Input impedance and peripheral inhomogeneity of dog lungs.** J. Appl. Phys., vol. 72(1), pp. 168–178, 1992.

HANTOS Z.; PETAK, F.; ADAMICZA, A.; ASZATALOS, T.; TOLNAI, J.; FREDBERG, J. J. **Mechanical impedance of the lung periphery**, Journal of Applied Physiology, vol. 83(5), pp. 1595-1601, 1997.

HANTOS Z.; PETAK, F.; ADAMICZA, A.; DAROCZY, B.; FREDBERG, J. J. **Differential responses of global airway, terminal airway, and tissue impedances to histamine**, Journal of Applied Physiology, vol. 79(5), pp. 1440-1448, 1995.

HELLINCKX, J.; CAUBERGHES, M.; DE BOECK, K.; DEMEDTS, M. **Evaluation of impulse oscillation system: comparison with forced oscillation technique and body plethysmography.** Eur. Respir. J., v.18, p: 564-570, 2001

HOROWITZ, P.; WINFIELD, H. **The art of electronics**. Cambridge University Press, Nova Iorque, 1989.

IONESCU, C. M.; VANDERSTEEN, G.; SCHOUKENS, J.; DESAGER, K.; KEYSER, R. D. **Measuring nonlinear effects in respiratory mechanics : a proof of concept for prototype device and method**. IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement, vol. 63(1), pp. 124-134, 2014.

JACKSON, A. C.; LUTCHEN, K. R. **Physiological basis for resonant frequencies in respiratory system impedances in dogs**. Journal of applied physiology, vol. 70, pp. 1051-1058, 1991

KACZKA, D. W.; DELLACÁ, R. L. **Oscillation mechanics of the respiratory system: Applications to lung disease**, Crit Rev Biomed Eng., vol. 39(4), pp. 337–359, 2011.

KACZKA, D. W.; LUTCHEN, K. R. **Servo-controlled pneumatic pressure oscillator for respiratory impedance measurements and high-frequency ventilation**. Annals of Biomedical Engineering, vol.32(4), pp. 596-608, 2004.

KACZKA, D. W.; CAO, K.; CHRISTENSEN, G. E.; BATES, J. H. T.; SIMON, B. A. **Analysis of regional mechanics in canine lung injury using forced oscillations and 3d image registration**. Annals of Biomedical Engineering, vol.39(3), pp. 1112-1124, 2011.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; ASTER, J. C. **Robbins & Cotran patologia: bases patológicas das doenças**. ELSEVIER, Rio de Janeiro, 2010.

LAPRAD, A. S.; LUTCHEN, K. R. Respiratory impedance measurements for assessment of lung mechanics: focus on asthma. Respir Physiol Neurobiol., vol. 163, pp. 64-73, 2008.

LARCOMBE, A. N.; ZOSKY, G. R.; THAMRIN, C.; BOZANICH, E. M.; HANTOS, Z.; SLY, P. D. **Factors influencing the assessment of lung function in mice with influenza-induced lung disease**. Influenza And Other Respiratory Viruses, vol.7(6), pp. 889-894, 2013.

LIMA, L. S. C. **Análise de geradores de pressões a alto-falantes utilizados na técnica de oscilações forçadas**. Dissertação de Mestrado, Campina Grande, 2003.

LUNDBLAD, L. K. A.; IRVIN, C. G.; ADLER, A.; BATES, J. H. T. **A reevaluation of the validity of unrestrained plethysmography in mice.** Journal of Applied Physiology, vol. 93(4), pp. 1198-1207, 2002.

LUTCHEN, K. R. **Sensitivity analysis of respiratory parameter uncertainties: impact of criterion function form and constraints.** Journal of Applied Physiology, vol. 69, pp. 766-775, 1990.

LUTCHEN, K. R.; JACKSON, A. C. **Reliability of parameter estimates from models applied to respiratory impedance.** Journal of Applied Physiology, vol. 62, pp. 403-413, 1987.

LUTCHEN, K. R.; SAIDEL, G. M. **Sensitivity analysis and experimental design techniques: application to nonlinear dynamic lung models.** Comput. Biomed. Res., vol. 15, pp. 434-454, 1982.

MAKI, B. E. **Interpretation of the coherence function when using pseudorandom inputs to identify nonlinear systems.** IEEE Trans. Biomed. Eng., vol. 33, pp. 775-779, 1986.

MANOLAKIS, D. G.; INGLE, V. K. **Applied digital signal processing.** Cambridge University Press, Nova Iorque, 2011.

MICHAELSON, E. D.; GRASSMAN, E. D.; PETERS, W. R. **Pulmonary mechanics by spectral analysis of forced random noise.** Journal of Clinical Investigation, vol. 56(5), pp. 1210-1230, 1975.

MELO, P. L.; WERNECK, M. M.; GIANELLA-NETO, A. **New impedance spectrometer for scientific and clinical studies of the respiratory system.** Review of Scientific Instrumentation, vol.71, pp. 2867-2872, 2000.

MORIYA, H. T, **Contribuições não lineares e aproximação no domínio do tempo do modelo de fase constante na mecânica respiratória em camundongos.** Tese de Doutorado, São Paulo, 2003.

MORTOLA, J. P.; NOWORAJ, A. **Two-sidearm tracheal cannula for respiratory airflow measurement in small animals.** Journal of Applied Physiology: Respirat. Environ. Exercise Physiol., vol. 55(1), pp. 250-253, 1983.

OOSTVEN, E.; MACLEOD, D.; LORINO, H.; FARRE, R.; HANTOS, Z.; DESAGER, K.; MARCHAL, F. **The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments.** Eur. Resp. J., vol.22, pp. 1025-1041, 2003

PASKER, H. G.; SCHEPERS, R.; CLÉMENT, J.; VAN DE WOESTIJNE, K. P. **Total respiratory impedance measured by means of the forced oscillation technique in subjects with and without respiratory complaints.** European Respiratory Journal, vol.9(1), pp. 131-139, 1996

PEEBLES, P. Z. **Probability, random variables and random signal principles.** McGraw-Hill, Nova Iorque, 1993.

PERCIVAL, B. P.; WALDEN, A. T. **Spectral analysis for physical applications.** Cambridge University Press, Nova Iorque, 1993.

PESLIN, R.; DA SILVA, J. F.; DUVIVIER, C.; CHABOT, F. **Respiratory mechanics studied by forced oscillations during artificial ventilation.** Eur. Respir. J., vol.6, pp.772-784, 1993.

PESLIN, R.; DUVIVIER, C.; GALLINA, C. **Total Respiratory input and transfer impedances in humans.** The American Physiological Society, vol. 59(2), pp.492-501, 1985.

PETAK, F.; HANTOS Z.; ADAMICZA, A.; ASZATALOS, T.; SLY, P. D. **Methacholine-induced bronchoconstriction in rats: effects of intravenous vs. aerosol delivery,** Journal of Applied Physiology, vol. 82(5), pp. 1479-1487, 1997.

RAYLEIGH, J. W. S. **The theory of sound, vol. 2.** Dover, 1945.

ROBICHAUD, A.; FEREDDOONZAD, L.; UROVITCH, I. B.; BRUNET, J. D. **Comparative study of three flexiVent system configurations using mechanical test loads.** Experimental Lung Research, doi:10.3109/01902148.2014.971921, 2014.

SCHUESSLER, T. F.; BATES, J. H. T. **A computer-controlled research ventilator for small animals: design and evaluation.** IEEE Trans. Biomed. Eng., vol. 42, pp. 860-866, 1995.

SLY, P. D.; COLLINS, R. A.; THAMRIN, C.; TURNER, D. J.; HANTOS, Z. **Volume dependence of airway and tissue impedances in mice.** Journal of Applied Physiology, vol. 94, pp. 1460-1466, 2003.

SUKI, B.; HANTOS, Z.; DAROCZY, B.; ALKAYSI, G.; NAGY, S. **Nonlinearity and harmonic distortion of dog lungs measured by low-frequency forced oscillations.** J. Appl. Physiol., Vol. 71(1); pp. 69-75, 1991.

SUKI, B.; LUTCHEN, K. R. **Pseudorandom signals to estimate apparent transfer and coherence functions of nonlinear systems: applications to respiratory mechanics.** IEEE Transactions On Biomedical Engineering, vol. 39(11), pp. 1142-1151, 1992.

THAMRIN, C. **Measurement of lung function using broadband forced oscillations.** Tese de Doutorado, Perth, 2006.

THAMRIN, C.; JANOSI, T.; COLLINS, R.; SLY, P. D.; HANTOS, Z. **Sensitivity analysis of respiratory parameter estimates in the constant-phase model.** Annals of Biomedical Engineering, vol. 32(6), pp. 815-822, 2004.

TOMIOKA, S.; BATES, J. H. T; IRVIN, C. G. **Airway and tissue mechanics In a murine model of asthma: alveolar capsule vs. forced oscillations.** Journal of Applied Physiology, vol. 93(1), pp. 263-270, 2002.

WEBSTER, J. G. **Medical instrumentation: application and design.** Houghton Mifflin Company, Boston, 1995.

WELCH, P. **A fixed-point Fast Fourier Transform error analysis.** IEEE Transactions on Audio and Electroacoustics, vol.17(2), pp.151–157, 1969.

WEST, J. B. **Fisiopatologia pulmonar.** Artmed, Porto Alegre, 2013.

WOMERSLEY, J. R. Method for the calculation of velocity, rate of flow and viscous drag in arteries when the pressure gradient is known. J. Physiol., vol.127, pp. 553–63, 1955.

WOMERSLEY, J. R. An elastic tube theory of pulse transmission and oscillatory flow in mammalian arteries. Tech. Rep. WADC-TR-56-614, Wright Air Dev. Center, Dayton, OH, 1957.