

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS  
MÉDICAS**

**ESTUDO DA DEPURAÇÃO PULMONAR DO RADIOAEROSSOL DE  
DIETILENOTRIAMINOPENTACÉTICO (DTPA) EM INDIVÍDUOS  
SAUDÁVEIS SUBMETIDOS À PRESSÃO POSITIVA CONTÍNUA  
NAS VIAS AÉREAS**

**DULCIANE NUNES PAIVA**

**ORIENTADOR: PROFESSOR SÉRGIO SALDANHA MENNA BARRETO**

*Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina:  
Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do  
Sul para obtenção do título de Doutora em Medicina.*

**Porto Alegre  
2005**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS  
MÉDICAS**

**ESTUDO DA DEPURAÇÃO PULMONAR DO RADIOAEROSSOL DE  
DIETILENOTRIAMINOPENTACÉTICO (DTPA) EM INDIVÍDUOS  
SAUDÁVEIS SUBMETIDOS À PRESSÃO POSITIVA CONTÍNUA  
NAS VIAS AÉREAS**

**DULCIANE NUNES PAIVA**

**ORIENTADOR: PROFESSOR SÉRGIO SALDANHA MENNA BARRETO**

*Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina:  
Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do  
Sul para obtenção do título de Doutora em Medicina.*

**Porto Alegre  
2005**

P149e Paiva, Dulciane Nunes  
Estudo da depuração pulmonar do radioaerossol de dietilnotriaminopentacético (DTPA) em indivíduos saudáveis submetidos à pressão positiva contínua nas vias aéreas / Dulciane Nunes Paiva. - 2005.  
99 f. : il.

Orientador: Sérgio Saldanha Menna Barreto.  
Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Curso de Pós-graduação em Medicina – Ciências Médicas, 2005.  
Bibliografia.

1. Permeabilidade capilar. 2. Barreira sangue-ar. 3. Troca gasosa pulmonar. I. Barreto, Sérgio Saldanha Menna. II. Título.

CDD 612.22

***Ao meu filho João Pedro, que nasceu no bojo deste trabalho, por ter me proporcionado grandes alegrias durante o trabalho árduo: És o motivo maior da minha existência ...***

## **AGRADECIMENTOS**

Desejo manifestar meus sinceros agradecimentos ao Professor Sérgio Saldanha Menna Barreto, reconhecido por sua elevada formação cultural e humanista, não apenas pela eficiente orientação, como também pela amizade e incentivo dedicado ao meu aperfeiçoamento e aos meus anseios profissionais.

Ao Professor Bernardo Spiro, chefe do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por viabilizar e prestar valiosa contribuição a este estudo, bem como pelo modo cordial, pelo estímulo e incentivo dados ao longo da realização deste trabalho.

Ao Dr. Paulo Masiero pela importante contribuição, sempre com pronta disponibilidade para a realização e análise dos exames cintigráficos.

Ao Dr. Flavio Zelmanovitz pela ajuda em alguns momentos difíceis da coleta de dados.

À equipe do Serviço de Pneumologia, em especial à Cleonisse Klann, pela presteza, eficiência e disponibilidade na resolução de problemas administrativos, ao Júlio César Salvador e à Luciana Tesser.

À equipe do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial à Estela Fernandes, sempre disposta a contribuir, pela eficiência e presteza na execução dos exames cintigráficos. À Ana Lúcia Acosta Pinto pela disposição com que viabilizou a execução dos exames cintigráficos.

À Vania Hirakata pelo dedicado tratamento estatístico realizado.

A todos os voluntários que se disponibilizaram a participar deste estudo, meu profundo e grato reconhecimento pelo desprendimento e doação.

À empresa White Martins pela extrema ajuda ao disponibilizar equipamentos necessários à realização desta pesquisa.

À Fisioterapeuta e amiga Renata Petrini Mattos Leonardo por todo o apoio e valiosa contribuição na coleta de dados.

Ao Fisioterapeuta e amigo Markus Von Kossel pela ajuda na formatação do texto.

À Fisioterapeuta e amiga Isabella Martins de Albuquerque pelo carinho e incentivo, sendo responsável por momentos de leveza em meio ao trabalho árduo.

Ao meu marido Felipe Ferreira Almeida pelo amor, apoio e pela compreensão nos momentos em que o tempo era integralmente aplicado ao estudo necessário à elaboração deste trabalho.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	8
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	9
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	11
<b>APRESENTAÇÃO</b> .....	13
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	18
2.1 Fundamentos .....	18
2.2 Fisiologia da barreira alvéolo-capilar .....	22
2.3 Propriedades do <sup>99m</sup> Tc-DTPA .....	25
2.3.1 Fatores técnicos que alteram a depuração do radioaerossol de <sup>99m</sup> Tc-DTPA .....	26
2.3.2 Formas de expressar a taxa de depuração do radioaerossol de <sup>99m</sup> Tc-DTPA .....	30
2.4 Aplicação clínica da taxa de depuração pulmonar do <sup>99m</sup> Tc-DTPA .....	32
2.5 Pressão positiva ao final da expiração .....	34
2.6 Pressão Positiva Contínua nas vias aéreas (CPAP): Conceito e Utilização .....	36
2.6.1 Efeitos fisiológicos da ventilação não-invasiva .....	40
2.7 Estudo da permeabilidade epitelial pulmonar pela taxa de depuração pulmonar do <sup>99m</sup> Tc-DTPA com o uso de pressão positiva contínua nas vias aéreas .....	45
2.8 Efeito da posição corporal sobre o uso de macroagregados .....	51
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	54
3.1 Objetivo geral .....	54
3.2 Objetivos específicos .....	54
<b>4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	55
<b>5. ARTIGO CIENTÍFICO NA LINGUA INGLESA</b> .....	75

6.	<b>ARTIGO CIENTÍFICO NA LINGUA PORTUGUESA</b> .....	112
7.	<b>ANEXOS</b> .....	150
7.1	<b>Anexo 1</b> Termo de consentimento informado .....	150
7.2	<b>Anexo 2</b> Cálculo do Tamanho Amostral .....	153
7.3	<b>Anexo 3</b> Dados antropométricos .....	155
7.4	<b>Anexo 4</b> Valores espirométricos individuais .....	159
7.5	<b>Anexo 5</b> Valores individuais das taxas de depuração pulmonar do <sup>99m</sup> Tc-DTPA .....	161
7.6	<b>Anexo 6</b> Posição supina para a aquisição de imagens e contagens seqüenciais da radioatividade do tórax em respiração espontânea .....	165
7.7	<b>Anexo 7</b> Posição sentada para a aquisição de imagens e contagens seqüenciais da radioatividade do tórax em respiração espontânea .....	166
7.8	<b>Anexo 8</b> Imagem cintigráfica em respiração espontânea e sob suporte ventilató- rio não-invasivo por CPAP de 20 cmH <sub>2</sub> O em posição supina e após inalação do <sup>99m</sup> Tc-DTPA .....	167

## LISTA DE ABREVIATURAS

BiPAP -	Pressão positiva em dois níveis na via aérea
BSG -	Barreira gás-sangue
cm H <sub>2</sub> O -	Centímetro de água
CPAP -	Pressão positiva contínua nas vias aéreas
CRF -	Capacidade residual funcional
CVF -	Capacidade vital forçada
DPOC -	Doença pulmonar obstrutiva crônica
FEF <sub>25-75%</sub> -	Fluxo meso - expiratório forçado no primeiro segundo
HIV -	Vírus da imunodeficiência humana
IMC -	Índice de massa corpórea
l/min -	Litros por minuto
Mci -	Milicurie
mm Hg -	Milímetro de mercúrio
O <sub>2</sub> -	Oxigênio
PEEP -	Pressão positiva ao final da expiração
Ppico -	Pressão de pico inspiratória
PVC -	Policloreto de vinila
SARA -	Síndrome da angústia respiratória aguda
SaO <sub>2</sub> -	Saturação da oxihemoglobina
<sup>99m</sup> Tc-DTPA -	Dietilenotriaminopentacético marcado com tecnécio
TDP -	Taxa de depuração pulmonar
Vc -	Volume corrente
VEF <sub>1</sub> -	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEF1/CVF -	Índice de Tiffeneau
VNI -	Ventilação não-invasiva

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1 (Tese):** Nebulizador utilizado para administração do radioaerossol (Aerogama®).

**Figura 2 (Tese):** Curvas tempo-atividade geradas a partir do ajuste monoexponencial de cada área de interesse.

**Figura 3 (Tese):** Ventilador não-invasivo (BiPAP® STD/30 Respironics Inc®, Murrysville, Pennsylvania, USA).

**Figura 4 (Tese):** Variações da capacidade residual funcional em diferentes posições corporais.

**Figura 1 (Anexo):** Posição supina para a aquisição de imagens e para as contagens seqüenciais da radioatividade do tórax em respiração espontânea.

**Figura 2 (Anexo):** Posição sentada para a aquisição de imagens e para as contagens seqüenciais da radioatividade do tórax em respiração espontânea.

**Figura 3 (Anexo):** Imagem cintigráfica em respiração espontânea e sob CPAP de 20 cm H<sub>2</sub>O após inalação do <sup>99m</sup>Tc-DTPA.

**Figura 1 (Artigo):** Estrutura básica de um sistema gerador de radioaerossol.

**Figura 2 (Artigo):** Posição supina para a aquisição de imagens e para as contagens seqüenciais da radioatividade do tórax sob suporte ventilatório não-invasivo por CPAP.

**Figura 3 (Artigo):** Posição sentada para a aquisição de imagens e para as contagens seqüenciais da radioatividade do tórax sob suporte ventilatório não-invasivo por CPAP.

**Figura 4 (Artigo):** Variação do tempo de meia-vida de transferência do  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  (T1/2) com o uso da CPAP de 20 cm H<sub>2</sub>O em posição supina e sentada.

**Figura 5 (Artigo):** Variação do tempo de meia-vida de transferência do  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  (T1/2) com o uso da CPAP de 10 cm H<sub>2</sub>O em posição supina e sentada.

**Figura 6 (Artigo):** Variação intragrupo e intergrupo do tempo de meia-vida de transferência do  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  (T1/2) com CPAP de 20 cmH<sub>2</sub>O e CPAP de 10 cm H<sub>2</sub>O em posição sentada e supina.

**Figura 7 (Artigo):** Variação do tempo de meia-vida de transferência do  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  (T1/2) em respiração espontânea da posição supina para a sentada.

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1 (Artigo):** Dados antropométricos dos grupos estudados.

**Tabela 2 (Artigo):** Distribuição do sexo entre os grupos estudados.

**Tabela 3 (Artigo):** Correlações entre idade, peso, altura e IMC com as taxas de depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ .

**Tabela 1 (Anexo):** Dados antropométricos dos indivíduos estudados com suporte ventilatório não-invasivo por CPAP de 20 cmH<sub>2</sub>O em posição supina (**Grupo 1**).

**Tabela 2 (Anexo):** Dados antropométricos dos indivíduos estudados com suporte ventilatório não-invasivo por CPAP de 20 cmH<sub>2</sub>O em posição sentada (**Grupo 2**).

**Tabela 3 (Anexo):** Dados antropométricos dos indivíduos estudados com suporte ventilatório não-invasivo por CPAP de 10 cmH<sub>2</sub>O em posição supina (**Grupo 3**).

**Tabela 4 (Anexo):** Dados antropométricos dos indivíduos estudados com suporte ventilatório não-invasivo por CPAP de 10 cmH<sub>2</sub>O em posição sentada (**Grupo 4**).

**Tabela 5 (Anexo):** Valores espirométricos individuais.

**Tabela 6 (Anexo):** Taxa de depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA dos indivíduos que realizaram cintigrafia pulmonar sob suporte ventilatório não-invasivo por CPAP de 20 cm H<sub>2</sub>O em posição supina (**Grupo 1**).

**Tabela 7 (Anexo):** Taxa de depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA dos indivíduos que realizaram cintigrafia pulmonar sob suporte ventilatório não-invasivo por CPAP de 20 cm H<sub>2</sub>O em posição sentada (**Grupo 2**).

**Tabela 8 (Anexo):** Taxa de depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA dos indivíduos que realizaram cintigrafia pulmonar sob suporte ventilatório não-invasivo por CPAP de 10 cm H<sub>2</sub>O em posição supina (**Grupo 3**).

**Tabela 9 (Anexo):** Taxa de depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA dos indivíduos que realizaram cintigrafia pulmonar em respiração espontânea e sob suporte ventilatório não-invasivo por CPAP de 10 cm H<sub>2</sub>O em posição sentada (**Grupo 4**).

## APRESENTAÇÃO

*A taxa de depuração pulmonar do radioaerossol dietilenotriaminopentacético marcado com Tecnécio-99m ( $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ ) constitui um índice da permeabilidade do epitélio pulmonar. Este estudo investigou o efeito da pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) em níveis de 10 cm  $\text{H}_2\text{O}$  e 20 cm  $\text{H}_2\text{O}$  nas posições sentada e supina sobre a taxa de depuração pulmonar do composto DTPA. Acredita-se que a insuflação pulmonar gerada pela pressão positiva ocasione aumento na taxa de depuração do epitélio alveolar ao  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  por produzir descontinuidades nas junções intercelulares do epitélio pulmonar.*

## 1. INTRODUÇÃO

A barreira alvéolo-capilar por sua espessura extremamente fina e delgada é um excelente meio de separação entre o ar alveolar e o sangue dos capilares pulmonares, permitindo de forma rápida e eficiente a troca dos gases respiratórios e dificultando a difusão de partículas hidrossolúveis em suspensão no ar alveolar <sup>(1)</sup>.

O estudo da permeabilidade epitelial pulmonar é feito utilizando-se traçadores radioativos que, administrados por via inalatória sob a forma de aerossol, permitem a medida da sua taxa de depuração pulmonar através da detecção externa da radiação por cintigrafia <sup>(2)</sup>. O ácido triaminopentacético teve seu emprego amplamente facilitado desde que Rinderknecht *et al.*, em 1977, introduziram a taxa de depuração pulmonar do radioaerossol de dietilenotriaminopentacético marcado com Tecnécio-99m (<sup>99m</sup>Tc-DTPA) como método para avaliar alterações na permeabilidade epitelial pulmonar <sup>(3,2)</sup>. Por questões de adequação técnica, baixa dose de irradiação, não invasibilidade e comodidade para o paciente, a taxa de depuração de aerossóis de <sup>99m</sup>Tc-DTPA foi adotada como padrão para avaliação da permeabilidade do epitélio pulmonar <sup>(4)</sup>.

O radiofármaco <sup>99m</sup>Tc-DTPA ao ser administrado sob forma de aerossol atinge o espaço aéreo alveolar onde deixa o pulmão em direção ao compartimento vascular. No compartimento pulmonar este complexo atravessa a camada surfactante lipídica entrando em contato com a membrana celular epitelial, deslocando-se pelas junções intercelulares, chegando ao interstício e a vasculatura pulmonar <sup>(5)</sup>. Ele se desloca através das membranas da barreira alvéolo-capilar e sua homogeneização no compartimento vascular, filtração e reabsorção do espaço intersticial, bem como sua eliminação por

filtração glomerular correspondem a um modelo bicompartimental. O termo depuração (do inglês *clearance*), comumente utilizado, serve para referir a transferência do aerossol de DTPA de um compartimento (brônquico e alveolar) para outro (intersticial e da corrente sanguínea) <sup>(6)</sup>.

O aumento da remoção do aerossol de <sup>99m</sup>Tc-DTPA parece ocorrer concomitante ao aumento da permeabilidade do epitélio alveolar. Há evidências morfológicas e funcionais de que o epitélio alveolar representa a principal barreira à difusão de solutos <sup>(7)</sup>. Em algumas doenças, as junções entre essas células podem ter a permeabilidade elevada resultando na aceleração do movimento de solutos incluindo o transporte de radionuclídeos <sup>(1)</sup>. Diversos autores determinaram a taxa de depuração pulmonar (TDP) de aerossóis de <sup>99m</sup>Tc-DTPA em várias pneumopatias e observaram aumento significativo da permeabilidade como na síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA) <sup>(8)</sup> e no lúpus eritematoso sistêmico <sup>(9)</sup>.

O mecanismo responsável pelo aumento da depuração do aerossol de <sup>99m</sup>Tc-DTPA ainda não está esclarecido. Coates e O'Brodovich hipotetizam que esse aumento pode ocorrer devido ao aumento do volume pulmonar, ao aumento da permeabilidade do epitélio ou devido a alterações funcionais na integridade da camada de surfactante que reveste a superfície alveolar. Entretanto, o mecanismo pelo qual o aumento do volume pulmonar eleva a depuração do <sup>99m</sup>Tc-DTPA ainda permanece desconhecido <sup>(1)</sup>.

A CPAP (Continuous Positive Airway Pressure), termo utilizado para referir a pressão positiva contínua nas vias aéreas, é um método de ventilação não-invasiva na qual a inspiração depende do esforço muscular respiratório do indivíduo, salvo que tanto a inspiração quanto a expiração são mantidas acima da pressão atmosférica. É uma forma

de ventilação não-invasiva, pois não requer via aérea artificial, sendo a conexão entre o indivíduo e a fonte geradora de pressão feita através de uma máscara. Sua aplicação permite a manutenção de um fluxo aéreo permanente, mantendo as vias aéreas abertas e gerando aumento do volume pulmonar <sup>(10)</sup>.

A CPAP tem tido ampla aplicação clínica nos últimos anos, como no edema pulmonar cardiogênico <sup>(11)</sup>, na apnéia obstrutiva do sono <sup>(12,13)</sup> e em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) <sup>(14)</sup>. O efeito da insuflação pulmonar sobre o movimento das moléculas do <sup>99m</sup>Tc-DTPA tem sido estudado – sabe-se que é necessária uma grande elevação dos volumes pulmonares para que ocorra aceleração na depuração de solutos intralveolares <sup>(15)</sup>.

Em estudo desenvolvido por Heinzer *et al.*, foi demonstrado que o volume pulmonar influencia a mecânica da via aérea em pacientes portadores de apnéia do sono. Foi constatado que o nível da CPAP requerido para evitar a limitação ao fluxo aéreo foi reduzido mediante o aumento do volume pulmonar gerado por pressão negativa extratorácica. Por outro lado, tornou-se necessário o aumento do nível da CPAP quando o volume pulmonar foi reduzido. O nível mínimo de CPAP requerido para evitar limitação ao fluxo nas vias aéreas superiores, mediante o aumento do volume pulmonar, foi de  $11.9 \pm 0.7$  cm H<sub>2</sub>O e, diante da redução do volume pulmonar, o nível de CPAP requerido para evitar a limitação no fluxo aéreo foi de  $17.1 \pm 1.0$  cm H<sub>2</sub>O <sup>(13)</sup>.

Há estudos que relatam a influência da postura e do fluxo sanguíneo pulmonar regional com o uso de macroagregados <sup>(4)</sup>, bem como o comportamento da distribuição regional do fluxo sanguíneo pulmonar em ortostatismo <sup>(16)</sup>.

O presente trabalho avaliou a depuração pulmonar do aerossol de  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA com o uso da pressão positiva contínua nas vias aéreas em níveis pressóricos de 10 cm H<sub>2</sub>O e 20 cm H<sub>2</sub>O em posição supina e sentada. Os níveis de CPAP estabelecidos foram baseados nos valores mais utilizados para evitar o colapso de vias aéreas superiores na apnéia obstrutiva do sono <sup>(17,18, 13)</sup>.

A população avaliada foi constituída por voluntários sadios, devido à escassez de relatos na literatura sobre o comportamento da remoção pulmonar do DTPA postural-dependente com o uso da CPAP e a necessidade de se estabelecer as bases fisiológicas dos efeitos da pressão positiva aplicada sob forma não-invasiva. Elucidando alguns aspectos do efeito da CPAP em diferentes posturas, é possível contribuir para o aperfeiçoamento desta medida não-invasiva que tem tido ampla aplicação clínica.

## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 Fundamentos**

Em 1857, Claude Bernard introduziu curare nas vias aéreas de um cão observando que a droga produzia paralisia muscular. A partir desse experimento, concluiu-se que as paredes brônquica e alveolar eram permeáveis e, desde então, desenvolveram-se estudos sobre a passagem de solutos pela barreira alvéolo-capilar, o que acelerou o desenvolvimento de técnicas utilizando solutos radiomarcados <sup>(2)</sup>.

A barreira alvéolo-capilar, também chamada de barreira gás-sangue (BGS), por sua espessura extremamente fina e delgada, é um excelente meio de separação entre o ar alveolar e o sangue dos capilares pulmonares, permitindo de forma rápida e eficiente a troca dos gases respiratórios e dificultando a difusão de partículas hidrossolúveis em suspensão no ar alveolar. Trata-se de uma grande área de superfície susceptível a lesões por agentes químicos, físicos ou biológicos. A BGS torna-se especial pelo fato de apresentar uma enorme resistência tênsil ao estresse <sup>(19)</sup>.

Na tentativa de elucidar a natureza das alterações que ocorrem em várias pneumopatias surgiram as técnicas para avaliar a barreira gás-sangue, podendo-se descrever duas formas principais: (1) as técnicas que avaliam o componente epitelial, que representa a principal barreira para a transferência de moléculas, e que pode ser avaliada através do fluxo de solutos do espaço alveolar para a corrente sanguínea <sup>(20,21)</sup>; (2) as técnicas que avaliam o componente endotelial, que pode ser estudado através da medida

do fluxo de soluto da corrente sanguínea para o interstício, sítios linfáticos ou espaço aéreo <sup>(21)</sup>.

Muitas técnicas foram desenvolvidas para avaliar a permeabilidade epitelial pulmonar em animais. Em estudo desenvolvido por Enna *et al.*, a instilação de drogas no interior de pulmões de ratos permitia a medida da concentração da mesma nos pulmões excisados após o experimento, o que possibilitava a medida do tempo de meia-vida da absorção da droga pelos pulmões <sup>(22)</sup>. Outros estudos consistiam em instilar solutos contendo traçadores radioativos no interior de segmentos isolados de pulmão para medir a concentração desses no fluido alveolar ou em amostras sanguíneas <sup>(23,24)</sup>.

Em seres humanos, o fluido do edema pulmonar tem caráter profuso e a concentração de proteínas endógenas permite distinguir o edema pulmonar cardiogênico do não-cardiogênico <sup>(25)</sup>. Sibbald *et al.* (1981) <sup>(26)</sup>, através da injeção intravenosa de albumina radiomarcada e de outros traçadores radioativos, mensuraram a taxa desses compostos em amostras aspiradas de secreção pulmonar. A partir desse estudo, o emprego da lavagem broncoalveolar via broncoscopia por fibra ótica tornou-se popular. Entretanto, o uso da lavagem alveolar com solução salina produzia profundas alterações nas propriedades da barreira alvéolo-capilar, além do que a natureza invasiva do procedimento resultava em lesões e aumento do fluxo de solutos através dos pulmões. Tais características limitaram a aplicação clínica de tal método como forma de avaliar a permeabilidade da barreira alvéolo-capilar em seres humanos.

A introdução de traçadores radioativos administrados por via inalatória sob a forma de aerossol, permitindo a medida de sua taxa de depuração pulmonar por detecção externa da radiação por cintigrafia, tornou-se uma forma amplamente utilizada devido a sua

natureza não-invasiva. Esse procedimento foi desenvolvido há cerca de 38 anos como método para avaliar a ventilação regional. Vários solutos têm sido utilizados, entretanto o DTPA, por formar quelantes estáveis com a maioria dos metais como o Índio, Cromio e Tecnécio, tornou-se o mais difundido nas últimas décadas <sup>(2)</sup>.

O primeiro estudo sobre a distribuição de radioaerossóis, administrados via traqueal em cães, foi realizado em 1964 por Taplin *et al. apud* Rinderknecht *et al.* (1977) <sup>(3)</sup> e, no ano seguinte, utilizando a mesma metodologia, obtiveram imagens da ventilação pulmonar com radioaerossóis em seres humanos saudáveis. Em 1977, o <sup>99m</sup>Tc-DTPA foi utilizado com o objetivo de avaliar a depuração do aerossol e detectar alterações na permeabilidade da barreira alvéolo-capilar em pacientes com doença pulmonar intersticial <sup>(3,27)</sup>. Em estudos posteriores, o <sup>99m</sup>Tc-DTPA foi utilizado, sob forma de aerossol, para auxiliar no diagnóstico de injúria pulmonar produzida por broncoaspiração <sup>(28)</sup>. Desde então, as pesquisas utilizando o <sup>99m</sup>Tc-DTPA para avaliar a função da barreira alvéolo-capilar em seres humanos e animais tem aumentado de modo expressivo <sup>(2, 29,6)</sup>.

O composto de DTPA ao ser administrado sob forma de aerossol atinge o espaço aéreo alveolar onde deve atravessar a camada surfactante lipídica entrando em contato com a membrana celular epitelial. Este complexo parece se deslocar pelas junções intercelulares, chegando ao interstício e a vasculatura pulmonar <sup>(30)</sup>. No presente estudo, o radioaerossol <sup>99m</sup>Tc-DTPA foi administrado através de um aparelho portátil próprio para inalação pulmonar de aerossóis radioativos (Aerogama®, Medical, Porto Alegre, RS, Brasil) (Figura 1).

O aumento da remoção do aerossol de  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  parece ocorrer concomitante ao aumento da permeabilidade do epitélio alveolar. Há evidências morfológicas e funcionais de que o epitélio alveolar representa a principal barreira à difusão de solutos <sup>(7, 2)</sup>. As junções interepiteliais são compostas por diversos feixes que parecem oferecer maior resistência ao movimento de solutos do que as junções interendoteliais, que usualmente possuem um único feixe com várias discontinuidades. Admite-se que em algumas pneumopatias as junções entre as células podem ter a permeabilidade anormalmente elevada resultando na aceleração do movimento de solutos incluindo o transporte de radionuclídeos <sup>(31,30,32,33)</sup>.



Figura 1: Nebulizador utilizado para administração do radioaerossol (Aerogama®).

## 2.2 Fisiologia da Barreira Alvéolo-Capilar

Marcello Malpighi escreveu em 1661: "... através de uma investigação cuidadosa, descobri que toda a massa do pulmão resume-se a um agregado de membranas muito finas..." (*levissimis et tenuissimis membranis*) (Malpighi *apud* WEST, 2003). Posteriormente, o físico Francês Albert Policard (1929) descreveu que "o endotélio dos capilares pulmonares ficava diretamente exposto ao gás alveolar" <sup>(19)</sup>.

Os detalhes histológicos da barreira alvéolo-capilar permaneceram inacessíveis até o advento da microscopia eletrônica, até que Frank Low (Low *apud* West, 2003), em 1952, realizou a primeira análise por micrografia eletrônica. Seu estudo demonstrou que o lado mais tênue da barreira consistia de uma camada única de epitélio alveolar, endotélio capilar e a intervenção de uma matriz extracelular, a qual contém as membranas basais das duas camadas celulares <sup>(19)</sup>.

A partir de então, diversos estudos descreveram duas camadas celulares bastante diferentes em estrutura e função: o *epitélio alveolar* e o *endotélio capilar*, apresentando-se separadas pelo espaço intersticial que contém tecido conectivo e o sistema linfático pulmonar. A barreira gás-sangue consiste essencialmente de extensões citoplasmáticas das células epiteliais do tipo I, que ocupam cerca de 95% da área de superfície alveolar apresentando cerca de 0,1 a 0,3  $\mu\text{m}$  de espessura e das células alveolares do tipo II que produzem surfactante e são responsáveis pela reparação da superfície alveolar diante da injúria pulmonar. A BGS tem um lado mais espesso para suporte, que se dispõe na face capilar, contendo fibras colágenas que provêm uma armação de suporte para o tecido pulmonar e para as células intersticiais. O lado mais fino tem apenas matriz extracelular fusionando as membranas basais do epitélio alveolar e endotélio capilar <sup>(19)</sup>.

As membranas basais do epitélio alveolar e do endotélio permanecem em contato apenas em algumas áreas da interface alvéolo-capilar, formando uma área de secção transversa de cerca de 5  $\mu\text{m}$  <sup>(34)</sup>.

A integridade dessa barreira que separa o ar alveolar do sangue do capilar pulmonar é de fundamental importância na manutenção da homeostase pulmonar <sup>(33)</sup>. A barreira alvéolo-capilar apresenta algumas particularidades, pois, além de prover uma grande área de superfície (50-100  $\text{m}^2$ ), é uma estrutura extremamente fina (cerca de 2  $\mu\text{m}$  de espessura), devendo ainda prover grande resistência às tensões aplicadas constantemente à sua superfície, como durante o exercício intenso que produz elevadas pressões de capilar pulmonar e também em situações de hiperinsuflação pulmonar quando a parede alveolar sofre tensão longitudinal.

A superfície pulmonar permite uma difusão rápida e bidirecional de moléculas de gases através da interface alvéolo-capilar. Essa interface é fina o bastante para permitir uma rápida difusão gasosa, mas, pelo fato de ser uma membrana semipermeável, o balanço das forças osmóticas e hidrostáticas evita a passagem de água livre e de certos solutos do sangue e do espaço intersticial para o interior dos alvéolos <sup>(21)</sup>.

Em 1987, Cooper *et al.* descreveram, em seus estudos, a diferença de permeabilidade entre o endotélio vascular e o epitélio alveolar, sendo este último menos permeável para líquidos e solutos, levando a uma maior proteção contra invasões líquidas no espaço aéreo. A lesão epitelial alveolar na Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA) pode contribuir para a formação de edema pulmonar pela passagem de fluido intersticial para dentro do espaço aéreo <sup>(15)</sup>.

O epitélio pulmonar é cerca de 10 vezes mais restritivo ao deslocamento de solutos que a membrana endotelial <sup>(2,6,1)</sup>. Atribui-se tal diferença aos diferentes tipos de junções intercelulares existentes nessas duas superfícies <sup>(21)</sup> e ao raio dos poros existentes no epitélio que é cerca de 0,6 -1,0 nm, enquanto o endotélio apresenta poros de raio de 4,0 - 5,8 nm <sup>(35)</sup>.

Normalmente existe um espaço entre as células epiteliais de cerca de 2 a 6 nm de largura. As paredes dessas células são unidas em alguns locais por três categorias funcionais de junções interepiteliais: junções estreitas (tight), de aderência e de comunicação <sup>(36)</sup>. As junções estreitas são relativamente impermeáveis, mas também estão presentes no endotélio capilar.

Inoue *et al.* demonstraram que as células epiteliais são unidas por vários feixes, enquanto as células endoteliais apresentam apenas um ou dois feixes descontinuados em vários pontos do seu trajeto. Essas junções são chamadas de poros e esses autores demonstraram que traçadores de alto peso molecular (peso molecular de 40.000 Dalton e raio de 3 nm) se difundiam do endotélio para o espaço intersticial, porém não se difundiam através das junções epiteliais, o que permitiu concluir que quanto maior o número de feixes entre as células maior sua seletividade à passagem de solutos. A membrana epitelial é semipermeável e, em alguns casos, a permeabilidade a determinados solutos pode ser zero, o que implica que o tamanho do poro da membrana é pequeno demais para permitir a passagem de certas moléculas. Devido a seu caráter semipermeável, a membrana epitelial permite uma passagem lenta a certos solutos, de modo que a pressão osmótica real da membrana ( $\pi$ ) seja menor que a ideal ( $\pi^1$ ). A razão

$\pi/\pi^1$  é denominada coeficiente de reflexão ( $\sigma$ ) e esse se torna diretamente proporcional ao peso molecular do soluto a ser utilizado <sup>(37)</sup>.

A partir de estudos em modelo animal, foi observado que, em situações de elevada pressão transmural, ocorrem descontinuidades ou microlesões nas camadas endoteliais e epiteliais sem, entretanto, haver alteração da membrana basal que os reveste <sup>(38)</sup>. Análise por microscopia eletrônica demonstrou que a estrutura responsável por conferir resistência às tensões sofridas pela barreira alvéolo-capilar é o colágeno tipo IV da membrana basal que reveste as membranas epitelial e endotelial.

Especula-se que as microlesões ou descontinuidades ocorram ao nível das junções intercelulares. Entretanto, Costello *et al.* constataram que, no epitélio alveolar, as quebras ocorrem dentro das células epiteliais e, em raras situações, nas junções intercelulares. Isso sugere que as junções apresentam considerável resistência, o que é compatível com a organização das células alveolares tipo I <sup>(39)</sup>.

### **2.3 Propriedades do <sup>99m</sup>Tc-DTPA**

O princípio do método da avaliação da permeabilidade do epitélio pulmonar com o composto <sup>99m</sup>Tc-DTPA em forma de aerossol é baseado na assertiva de que solutos hidrofílicos de baixo peso molecular depositados nos pulmões através da inalação irão se difundir passivamente através do epitélio alveolar e endotélio capilar, presumivelmente através das junções intercelulares, sendo então removido pelo fluxo sanguíneo <sup>(40)</sup>. Quando depositado sobre o epitélio pulmonar, esse complexo se difunde do compartimento alveolar para o vascular, equilibrando-se rapidamente com o fluido

extracelular corporal total, sendo simultaneamente filtrado pelos rins. Apenas cerca de 1% a 2% da quantidade total do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA inalado realmente sofre depuração pelos vasos linfáticos pulmonares <sup>(1)</sup>. A fração do aerossol de  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA depurada pelos linfáticos aumenta em situações de perda da integridade do epitélio alveolar. Algumas lesões pulmonares podem tornar essas junções mais amplas, resultando na aceleração da depuração do soluto marcado radiativamente <sup>(1)</sup>.

Algumas características do radioaerossol  $^{99m}\text{Tc}$ - DTPA como molécula traçadora fornecem evidências de que sua taxa de depuração pulmonar se constitui em um índice seguro da permeabilidade epitelial pulmonar <sup>(2,21,29,41)</sup>: (a) trata-se de uma molécula polar com baixa solubilidade lipídica, de forma que sua difusão é limitada aos poros intercelulares; (b) possui peso molecular de 492 Daltons, com um raio de cerca de 0,6 nm, similar aos poros das junções intercelulares o que permite seu fluxo transepitelial pulmonar; (c) não há nenhum sistema de transporte ativo que interfira no transporte do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA; (d) o  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA não parece ser metabolizado e a estabilidade da ligação do tecnécio ao DTPA pode ser facilmente acessada *in vitro* através de análise cromatográfica.

### **2.3.1 Fatores Técnicos que Alteram a Depuração Pulmonar do Aerossol $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA**

Sabe-se que fatores que aumentam a permeabilidade do epitélio pulmonar também produzem aumento da taxa de depuração do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA dos pulmões. Entretanto, deve-se atentar para as variáveis capazes de alterar a medida da taxa de depuração desse composto, tais como: (a) o tempo entre a inalação do aerossol de  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA e o registro

da radioatividade emitida – longo tempo de inalação do aerossol pode mascarar um eventual aumento da depuração do aerossol; (b) o tempo de aquisição das imagens: um longo tempo de registro pode produzir artefatos a partir da caixa torácica e vasculatura pulmonar; (c) massa média aerodinâmica: o aerossol deve ser submicrômico para que ocorra deposição na periferia dos pulmões; e (d) o sítio de deposição das partículas.

Para evitar a interferência desses fatores no resultado final é necessária a padronização das rotinas dessa técnica diagnóstica <sup>(42)</sup>. Para adequação da técnica, alguns autores sugerem que o exame cintigráfico para obtenção da taxa de depuração do aerossol de <sup>99m</sup>Tc-DTPA seja realizado com o indivíduo respirando com ritmo e padrão respiratório regulares, com tempo de nebulização do composto de 2 a 3 minutos e duração de obtenção das imagens de 30 minutos <sup>(1)</sup>.

### **- Sítio de Deposição**

Atualmente o termo “permeabilidade do epitélio pulmonar” é o termo mais empregue ao se referir ao estudo de obtenção de imagens a partir da inalação de traçadores radiomarcados. O termo “permeabilidade alvéolo-epitelial” deixou de ser utilizado após a constatação de que a permeabilidade não é exclusivamente alveolar. Há evidências de que o aerossol de <sup>99m</sup>Tc-DTPA também se difunda pelo epitélio brônquico ainda que com uma taxa de depuração significativamente mais lenta que o epitélio alveolar <sup>(5)</sup>.

Os principais determinantes da deposição regional dos aerossóis são o tamanho da partícula, a frequência e a profundidade da respiração e a ventilação regional.

Chamberlain *et al.* demonstraram que, em adultos, cerca de 80% de partículas submicrômicas do aerossol de  $^{99m}\text{Tc-S}$ -coloidal ainda permaneciam nos pulmões após 24 horas da inalação, sugerindo que as partículas inaladas foram depositadas em vias aéreas periféricas onde inexistente o sistema de transporte mucociliar. Assim, admite-se que partículas submicrômicas do  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  possibilitem a avaliação da depuração de pequenas vias aéreas e alvéolos <sup>(43)</sup>.

Segundo Ramanathan *et al.*, o local de deposição do aerossol e o tamanho de suas partículas são de suma importância na interpretação de mudanças na taxa de depuração. Acredita-se que partículas maiores que 3  $\mu\text{m}$  tendem a instalar-se em vias aéreas de grande diâmetro e partículas menores que 0,5  $\mu\text{m}$  se alojam em vias aéreas de pequeno diâmetro ou sejam exaladas, presumindo-se que partículas de tamanho intermediário depositem-se em ambos os compartimentos <sup>(44)</sup>.

A maioria dos estudos com  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  tem usado aerossóis com um tamanho de partícula na extensão de 0,5 a 2  $\mu\text{m}$ , havendo maior deposição nos bronquíolos respiratórios e alvéolos. Isso minimiza os efeitos da depuração ciliar, embora seja inevitável que alguns se depositem nas vias aéreas de condução <sup>(2)</sup>. O aerossol de  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ , com um diâmetro mediano de 1,8  $\mu\text{m}$ , sugere que as partículas inaladas depositam-se primeiramente em pequenas vias aéreas e alvéolos <sup>(44)</sup>.

Entretanto, mesmo com o uso de partículas submicrômicas, a frequência e profundidade da respiração podem alterar o sítio de deposição dos aerossóis. Segundo Chamberlain *et al.*, a inalação com frequência respiratória elevada pode causar impactação do composto em zonas de bifurcação das vias aéreas de grande diâmetro, produzindo uma deposição central do soluto inalado. Recomenda-se então a

padronização do método de administração do radioaerossol, utilizando-se ritmo e frequência respiratória normal em repouso <sup>(43)</sup>.

### **- Peso Molecular do Soluta**

O peso molecular bem como sua configuração são aspectos determinantes no fluxo transepitelial. A passagem do aerossol de <sup>99m</sup>Tc-DTPA ocorre inteiramente por difusão, de modo que a taxa de difusão torna-se inversamente proporcional à raiz quadrada do peso molecular da partícula aerossolizada. O traçador <sup>99m</sup>Tc-DTPA possui características favoráveis ao estudo da permeabilidade epitelial como: (a) baixa solubilidade lipídica, pois sua difusão limita-se aos poros aquosos <sup>(41)</sup>; (b) peso molecular de 490 Dalton e raio de 0,6 nm, que é similar ao tamanho dos poros das células epiteliais; (c) uma massa média aerodinâmica de 0,5 a 2 µm, o que maximiza sua deposição em bronquíolos respiratórios e alvéolos <sup>(2)</sup>; e (d) estabilidade da ligação do tecnécio ao DTPA, podendo essa ser acessada por cromatografia.

Há dados que sugerem haver dissociação do composto *in vivo*, pois o tecnécio livre impregna alguns tecidos corporais principalmente a tireóide <sup>(6,1)</sup>, permitindo a detecção por cintigrafia torácica. Ao utilizar o composto <sup>99m</sup>Tc-DTPA sob forma de aerossol é importante assegurar a ligação do <sup>99m</sup>Tc-O<sub>4</sub> ao DTPA. Segundo Coates, a dissociação do <sup>99m</sup>Tc-DTPA se eleva com o aumento da temperatura ambiente. Após quatro horas em temperatura ambiente, cerca de 5% do <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub> permanece livre e a 37° C essa perda pode atingir os 10% <sup>(45)</sup>. O uso de nebulizadores ultrassônicos também pode produzir a quebra química desse composto. Entretanto, o uso de nebulizadores a jato não produz tal efeito <sup>(46)</sup>. Torna-se importante, então, estabelecer um controle de qualidade para o uso do <sup>99m</sup>Tc-

DTPA. O composto deve ser utilizado imediatamente após o seu preparo, devendo ser verificada, através de análise por cromatografia, a ligação do  $^{99m}\text{Tc-O}_4$  ao DTPA, que deve ser superior a 98%.

### **2.3.2 Formas de Expressar a Taxa de Depuração do Radioaerossol $^{99m}\text{Tc-DTPA}$**

A depuração pulmonar desses solutos pode ser expressa por uma função monoexponencial caracterizada por uma constante de transferência (K) ou pelo tempo de meia-vida do soluto na sua passagem do espaço alveolar para o capilar pulmonar. A constante de transferência K geralmente é referida em porcentagem de decaimento por minuto ( $\%.\text{min}^{-1}$ ). As duas unidades de medidas podem estar relacionadas através da equação:

$$T_{1/2} = 0,693 / K$$

em que 0,693 indica fator de conversão da vida média (tempo médio de vida de um radionuclídeo) para a meia-vida ou  $T_{1/2}$  (tempo necessário para que a contagem radioativa inicial decaia pela metade).

Em indivíduos normais, o decaimento da curva de depuração pulmonar é lento e monofásico. Entretanto, em neonatos com doença da membrana hialina foi obtida uma curva multiexponencial <sup>(47)</sup>, sendo o mesmo padrão obtido em indivíduos com síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) <sup>(48,49,50)</sup>.

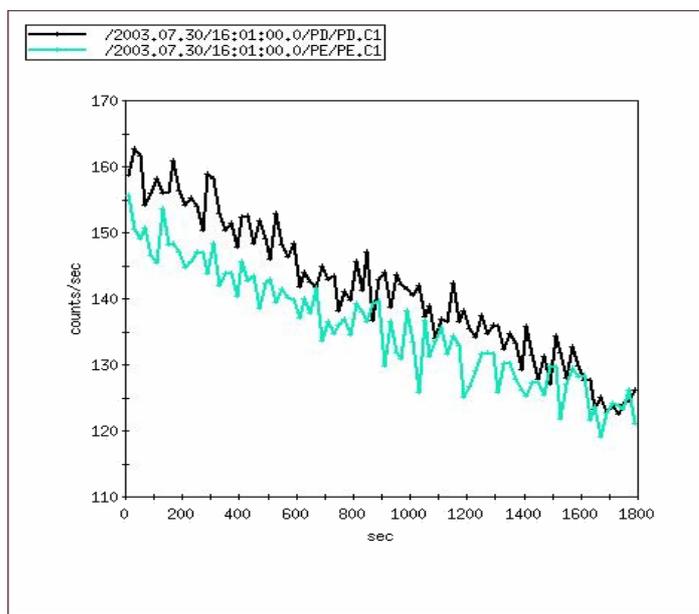


Figura 2: Curvas tempo-atividade geradas a partir do ajuste monoexponencial de cada área de interesse: pulmão esquerdo (PE) e pulmão direito (PD). A contagem radioativa (CR) é expressa em contagens/minuto ( $10^3$ ) e o tempo em minutos. A inclinação negativa de cada curva é definida como taxa de depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ , respectivamente para o pulmão esquerdo e para o pulmão direito.

O tempo de meia-vida médio encontrado na literatura é de 35 a 139 minutos ou K de 0,5 a  $2\% \cdot \text{min}^{-1}$  (30,51,52,53,54) em indivíduos normais não-fumantes. As duas curvas tempo-atividade resultantes (pulmão direito e pulmão esquerdo) estão apresentadas na Figura 2. A inclinação negativa de cada uma delas é definida, respectivamente, como taxa de depuração do pulmão esquerdo e pulmão direito.

## 2.4 Aplicação Clínica da Taxa de Depuração Pulmonar do <sup>99m</sup>Tc-DTPA

Em 1996, Dalcin *et al.* avaliaram a permeabilidade epitelial pulmonar em indivíduos saudáveis não-tabagistas. Foram estudados 24 voluntários, utilizando a taxa de depuração pulmonar do <sup>99m</sup>Tc-DTPA como índice da permeabilidade epitelial pulmonar. Relacionou-se a taxa de depuração do <sup>99m</sup>Tc-DTPA com o sexo, idade, peso, altura e superfície corporal. Observou-se que as variações dos dados antropométricos não produziram diferença significativa sobre a taxa de depuração naquela faixa etária analisada <sup>(55)</sup>.

Os relatos de que a taxa de depuração pulmonar do <sup>99m</sup>Tc-DTPA estaria aumentada em pacientes com fibrose pulmonar surgiram em 1977, em publicação feita por Rinderknecht *et al.* Desde então, diversos autores têm determinado a taxa de depuração pulmonar do aerossol de <sup>99m</sup>Tc-DTPA em várias pneumopatias, verificando aumento significativo da permeabilidade, através do aumento da taxa de depuração do composto DTPA, na síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) <sup>(8)</sup>, na síndrome da membrana hialina <sup>(47)</sup>, sarcoidose <sup>(56)</sup>, silicose <sup>(57)</sup>, doenças intersticiais difusas <sup>(28)</sup>, lúpus eritematoso sistêmico <sup>(9)</sup> e em pacientes HIV soropositivos <sup>(58)</sup>. Outros autores avaliaram a permeabilidade epitelial pulmonar em indivíduos saudáveis <sup>(55)</sup>.

Quando o epitélio pulmonar encontra-se lesado, pode ocorrer alteração da permeabilidade da barreira alvéolo-capilar aos gases respiratórios e aumento da difusibilidade das partículas em suspensão – ocorrendo um aumento da taxa de depuração pulmonar do soluto radiomarcado <sup>(59)</sup>.

A fisiopatologia da asma tem sido investigada através da técnica de depuração do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA. Asmáticos não apresentam aumento na depuração desse composto, apesar do aumento na reatividade das vias aéreas. A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) parece não causar um aumento na taxa de depuração do aerossol  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA (1).

Nas doenças do colágeno, essa técnica diagnóstica foi empregue na esclerose sistêmica, evidenciando-se taxa de depuração mais rápida especialmente nas metades inferiores dos pulmões. Essa técnica parece indicar mais precocemente o envolvimento pulmonar na esclerose sistêmica e suas informações complementam aquelas fornecidas pelos outros testes de função pulmonar (9).

Em 1995, Dalcin *et al.* avaliaram a permeabilidade epitelial pulmonar no lúpus eritematoso sistêmico (LES) através da taxa de depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA em 27 pacientes, correlacionando os achados com a atividade da doença, alterações radiológicas do tórax, testes de função pulmonar e indicadores de atividade inflamatória. Os resultados desse estudo sugeriram aumento na taxa de depuração do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA apenas nos pacientes com LES em atividade (9,60).

As razões para o aumento na taxa de depuração pulmonar nas pneumopatias ainda não estão completamente estabelecidas. Nas doenças intersticiais pode estar relacionada à substituição dos pneumócitos tipo I por pneumócitos imaturos tipo II. Nesse caso a imaturidade das junções entre essas células, assim como o seu aumento em número, poderia ocasionar o aumento da permeabilidade epitelial. Segundo Jones *et al.*, em doenças inflamatórias como na síndrome da angústia respiratória aguda ocorre um considerável aumento na taxa de depuração do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA, provavelmente devido à

depleção de surfactante pulmonar <sup>(21)</sup>. Nesse caso, a difusão através da barreira alvéolo-capilar dependeria da camada líquida que reveste a parede interna dos alvéolos. Em processos inflamatórios, as grandes forças mecânicas que agem sobre a parede alveolar diante da depleção do surfactante poderiam ser responsáveis pelo aumento da permeabilidade a solutos <sup>(47)</sup>.

## **2.5 Pressão Positiva ao Final da Expiração (PEEP)**

A pressão positiva na expiração associada ao ventilador mecânico foi primeiramente utilizada em 1959 por Frumin *et al.*, em pacientes no pós-operatório imediato, demonstrando uma melhora da oxigenação. A utilização da PEEP (Positive End Expiratory Pressure), termo utilizado para referir a pressão positiva ao final da expiração, é considerada parte fundamental da ventilação mecânica na SARA. Ashbaugh *et al.*, em 1967, fizeram a primeira descrição dos efeitos da PEEP, em um grupo de pacientes que apresentavam síndrome da angústia respiratória aguda, apresentando reversão de focos de atelectasia e melhora da complacência do sistema respiratório. Segundo o autor, a principal razão para tais efeitos seria o aumento da CRF e o recrutamento de unidades alveolares previamente colapsadas <sup>(61)</sup>.

Os efeitos básicos da aplicação da PEEP no sistema respiratório são os mesmos da aplicação da CPAP (Continuous Positive Airway Pressure). Frequentemente a PEEP é utilizada para diminuir o *shunt* intrapulmonar como consequência da redistribuição da água pulmonar dos alvéolos para o interstício perivascular <sup>(62)</sup>.

Atualmente, a SARA, que é considerada uma pandemia do século 21, apresenta uma taxa de mortalidade de 40% a 50% <sup>(63,64)</sup> e, mesmo com o substancial progresso na elucidação dos mecanismos etiológicos dessa síndrome <sup>(65)</sup>, tem havido pouco progresso e dados conflitantes quanto ao seu tratamento efetivo. Apesar dos efeitos benéficos da PEEP sobre a oxigenação em pacientes que desenvolvem essa síndrome, a mortalidade destes pacientes permanece elevada. Sabe-se que na SARA há a ocorrência de áreas extensas de colapso alveolar, edema e consolidações o que requer o uso de pressões elevadas na via aérea, produzindo excessiva força mecânica sobre as regiões aeradas ou em bronquíolos e alvéolos que se abrem e fecham ritmicamente com o ato respiratório <sup>(66)</sup>.

Alguns estudos experimentais demonstraram que a ventilação com o uso de pressões elevadas pode produzir descontinuidade do epitélio e endotélio pulmonar, inflamação pulmonar, atelectasia e liberação de mediadores inflamatórios, propiciando o aumento da inflamação pulmonar, bem como de outros órgãos e sistemas <sup>(67,68,69)</sup>. Dessa forma, observa-se que, embora a ventilação mecânica tradicional seja fundamental para a sobrevivência do paciente portador de SARA, algumas de suas características podem causar ou perpetuar injúria pulmonar adicional <sup>(70,66)</sup>.

Segundo Amato *et al.*, o uso da ventilação mecânica protetora (volume corrente (Vc) ≤ 6 ml/Kg, PEEP em nível abaixo do ponto de inflexão da curva volume – pressão estática e hipercapnia permissiva) foi eficaz em aumentar a taxa de desmame da ventilação mecânica e reduzir a ocorrência de barotrauma em pacientes portadores de SARA, não produzindo, entretanto, alteração da taxa de sobrevivência em relação àqueles pacientes portadores de SARA tratados com ventilação mecânica tradicional <sup>(70)</sup>.

Existem estudos controlados relatando o impacto da PEEP no curso natural de uma patologia pulmonar e sua provável reversão <sup>(63,71,72)</sup>. Alguns investigadores consideram a PEEP útil não apenas no incremento da PaO<sub>2</sub>, permitindo, desse modo, o uso de uma fração de oxigênio (FiO<sub>2</sub>) mais baixa, mas também como uma medida de prevenção ou reversão de uma doença pulmonar primária. Outros autores descrevem que a PEEP pode reduzir a proporção de áreas não aeradas no pulmão <sup>(70)</sup>, podendo causar, entretanto, depressão circulatória <sup>(73,74)</sup> e contribuir para a hiperdistensão de áreas aeradas intrapulmonares <sup>(70)</sup>.

## **2.6 Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas (CPAP): Conceito e Utilização**

A ventilação não-invasiva (VNI) pode ser definida como aquela que pode ser aplicada sem a necessidade de utilização de via aérea artificial. Tradicionalmente, a VNI surgiu através da aplicação de pressão negativa extratorácica. Entretanto, o advento da ventilação por pressão positiva através de máscara facial ou nasal expandiu o seu uso. O uso da máscara de CPAP para manter a expansão pulmonar durante cirurgia torácica foi descrito pela primeira vez por Bunnell em 1912. Em 1937, Barach *et al. apud* Stoks e Downs (1983) descreveram os primeiros relatos sobre a aplicação de pressão positiva expiratória, objetivando reduzir o trabalho respiratório e reverter a hipoxemia em pacientes portadores de edema pulmonar cardiogênico <sup>(75)</sup>.

Desde então, o uso da CPAP foi estendido para o tratamento de várias pneumopatias neonatais <sup>(76)</sup>; no tratamento da insuficiência respiratória hipoxêmica <sup>(77,78)</sup>; no edema pulmonar associado a hipercapnia <sup>(11)</sup>; na asma brônquica induzida <sup>(79,80)</sup>; na doença

pulmonar crônica agudizada <sup>(81,82)</sup>; no combate à hipoxemia pós-extubação <sup>(83,84)</sup>; no tratamento da síndrome da apnéia obstrutiva do sono <sup>(85,12,13)</sup>; durante o desmame <sup>(86,87)</sup>; na falência cardíaca congestiva <sup>(88)</sup>; e em portadores de doenças neuromusculares <sup>(89)</sup>.

O sucesso obtido por Sullivan *et al.* (1981) <sup>(85)</sup> com o uso da pressão positiva contínua para o tratamento da apnéia obstrutiva do sono foi uma etapa importante para o retorno da ventilação não-invasiva ao ambiente hospitalar. Segundo esse autor, a pressão positiva contínua nas vias aéreas mantém a patência da via aérea superior, resultando em melhora dos sintomas, redução significativa do número de apnéias e de dessaturações noturnas.

A apnéia obstrutiva do sono é caracterizada por um colapso faríngeo repetitivo durante o sono levando à interrupção do mesmo, ao despertar e à queda na saturação arterial de oxigênio <sup>(90,91)</sup>. Alguns autores sugerem que o colapso da via aérea envolva uma combinação de estreitamento anatômico da via aérea superior e das estruturas faríngeas, o mecanismo pelo qual o colapso faríngeo ocorre, no entanto, ainda não está elucidado <sup>(90,91)</sup>. O aumento da resistência das vias aéreas superiores e a redução da CRF parecem aumentar o colapso da via aérea superior e contribuir para a limitação do fluxo inspiratório.

A CPAP torna-se uma medida terapêutica nessa síndrome <sup>(92)</sup> por aumentar o volume pulmonar <sup>(93)</sup> e manter a abertura das estruturas faríngeas, evitando o colapso dessas estruturas durante o sono <sup>(94,95)</sup>. Segundo Van de Graaff *et al.*, o aumento do volume pulmonar aumenta a rigidez da parede da via aérea alta através do aumento da tração caudal da traquéia <sup>(96)</sup>. O aumento do volume pulmonar reduz a resistência das vias aéreas, bem como a necessidade de níveis elevados de CPAP em pacientes com apnéia

obstrutiva do sono. Do contrário, uma redução do volume pulmonar reduz o tamanho da via aérea e sua rigidez advinda da perda da tração radial do parênquima pulmonar, o que torna necessário maior nível de CPAP para evitar a limitação ao fluxo aéreo <sup>(17)</sup>.

Nos últimos anos, o suporte ventilatório não-invasivo tem sido amplamente utilizado para o tratamento de vários tipos de doenças neuromusculares <sup>(89)</sup>, assim como para melhorar a oxigenação de pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) <sup>(14,82)</sup>, tendo benefícios comprovados em seus episódios de agudização <sup>(97,98)</sup>. A aplicação da CPAP pode ser feita tanto em caráter profilático quanto terapêutico nos distúrbios que ocasionem hipoventilação, hipoxemia e atelectasia.

Com o passar dos anos, houve crescente aperfeiçoamento das máscaras faciais, que se tornaram cada vez mais confortáveis, e também dos ventiladores, que passaram a ser elaborados especialmente para a ventilação não-invasiva. A ventilação por pressão positiva pode ser aplicada por um ventilador ciclado a volume, controlado a pressão ou por dois níveis de pressão positiva na via aérea (Bilevel Positive Airway Pressure). Na última década, têm sido utilizados os ventiladores portáteis capazes de gerar diferentes níveis de pressão positiva inspiratória e expiratória ou pressão positiva contínua nas vias aéreas. Esses equipamentos mantêm uma pressão pré-determinada, enquanto a demanda de fluxo aéreo do paciente é atendida <sup>(99)</sup>. Na Figura 3 pode-se observar o ventilador não-invasivo utilizado no presente estudo (BiPAP® STD/30 Respironics Inc®, Murrysville, Pennsylvania, USA).

A CPAP é uma modalidade de ventilação na qual a inspiração depende inteiramente do esforço muscular respiratório do indivíduo, à semelhança da respiração fisiológica, salvo que ambas, inspiração e expiração, são mantidas acima da pressão atmosférica. O

indivíduo respira em um sistema pressurizado onde a resistência na expiração mantém o nível desejado de PEEP. Sua aplicação permite a manutenção de um fluxo aéreo permanente, mantendo as vias aéreas abertas, permitindo uma melhor distribuição do gás e o aumento do volume pulmonar <sup>(100,99)</sup>.



Figura 3- Ventilador Não-Invasivo (BiPAP® STD/30 Respirationics Inc®, Murrysville, Pennsylvania, USA).

Esse método é de fácil instalação e de simples utilização. Suas principais vantagens são de preservar a fala, a deglutição, a tosse e a umidificação das vias aéreas superiores, além de, em alguns casos, evitar a entubação orotraqueal, a lesão de cordas vocais e a infecção do trato respiratório inferior. O sucesso da técnica depende da tolerância do paciente e de adequada monitorização, devendo ser avaliado constantemente o grau de dispnéia, frequência respiratória, saturação da oxihemoglobina ( $SaO_2$ ), assincronia do paciente com a máquina, sinais de intolerância à máscara, presença de distensão gástrica e vazamento. Devem ser evitados ajustes desconfortáveis da máscara. Um pequeno grau

de vazamento é bem tolerado, se ajustes forem feitos para compensar o volume corrente (80,99).

Para o sucesso da técnica há a necessidade de indivíduos cooperativos. A distensão gástrica ocorre raramente (menos de 2%) em pacientes tratados com ventilação não-invasiva (VNI) com suporte pressórico menor que 25 cm H<sub>2</sub>O (101). Geralmente não há aerofagia quando são aplicadas pressões menores que 25 cm H<sub>2</sub>O, já que em indivíduos normais a pressão de repouso do esfíncter esofágico superior é de 33 ± 12 cm H<sub>2</sub>O (102). Então, pressões na via aérea em torno de 25 cm H<sub>2</sub>O podem ser aplicadas com segurança. O barotrauma ocorre raramente devido à VNI, visto que picos de pressão relativamente baixos são utilizados (< 30 cm H<sub>2</sub>O); a irritação da mucosa dos olhos pode ocorrer em 16 % dos casos (103) e a necrose facial em 2% a 18% (104,105).

Fatores limitantes ao uso da ventilação não-invasiva incluem instabilidade hemodinâmica, confusão mental, elevação da frequência respiratória, aumento da retenção de gás carbônico, inabilidade em manter níveis aceitáveis de SaO<sub>2</sub> e grande retenção de secreção pulmonar (99).

## **2.6.1 Efeitos Fisiológicos da Ventilação Não-Invasiva**

### **- Efeitos Hemodinâmicos**

As variações pressóricas ocorridas na caixa torácica produzem alterações no desempenho cardíaco (106,107). Os efeitos hemodinâmicos da pressão positiva contínua nas

vias aéreas foram estudados na insuficiência cardíaca congestiva descompensada, sendo demonstrado o aumento agudo do débito cardíaco e aumento do desempenho do ventrículo esquerdo <sup>(108)</sup>. Nos cardiopatas estáveis, os efeitos da pressão positiva não-invasiva são controversos, pois o débito cardíaco pode aumentar, diminuir ou permanecer inalterado <sup>(109)</sup>. Apesar dessas controvérsias sobre a modificação do débito cardíaco induzido pela pressão positiva, há consenso sobre os efeitos positivos da aplicação da CPAP quando utilizada no paciente com edema pulmonar cardiogênico <sup>(110,109,11)</sup>.

### **- Efeitos Respiratórios**

A aplicação de pressão positiva contínua nas vias aéreas produz redução da frequência respiratória, da pressão transpulmonar e do trabalho respiratório. Métodos específicos de medida da mecânica respiratória evidenciaram redução nos componentes resistivos e elásticos do sistema respiratório. A combinação dos efeitos sobre a mecânica respiratória, a oxigenação e o sistema circulatório resulta em melhora do equilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva <sup>(110)</sup>.

O seu efeito é atribuído ao aumento efetivo do volume pulmonar através do aumento da capacidade residual funcional, reduzindo o trabalho respiratório por agir como um agonista inspiratório. O aumento da complacência do sistema respiratório com o uso da CPAP provavelmente ocorre devido à elevação da CRF e à eliminação do reflexo de taquipnéia que é ativado a baixos volumes pulmonares <sup>(111)</sup>.

O mecanismo de ação da CPAP na expansão pulmonar é dependente da pressão positiva gerada no final da expiração e da ventilação colateral através dos poros de Kohn

e canais de Lambert o que produz elevação da CRF. Possivelmente, a pressão positiva expiratória permitiria uma maior entrada de ar pelos canais colaterais dos alvéolos possibilitando a reexpansão de alvéolos colapsados <sup>(112,113)</sup>.

Segundo Hiiberg *et al.*, a aplicação de pressão positiva sob forma não-invasiva é a forma mais simples de aplicar a PEEP em respiração espontânea, sendo a sua principal indicação transformar as unidades *shunts* em unidades normais, isso porque, ao final da expiração, a pressão torna-se positiva, aumentando a pressão pleural (Ppl) e restaurando a CRF <sup>(99)</sup>.

Segundo West, unidade *shunt* designa uma unidade alveolar cuja relação ventilação-perfusão seja gradualmente reduzida em função da obstrução de sua ventilação, o que eventualmente poderá levar ao seu colapso. O sangue que entra no sistema arterial sem passar através de áreas ventiladas do pulmão permanece inalterado <sup>(114)</sup>. Por promover maior abertura alveolar e recrutamento de unidades, a PEEP tende a fazer com que o *shunt* intrapulmonar diminua progressivamente <sup>(66)</sup>.

A aplicação da pressão expiratória final (PEEP) em pacientes intubados respirando espontaneamente e que não requerem ventilação mecânica resulta, muitas vezes, no incremento da oxigenação arterial sangüínea (PaO<sub>2</sub>), provavelmente pelo aumento da CRF e também pela melhora da relação ventilação-perfusão (V/Q) <sup>(115)</sup>.

A aplicação da pressão positiva na expiração em respiração espontânea foi descrita por Wilson *et al.* em 1981 na asma induzida pelo exercício. Esses autores utilizaram resistência expiratória de 10 cm H<sub>2</sub>O em duas condições diferentes: durante 6 minutos de exercício e 20 minutos após o término dos mesmos. Os resultados foram comparados

com a situação controle, ou seja, respiração normal sem resistência expiratória. Esse estudo demonstrou que a resistência expiratória durante ou após o exercício aumentou significativamente o PFE (pico de fluxo expiratório), o VEF<sub>1</sub> (volume expiratório forçado no 1º segundo) e o fluxo expiratório máximo a 50% e 25% da CRF (VEF<sub>25%-50%</sub>) quando comparados com a situação controle <sup>(116)</sup>.

Pacientes com limitação crônica ao fluxo aéreo apresentam maior predisposição ao colapso das vias aéreas e, durante a utilização da pressão positiva, gradientes de pressão movem-se das regiões periféricas para as mais centrais, o que auxilia no combate do alçaponamento aéreo <sup>(113)</sup>.

Muitos autores têm realizado estudos com a finalidade de comparar a efetividade da CPAP com uma outra forma de aplicação de pressão positiva, como a EPAP (*Expiratory Positive Airway Pressure*). Nessa última modalidade ventilatória, a pressão na via aérea mantém-se positiva apenas na fase expiratória. Para determinar qual das duas técnicas é mais efetiva na melhora ou manutenção do volume pulmonar em pacientes intubados respirando espontaneamente com falência respiratória aguda, Schlobohm *et al.* obtiveram as medidas da CRF, da pressão na via aérea e no esôfago e da PaO<sub>2</sub> durante a aplicação do CPAP e EPAP, em níveis de 5 e 10 cm H<sub>2</sub>O. A oxigenação arterial, a CRF e a pressão transpulmonar ao final da expiração foram otimizadas quando da aplicação de CPAP de 10 cm H<sub>2</sub>O. Os autores concluíram que CPAP, no nível pressórico estudado, foi a técnica mais efetiva visto que permitiu um maior relaxamento da musculatura da caixa torácica na expiração, enquanto a EPAP a 10 cm H<sub>2</sub>O aumentou o tônus muscular da caixa torácica <sup>(117)</sup>.

Para determinar as reações ventilatórias e das vias aéreas superiores com o uso da máscara nasal em variados níveis de EPAP e CPAP, Deegan *et al.* quantificaram mudanças na atividade eletromiográfica (EMG) dos músculos respiratórios e o volume pulmonar expiratório final (VPEF) em sete sujeitos normais durante o sono e seis sujeitos normais durante a vigília. Durante ambas as situações, vigília e sono, a CPAP aumentou significativamente o volume pulmonar ao final da expiração e reduziu a atividade eletromiográfica (EMG) dos músculos estudados. Em contraste, a EPAP aumentou significativamente a atividade eletromiográfica dos músculos, além do volume pulmonar ao final da expiração durante a vigília. Os autores concluíram que, em indivíduos normais, a aplicação da CPAP causa redução na atividade muscular minimizando assim o trabalho respiratório. Em contraste, a EPAP aumenta a atividade muscular provavelmente por aumentar o tônus desses músculos <sup>(118)</sup>.

Miro *et al.* compararam os efeitos de 10 cm H<sub>2</sub>O de IPAP (pressão positiva inspiratória nas vias aéreas), de EPAP (pressão positiva expiratória nas vias aéreas) e de CPAP sobre o trabalho inspiratório e o volume pulmonar expiratório final em cães com broncoespasmo induzido. Foi observado que apenas a CPAP e a IPAP reduziram efetivamente o trabalho respiratório; entretanto, foi verificado aumento semelhante no volume pulmonar com o uso do CPAP e EPAP <sup>(119)</sup>.

Layon *et al.* (1986) estudaram os efeitos da CPAP e EPAP a 5, 10, 15 e 20 cm H<sub>2</sub>O sobre a CRF de cães sadios intubados e respirando espontaneamente. A complacência total, as pressões esofageana, transpulmonar e nas vias aéreas, a CRF controle e as mudanças na CRF foram medidas antes e depois de cada aplicação. Foi observado que nem a pressão transpulmonar nem as mudanças na CRF diferenciaram-se significativamente entre CPAP e EPAP em todos os níveis estudados. Esses dados

sugerem que CPAP e EPAP, quando aplicados com a mesma pressão expiratória, podem resultar em um aumento equivalente na CRF devido a uma distensão mecânica dos pulmões <sup>(120)</sup>.

## **2.7 Estudo da Permeabilidade Epitelial Pulmonar Através da Taxa de Depuração Pulmonar do <sup>99m</sup>Tc-DTPA com o Uso da Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas.**

O complexo DTPA ao ser administrado sob forma de aerossol atinge o espaço aéreo alveolar onde deve atravessar a camada surfactante lipídica entrando em contato com a membrana celular epitelial. Esse complexo parece se deslocar pelas junções intercelulares, chegando ao interstício e à vasculatura pulmonar <sup>(30)</sup>. O aumento do volume pulmonar é um dos fatores responsáveis pela aceleração da depuração desse traçador radioativo.

Quando o epitélio pulmonar encontra-se lesado, pode ocorrer alteração da permeabilidade da barreira alvéolo-capilar aos gases respiratórios e aumento da difusibilidade das partículas em suspensão – ocorrendo um aumento da taxa de depuração pulmonar do soluto radiomarcado <sup>(56)</sup>.

West descreve dois mecanismos pelos quais pressões são geradas na BGS: (1) alta pressão no capilar pulmonar decorrente da realização de exercícios físicos intensos e (2) aumento da tensão na parede alveolar em estados de insuflação pulmonar. Há evidências de que, quando o pulmão é insuflado a um volume muito alto, como ocorre nos casos de

utilização de níveis elevados de pressão positiva expiratória final (PEEP) em unidades de terapia intensiva (UTI), a integridade da BGS é prejudicada <sup>(19)</sup>.

O colágeno é um dos tecidos mais fortes do corpo, entretanto há poucos estudos a respeito dos efeitos de suas características tensesis sobre a superfície alvéolo-capilar. Estudos eletromiográficos revelam que a membrana basal das duas camadas epitelial e endotelial se funde na parte fina da membrana, formando uma engenhosa banda central de colágeno tipo IV. Acredita-se que esse componente seja o principal responsável por conferir característica resistiva e tênsil à membrana alvéolo-capilar, pois foi demonstrado em preparação animal que a elevação da pressão capilar pulmonar produz descontinuidade das membranas epitelial e endotelial sem, entretanto, alterar a membrana basal <sup>(19)</sup>.

Segundo esse autor, situações que imponham insuflação pulmonar a altos volumes ou o emprego de níveis elevados de PEEP podem ocasionar lesão na barreira alvéolo-capilar. Nesses casos, pode-se observar descontinuidade da camada endotelial ou epitelial, permanecendo intacta a membrana basal, provavelmente devido à sua formação por colágeno IV que lhe confere alta resistência tênsil. Discute-se ainda que essas microlesões ou descontinuidades ocorram ao nível das junções intercelulares. Uma característica importante dessas lesões é que são rapidamente reversíveis uma vez haja a redução da pressão transmural <sup>(19)</sup>.

O volume pulmonar regional diminui em regiões dependentes do pulmão. Se o volume pulmonar é o único determinante da aceleração da depuração do <sup>99m</sup>Tc-DTPA induzida pela PEEP, seria lícito pensar que a depuração desse complexo seria mais lenta nas bases do pulmão. Entretanto, Oberdorster *et al.* demonstraram em cães, em posição

supina, que a depuração era mais lenta em ápices do que em bases <sup>(40)</sup>. Portanto, considera-se prematuro concluir que as variações no volume pulmonar sejam os únicos responsáveis pelas variações na depuração pulmonar do <sup>99m</sup>Tc-DTPA induzida pela PEEP <sup>(121)</sup>.

O uso da CPAP foi reportado por Marks *et al.* (1985) <sup>(122)</sup> que avaliaram o efeito do aumento do volume pulmonar sobre a depuração de solutos aerossolizados de <sup>99m</sup>Tc-DTPA em indivíduos hígidos. Seus resultados demonstraram que a depuração do complexo Tc-DTPA se acelera exponencialmente, decorrente do aumento do volume pulmonar causado pela administração de diferentes níveis de CPAP (6, 12 e 18 cm H<sub>2</sub>O), ou seja, a depuração do aerossol de DTPA é dependente do nível de PEEP aplicado. Também foi observado que esse evento ocorre independente do fato de o aumento do volume pulmonar ter sido imposto antes ou durante a inalação do aerossol <sup>(122)</sup>.

Ramanathan *et al.* estudaram os efeitos da ventilação mecânica com pressão positiva na taxa de depuração dos pulmões de oito cordeiros neonatos sadios. Esses foram ventilados com frequência respiratória de 25 incursões/min, um alto pico de pressão na via aérea (40 e 45 cm H<sub>2</sub>O) e 2 cm H<sub>2</sub>O de PEEP. Após oito horas de ventilação mecânica os resultados indicaram que a taxa de depuração aumentou 245%, sugerindo que um alto pico de pressão nas vias aéreas e o aumento do tempo de duração da ventilação mecânica aumentam a permeabilidade epitelial ao <sup>99m</sup>Tc-DTPA <sup>(44)</sup>.

Os mecanismos pelos quais a depuração de solutos é afetada pela insuflação pulmonar também foram estudados por Suzuki *et al.* Em estudo da autoria desses pesquisadores, foram utilizados quinze voluntários sadios submetidos à aplicação de

níveis de pressão negativa contínua e PEEP. A aplicação tanto da pressão negativa quanto da PEEP produziram aumento da remoção do aerossol do  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  <sup>(123)</sup>.

Esses autores supõem que os efeitos da insuflação pulmonar na depuração de solutos são mediados por mudanças na permeabilidade pulmonar devido à distensão das junções interepiteliais, não estando relacionados ao aumento da área de superfície alveolar ou à espessura da superfície alveolar.

Pacientes ou animais com aumento da permeabilidade alvéolo-capilar apresentam aumento das variações da pressão intrapleural e requerem com freqüência o uso de pressão positiva ao final da expiração (PEEP). O'Brodovich *et al.* estudaram os efeitos das variações da pressão intrapleural em diferentes níveis de PEEP sobre a depuração do  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  <sup>(121)</sup>. Os resultados demonstram que, em ovelhas, ocorre acentuado aumento da depuração do  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  apenas com elevados níveis de PEEP (15 cm H<sub>2</sub>O) e que o aumento da negatividade da pressão intrapleural devido ao aumento da resistência inspiratória e a baixos níveis de pressão positiva (< 10 cm H<sub>2</sub>O), não afeta esse parâmetro.

Um dado relevante é o de que o aumento do volume pulmonar e a redução da atividade do surfactante podem aumentar a depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  <sup>(122,124)</sup>. Rinderknecht *et al.* (1980) demonstraram que a depuração do  $^{99m}\text{TcO}_4$  dos lobos superiores, de voluntários em posição ereta, é mais rápida que aquela que ocorre nos lobos inferiores e que a aplicação da pressão positiva ao final da expiração (PEEP) elimina essa diferença. Hipotetiza-se que a maior depuração nos lobos superiores deva-se à maior distensão das unidades alveolares ali presentes <sup>(1)</sup>.

Diversos grupos têm registrado o efeito da PEEP ou CPAP como responsáveis pelo aumento da depuração do aerossol  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ , sendo tal efeito secundário ao aumento do volume pulmonar <sup>(123,15,125)</sup>.

Cooper *et al.* investigaram os efeitos da PEEP e do aumento do volume pulmonar na taxa de depuração do aerossol de  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ . Essa foi medida em 20 ovelhas anestesiadas as quais foram ventiladas inicialmente em 0 cm H<sub>2</sub>O de PEEP. A depuração foi medida novamente em 2,5, 5, 10, 15 e 20 cm H<sub>2</sub>O. A CRF aumentou em todos os níveis aplicados. A taxa de depuração aumentou progressivamente com aumento da PEEP em 5, 10 e 15 cm H<sub>2</sub>O. Entre 15 e 20 cm H<sub>2</sub>O de PEEP, a taxa de depuração ficou inalterada, apesar do aumento da CRF. Esses resultados sugerem que ambos, PEEP e volume pulmonar, estão relacionados com o aumento na taxa de depuração do aerossol de  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  <sup>(15)</sup>.

Foi observado, também, que o aumento da taxa de depuração durante a aplicação de PEEP de 20 cm H<sub>2</sub>O retorna à linha de base após a descontinuidade da aplicação da pressão positiva. Concluiu-se, a partir de então, que o aumento da taxa de depuração do aerossol de  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  durante a aplicação da PEEP é reversível após o retorno da respiração aos níveis de pressão atmosférica <sup>(123)</sup>.

Egan *et al.* estudaram os efeitos da insuflação pulmonar com o uso da PEEP e concluíram que a permeabilidade para solutos pode ser profundamente influenciada por esse método. A hipótese mais provável seria um aumento no raio dos poros intercelulares, reduzindo as restrições causadas pela interação poro-soluto. Como o tamanho do poro aumenta além do raio da molécula do  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ , o aumento na permeabilidade epitelial torna-se consistente <sup>(126,15,127)</sup>.

Nolop *et al.* avaliaram os efeitos da aplicação de 10 cm H<sub>2</sub>O de PEEP sobre a permeabilidade epitelial pulmonar de cães com lesão pulmonar após serem submetidos à *bypass* cardiopulmonar (BCP). A depuração do aerossol de <sup>99m</sup>Tc-DTPA do pulmão para o sangue foi usada como índice da permeabilidade epitelial uma semana antes e duas horas após o *bypass* cardiopulmonar. Os resultados indicaram que, antes do procedimento, o uso da PEEP levou a um aumento da taxa de depuração. Porém em pulmões já lesados pelo BCP, o uso da PEEP não produziu efeitos sobre a depuração do <sup>99m</sup>Tc-DTPA <sup>(128)</sup>.

Outros autores utilizaram coelhos anestesiados para medir a depuração do pulmão para o sangue de oito compostos aerossóis marcados com tecnécio-99m, entre eles o DTPA. Foram investigados os efeitos da aplicação de 10 cm H<sub>2</sub>O de PEEP na taxa de depuração dos diferentes compostos. Conforme o tamanho molecular do composto aumentava, havia uma diminuição na velocidade de depuração após a aplicação de PEEP <sup>(127)</sup>.

De acordo com esse estudo, os efeitos da aplicação da PEEP foram maiores em moléculas de baixo peso molecular, sugerindo que o aumento no volume pulmonar resulta no aumento do tamanho dos poros do epitélio alveolar pelo estiramento das junções interepiteliais. Moléculas menores difundem-se mais rapidamente do alvéolo para o interstício e deste para o sangue.

O mecanismo pelo qual o aumento no volume pulmonar aumenta a taxa de depuração pulmonar do <sup>99m</sup>Tc-DTPA ainda permanece em discussão. Suzuki *et al.* sugerem que essa aceleração no processo de depuração ocorra devido a um aumento da área de superfície

alveolar, atenuando a espessura da parede alveolar ou devido ao aumento da permeabilidade da membrana epitelial pelo alargamento das junções intercelulares, considerando essa última alternativa mais consistente <sup>(123)</sup>.

Não se pode descartar que microlesões epiteliais transitórias, secundárias à pressão positiva expiratória, sejam as responsáveis pelo aumento da taxa de depuração de solutos radiomarcados.

## **2.8 Efeito da Posição Corporal sobre o Uso de Macroagregados**

A gravidade é o fator mais importante responsável pela não-uniformidade da distribuição da ventilação e do fluxo sangüíneo em indivíduos sadios. Sabe-se que a posição corporal afeta diretamente a relação entre a ventilação e a perfusão intrapulmonar, assim como os níveis de oxigenação. Na ortostase, tanto a ventilação quanto o fluxo sangüíneo aumentam do ápice para as bases dos pulmões. Glaister *et al.* demonstraram que, no indivíduo em ortostase, a razão base-ápice por unidade de volume alveolar foi de 1,5 para 1 e 3 para 1 respectivamente <sup>(129)</sup>. A posição supina, por sua vez, produz redução da CRF, ocasionando o fechamento de algumas vias aéreas periféricas e prejuízo às trocas gasosas mesmo em indivíduos sadios. As implicações clínicas dos estudos que comparam a função pulmonar em ortostase e supina sugerem que a posição ortostática pode melhorar a troca gasosa quando comparada com a posição supina <sup>(129)</sup>. Na figura 4 observa-se as variações da CRF em diferentes posturas.

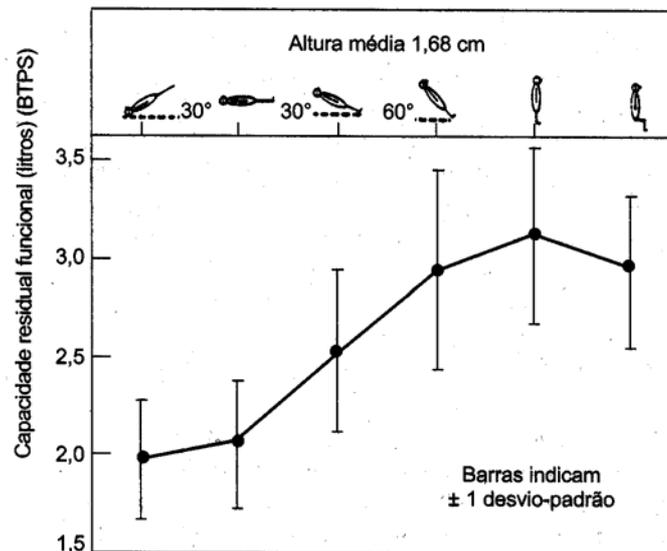


Figura 4: Variações da capacidade residual funcional em diferentes posições corporais. Fonte: Nunn JF: Applied Respiratory Physiology, London, 1987, Butterworths <sup>(130)</sup>.

Segundo West, as regiões inferiores do pulmão realizam melhor troca gasosa do que as regiões superiores; pelo fato de a pressão intrapleural ser menos negativa na base do que no ápice pulmonar, a pressão transpulmonar torna-se menor na base pulmonar, o que mantém os alvéolos menos distendidos. Dessa forma, durante a fase inspiratória a complacência dos alvéolos da base será maior, permitindo uma maior variação de volume intra-alveolar e, assim, melhor troca gasosa <sup>(114)</sup>.

Uma interessante observação feita por Mason *et al.* é a de que o lobo superior do pulmão parece ser mais permeável que o lobo pulmonar inferior. Atribui-se esse achado

ao fato de os alvéolos do ápice pulmonar serem mais distendidos, gerando maior área de absorção a solutos radiomarcados na posição ereta. Pelo fato de haver maior ocorrência de câncer e enfisema centro-lobular nos lobos superiores, parece haver correlação da alteração da permeabilidade nesses segmentos com a patogênese de algumas doenças relacionados a prática tabágica <sup>(131)</sup>.

Há estudos que relatam a influência da postura e do fluxo sangüíneo pulmonar regional com o uso de macroagregados <sup>(4)</sup>, bem como o comportamento da distribuição regional do fluxo sangüíneo pulmonar em ortostatismo <sup>(16)</sup>.

Um dado relevante é o de que a depuração de gases inertes no pulmão ocorre predominantemente nos lobos inferiores enquanto a taxa de depuração do <sup>99m</sup>Tc-DTPA é maior nos lobos superiores em indivíduos em posição sentada. Isso leva a crer que a depuração de gases inertes é limitada pelo fluxo sangüíneo, enquanto a depuração de pequenos solutos, como o do aerossol de <sup>99m</sup>Tc-DTPA, parece ser limitada principalmente pela difusão através da barreira gás-sangue <sup>(30)</sup>.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Estudar o padrão da depuração pulmonar do radioaerossol do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA com o uso de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) em indivíduos hígidos.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Comparar as taxas da depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA em diferentes níveis da CPAP (10 cm H<sub>2</sub>O e 20 cm H<sub>2</sub>O).
- Comparar as taxas da depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA após aplicação da CPAP de 10 cm H<sub>2</sub>O e 20 cm H<sub>2</sub>O em posições sentada e supina.

#### 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DE LITERATURA

- 1) Coates G, O'Brodivich H. Measurement of Pulmonary Epithelial Permeability with  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA Aerosol. *Seminars in Nuclear Medicine* 1986; 15:275-84.
- 2) Barrowcliff MP, Jones JG. Solute permeability of the alveolar capillary barrier. *Thorax* 1987; 42:1-10.
- 3) Rinderknecht J, Krauthammer M, Uszler JM, Taplin G, Effros R. Solute transfer across the alveolar-cappillary membrane in pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115:156-60.
- 4) Menna-Barreto S, Carvalho PA, Ludwing EB. Avaliação do fluxo sangüíneo pulmonar regional com macroagregados. *Revista HCPA* 1984; 4:25-8.
- 5) Oberdorster G, Utell MJ, Morrow PE, Hyde RW, Webwer DA. Bronchial and alveolar absorption of inhaled  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:944-50.
- 6) Groth S. Pulmonary clearance of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA. An index of alveolar epithelial permeability. *Danish Med Bulletin* 1991; 38:189-03.
- 7) Gorin AB, Sterwart PA. Differential permeability of endothelial and epithelial barriers to albumin flux. *J Appl Physiol* 1979; 48:1315-324.
- 8) Braude S, Nolop KB, Hughes JMB, Barnes PJ e Royston D. Comparison of lung vascular and epithelial permeability indices in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:1002-5.
- 9) Dalcin PTR, Sessegolo RF, Menna-Barreto SS, Cunha RD, Brenol JCT, Marroni, BJ. Permeabilidade epitelial pulmonar no lúpus eritematoso sistêmico através da taxa de depuração pulmonar do radioaerossol de  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA. *Jornal de Pneumologia* 1995; 21:287-94.

- 10) Tobim M. Principles and Practice of Mechanical Ventilation. 1th ed. Illinois: McGraw-Hill; 1994.
- 11) Chadda K, Annane D, Hart N, Gajdos P, Raphael JC, Lofaso F. Cardiac and respiratory effects of continuous positive airway pressure and non invasive ventilation in acute cardiac pulmonary edema. Crit Care Med 2002; 30:2457-461.
- 12) Wright, J, Johns, R, Watt, I, *et al.* Health effects of obstructive sleep apnea and the effectiveness of continuous positive airways pressure: a systematic review of the research evidence. Bra Med J 1997; 314:851-69.
- 13) Heinzer RC, Stanchina ML, Malhotra A, Fogel RB, Patel SR, Jordan AS, Schory K, White DP. Lung volume and pressure requirements in obstructive sleep apnea. Am J Respir and Crit Care Med 2005; 172:114-17.
- 14) Hilbert G, Gruson D, Gbikpi-Benissan G e Cardinaud JP. Sequential use of noninvasive pressure support ventilation for acute exacerbations of COPD. Intensive Care 1997; 3:955-61.
- 15) Cooper JA, Van Der Zee H, Line BR, Malik AB. Relationship of end-expiratory pressure, lung volume and 99mTc-DTPA clearance. Journal of Applied Physiology 1987; 63:1586-590.
- 16) Menna-Barreto S, Dalcin PRT, Marroni BJ, Goldim JR. Distribuição regional do fluxo sanguíneo pulmonar em ortostatismo. Jornal de Pneumologia 1985; 11:190-192.
- 17) Stanchina ML, Malhotra A, Fogel RB, Millman JK, Edwards JK, Schory K, White DP. The influence of lung volume changes during sleep on pharyngeal mechanics in obstructive sleep apnea (OSA) patients [abstract]. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:A303.

- 18) Hoffstein V, Zamel N, Phillipson EA. Lung volume dependence of pharyngeal cross-sectional area in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:175–78.
- 19) West JB. Thoughts on the pulmonary blood-gas barrier. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 285: L501-13.
- 20) Coates G, Dolovich M, Newhouse MT. Evaluation of pulmonary epithelial permeability with submicromic 99mTc-DTPA aerosols [abstract]. *Radiology* 1983; 243:149.
- 21) Jones JG, Minty BD, Royston D. The physiology of leaky lungs. *Br J Anaesth* 1982; 54:705-21.
- 22) Enna SJ e Shanker LS. Absorption of drugs from the rat lung. *Am J Physiol* 1972; 223:1227-231.
- 23) Egan EA, Nelson RM, Gessner IH. Solute permeability of the alveolar epithelium in acute hemodynamic pulmonary edema in dogs. *Am J Physiol*, 1977; 233:H80-6.
- 24) Nelson RM, McIntyre BR, Egan EA. Solute permeability of the alveolar epithelium in alloxan edema in dogs. *J Appl Physiol* 1978; 44:353-57.
- 25) Sprung CL, Rackow EC, Fein A, Jacob AI, Isikoff SK. The spectrum of pulmonary edema: differentiation of cardiogenic, intermediate and non-cardiogenic forms of pulmonary edema. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124:718-22.
- 26) Sibbald WJ, Driedger AA, Moffat JD, Myers ML, Reid BA, Holliday RL. Pulmonary microvascular clearance of radiotracers in human cardiac and non-cardiac pulmonary edema. *J Appl Physiol* 1981; 50:1337-347.
- 27) Chopra SK, Taplin GV, Tashkin DP. Elam D. Lung clearance of soluble radioaerosols of molecular weights in systemic sclerosis. *Thorax* 1979; 34:63-7.

- 28) Uh S, Lee SM, Kim HT, Chung YH e Parck CS. The clearance rate of alveolar epithelium using Tc99m-DTPA in patients with difuse infiltrative lung diseases. Chest 1994; 106:161-65.
- 29) Effros RM, Mason GR. Measurements of pulmonary epithelial permeability in vivo. Am Review Respir Dis 1983; 127:S50-65.
- 30) Rinderknecht J, Shapiro L, Krauthammer M, Taplin G, Wasserman K, Uszeler JM e Efros R. Accelerated clearance of small solutes from the lungs in interstitial lung disease. Am Rev Respir Dis 1980; 121:105-17.
- 31) O'Brodivich H, Coates G. Pulmonary clearance of <sup>99m</sup>Tc-DTPA: a noninvasive assessment of epithelial integrity. Lung 1987; 165:1-16.
- 32) Nery LE, Sandoval PRM, Jardim JRB, Bagatin E, Alonso G. The effects of smoking and silica exposure on pulmonary epithelial permaeability: a radioaerosol study with 99mTc-DTPA. Bra J Med Biol Res 1988; 21:223-32.
- 33) Schmekel B, Bos JAH, Khan AR, Wohlfart B, Lachmann B, Wollmer P. Integrity of the alveolar-cappilary barrier and alveolar surfactant system in smokers. Thorax 1992; 47:603-08.
- 34) Vaccaro CA, e Brody JS. Structural features of alveolar wall basement membrane in the adult rat lung. J Cell Biol 1981; 91:427-37.
- 35) Effros RM, Mason GR, Silverman P, Reid E, Hukkamem J. Movement of ions and small solutes across endothelium and epithelium of perfused rabbit lungs. J Appl Physiol 1986; 60:100-07.
- 36) Hull BE, Staehelin LA. Funcional significance of the variation in the geometrical organization of tigh junction networks. J Cell Biol 1976; 68:688-04.
- 37) Inoue S, Michel RP e Hogg JC. Zonulae occludentes in alveolar epithelium and capillary endothelium of dog lungs studied with the freeze-fracture technique. J Ultrastruct Res 1976; 56:215.

- 38) West JB, Tsukimoto K, Mathieu-Costello O, Prediletto R. Stress failure in pulmonary capillaries. *J Appl Physiol* 1991; 70:1731-742.
- 39) Costello ML, Mathieu-Costello O e West JB. Stresse failure of alveolar epithelial cells studied by scanning electron microscopy. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1446-455.
- 40) Oberdorster G, Utell JM, Weber DA, Ivanovich M, Hyde RW e Morrow PE. Lung clearance of inhaled <sup>99m</sup>Tc-DTPA in the dog. *J Appl Physiol* 1984; 57:589-95.
- 41) Brown RA, Schanker LS. Absorption of aerosolized drugs from rat lung. *Drug Metabolism and Disposition* 1983;11:355-60.
- 42) Staub NC, Hyde RW e Crandall E. Workshop on techniques to evaluate lung alveolar-microvascular injury. *Am Rev Respi Dis* 1990; 141:1071-077.
- 43) Chamberlain MJ, Morgan WKC, Vinitiski, S. Factors influencing the regional deposition of inhaled particles in man. *Clin Sci* 1983; 64:69-8.
- 44) Ramanathan R, *et al.* Effect of mechanical ventilation and barotraumas on pulmonary clearance of <sup>99m</sup>Technetium Diethylenetriamine Pentaacetate in lambs. *Ped Res* 1990; 27:70-4.
- 45) Coates G e O'Brodivich H. Extrapulmonary radioactivity in lung permeability measurements. *J Nucl Med* 1987; 28:903-06.
- 46) Waldman DL, Weber DA, Oberdorster G. Chemical breakdown of technetium-99m-DTPA during nebulization. *J Nucl Med* 1987; 23:378-82.
- 47) Jefferies AL, Coates G, e O'Brodivich H. Pulmonary epithelial permeability in hialine-membrane disease. *N Engl J Med* 1984; 311:1075-80.
- 48) Tennenberg SD, Jacobs MP, Solomkin JS, Ehlers NA, Hurst JM. Increased pulmonary alveolar-capillary permeability in patients at risk for adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1987; 15:289-93.

- 49) Royston D, Braude S, Nolop KB. Failure of aerosolised  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA clearance to predict outcome in patients with adult respiratory distress syndrome. *Thorax* 1987; 42:494-99.
- 50) Hunter DN, Morgan CJ, Evans TW. The use of radionuclide techniques in the assessment of alveolar-capillary membrane permeability on the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1990; 16:363-71.
- 51) Groth S, Pedersen M. Pulmonary permeability in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 1989; 2:64-70.
- 52) Herve PA, Silbert D, Mensch J, *et al.* Increased lung clearance of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA in allograft lung rejection. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:1333-336.
- 53) Jacobs MP, Baughman RP, Hughes J, Fernandez-Ulloa M. Radioaerosol lung clearance in patients with active pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:687-89.
- 54) Marroni BJ, Araújo H, Ludwig E, Rigatto M. Depuração alvéolo-capilar com Tc-DTPA: valores normais. 11º Semana Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, 1989.
- 55) Dalcin PTR, Rocha PM, Marroni BJ, Menna-Barreto SS. Estudo da permeabilidade epitelial pulmonar em indivíduos sadios não-tabagistas. *Rev Assoc Med Bras* 1996; 42:135-38.
- 56) Chinet T, Dusser D, Labrune S, Collignon MA, Chrétien J e Huchon GJ. Lung function declines in patients with pulmonary sarcoidosis and increased respiratory epithelial permeability to  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA. *Am Rev Respir Dis* 1980; 141:445-49.
- 57) Nery LE, Florencio RT, Sandoval PRM, Rodrigues RT, Alonso G e Mason GR. Additive effects of exposure to silica dust and smoking on pulmonary epithelial permeability: A aerosol study with Tc-99m labelled DTPA. *Thorax* 1993; 48:264-68.

- 58) Van der Wall H, Murray IP, Jones PD, Mackay DW, Walker BM. Optimizing Tc99m-DTPA lung clearance in patients with AIDS. *Eur J Nucl Med* 1991; 18:235-40.
- 59) Jones JG, Royston D, Minty BD. Changes in alveolar-cappillary barrier function in animals and humans. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:S51-9.
- 60) Dalcin PTR, Barreto SSM, Cunha RD, Xavier RM, Brenol JCT, Marroni BJ. Lung clearance of <sup>99m</sup>Tc-DTPA in systemic lupus erythematosus. *Brazilian Journal of Medical Biological Research* 2002; 35:663-68.
- 61) Petty TL. Clínicas de Terapia Intensiva. In: Carlson RW, Geheb MA (Red). *Perspectiva histórica da ventilação mecânica*. Rio de Janeiro: Interlivros; 1990. v.3, p. 503-20.
- 62) Luce JM, Robertson T, Huang T, Colley PS, Gronka R, Nessly, ML, Cheney FW. The effects of expiratory positive airway pressure on the resolution of oleic acid-induced lung injury in dogs. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:716-22.
- 63) Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, *et al.* The american-european consensus conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:818:24.
- 64) Peiris SMJ, Yven KY, Osterhaus DME, Stohr K. The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349:2431-441.
- 65) Pittet JF, Mackersie RC, Martin TR, Matthay MA. Biological markers of acute lung injury: prognostic and pathogenic significance. *Am J Respir Crit Care* 1997; 155:1187-205.
- 66) Brower RG, Lanken PN, McIntyre N, Durharn NC, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M. High versus lower positive end-expiratory pressure in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351:327-35.

- 67) Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures: protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110:556-65.
- 68) Dreyfuss D, Basser G, Soles P, Saunon G. Intermittent positive pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:880-84.
- 69) Tsuno K, Miura K, Takey AM, Kolobow T, Morioka T. Histopathologic pulmonary changes from mechanical ventilation at high peak airway pressures. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:115-20.
- 70) Amato MB, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GPP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CRR. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338:347-54.
- 71) Amato MB, Barbas CSV, Medeiros DM. Beneficial effects on the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome: a prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1835-846.
- 72) Levy MM. PEEP in ARDS. How much is enough? *N Engl J Med* 2003; 349:2431-441.
- 73) Jardim F. PEEP and ventricular function. *Intensive Care Med* 1994; 20:169-72.
- 74) Pinsky MR. The hemodynamic consequences of mechanical ventilation: an evolving story. *Intensive Care Med* 1997; 23:493-03.
- 75) Stock MC, Downs JB. Administration of continuous positive airway pressure by mask. *Acute Care* 1983; 19:459-63.

- 76) Ahumada CA. Assisted ventilation of the neonate. In: Goldsmith JP, Karotkin EH. Continuous distending pressure. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1988. Cap. 6, p. 128-45.
- 77) Antonelli M, Pennisi MA, Conti G. New advances in the use of noninvasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure. *Eur Respir J* 2003; 22:S65-71.
- 78) Wysocki M, Antonelli M. Noninvasive mechanical ventilation in acute hypoxaemic respiratory failure. *Eur Respir J* 2001; 18:209-20.
- 79) Martin JG, Shore S, Engel LA. Effects of continuous positive airway pressure on respiratory mechanics and pattern of breathing in induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:812-17.
- 80) Meduri UG, Turner, RE, Abou-Shala N, Wunderink R, Tolley E. Noninvasive positive pressure ventilation via face mask. – First line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. *Chest* 1996; 109:179-93.
- 81) Ambrosino N, Nava S, Bertone P, Fracchia C, Rampulla C. Physiologic evaluation of pressure support ventilation by nasal mask in patients with stable COPD. *Chest* 1992; 101:385-91.
- 82) Serra A, Polese G, Braggion C, Rossi A. Non-invasive proportional assist and pressure support ventilation in patients with cystic fibrosis and chronic respiratory failure. *Thorax* 2002; 57:50-4.
- 83) Dehaven CB, Hurst JM, Branson RD. Postextubation hypoxemia treated with a continuous positive airway pressure mask. *Crit Care Med* 1985; 13:46-8.
- 84) Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Abrabi Y, Apezteguia C, Gonzalez M, Epstein SK, Hill NS, Nava S, Soares MA, Empaire G, Alia I, Anzueto A. Noninvasive positive pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med* 2004; 350:2452-460.

- 85) Sullivan CE, Berthon-Jones M, Issa FG, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1:862-65.
- 86) Giraut C, Daudenthum I, Chevron V, Tamion F, Leroy J e Bonmarchand G. Non invasive ventilation as a systematic extubation and weaning technique in acute-on-chronic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160; 86-2.
- 87) Petrof BJ, Legaré M, Goldberg P, Milic-Emili J, Gottfried SB. Continuous positive airway pressure reduces work of breathing and dyspnea during weaning from mechanical ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:281-89.
- 88) Naughton MT, Liu PP, Benard DC, Goldstein RS, Bradley TD. Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:92-7.
- 89) Ghorayeb I, Yekhlief F, Bioulac B, Tison F. Continuous positive airway pressure for sleep-related breathing disorders in multiple system atrophy: long-term acceptance. *Chest* 2005;127:2085-93.
- 90) Haponik E, Smith P, Bohlman M, Allan R, Goldman S, Bleecker E. Computerized tomography in obstructive sleep apnea: correlation of airway size with physiology during sleep and wakefulness. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:221–26.
- 91) Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Waking and sleeping upper airway muscle activity in apnea patients versus normal control. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1880–887.
- 92) Jenkinson C, Davies RJ, Mullins R, Stradling JR. Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised prospective parallel trial. *Lancet* 1999; 353:2100–105.

- 93) O'Donoghue FJ, Catcheside PG, Jordan AS, Bersten AD, McEvoy RD. Effect of CPAP on intrinsic PEEP, inspiratory effort, and lung volume in severe stable COPD. *Thorax* 2002; 57:533–39.
- 94) Schwab RJ, Pack AI, Gupta KB, Metzger LJ, Oh E, Getsy JE, Hoffman EA, Geffer WB. Upper airway and soft tissue structural changes induced by CPAP in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1106–116.
- 95) Abbey NC, Block AJ, Green D, Mancuso A, Hellard DW. Measurement of pharyngeal volume by digitized magnetic resonance imaging: effect of nasal continuous positive airway pressure. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:717–23.
- 96) Van de Graaff WB. Thoracic traction on the trachea: mechanisms and magnitude. *J Appl Physiol* 1991; 70:1328–363.
- 97) Mezzanotte WS, Tangel DJ, Fox AM, Ballard RD, White DP. Nocturnal nasal continuous positive airway pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Influence on waking respiratory muscle function. *Chest* 1994; 106:1100-108.
- 98) Diaz O, Iglesia R, Ferrer M, Zavala E, Santos C, Wagner PD, Roca J, Rodriguez-Raisin R. Effects of noninvasive ventilation on pulmonary gas exchange and hemodynamics during acute hypercapnic exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1840-845.
- 99) Hillberg RE, Johnson DC. Noninvasive ventilation. *New Engl J Med* 2004; 337:1746-752.
- 100) Banner B, Schonfer B; Sortor-Leger S. Equipment needs for noninvasive mechanical ventilation. *Eur Respir J* 2002; 20:1029-036.
- 101) Brochard L, Isabey D, Piquet J, *et al.* Reversal of acute exacerbation of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask. *N Engl J Med* 1990; 323:1523-530.

- 102) Dodds WJ, *et al.* Quantitation of pharyngeal motor function in normal human subjects. *J Appl Physiol* 1975; 39:692-96.
- 103) Foglio C, Vitacca M, Quadri A, Scalvini S, Marangoni S, Ambrosino N. Acute exacerbation in severe COPD patients: Treatment using positive pressure ventilation by nasal mask. *Chest* 1992; 101:1533-538.
- 104) Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, *et al.* Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333:817-22.
- 105) Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1799-806.
- 106) Appendini L, Purro A, Gudjonsdottir M, Baderna P, Patessio S, Zanaboni C, Donner CF, Rossi A. Physiologic response of ventilator-dependent patients with chronic obstructive pulmonary disease to proportional assist ventilation and continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1510-517.
- 107) Buda AJ, Pinsky MR, Ingels NB, *et al.* Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med* 1979; 301:453-59.
- 108) Rasanen J, Heikkila J, Downs J, *et al.* Continuous positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Cardiol* 1985; 55:296-0.
- 109) Lenique F, Habis M, Lofaso F, *et al.* Ventilatory and hemodynamic effects of continuous positive airway pressure in left heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:500-05.
- 110) Berstein AD, Holt AW, Veding AE, *et al.* Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *N Engl J Med* 1991; 325:1825-830.

- 111) Branson RD, Hurst JM, Dehaven CB. Mask setup: state of the art. *Respir Care* 1985; 30:846-57.
- 112) Andersen JB, Qvist J, Kann T. Recruiting collapsed lung through collateral channels with positive end-expiratory pressure. *Scand J Respir Dis* 1980; 61:20-5.
- 113) Groth S, Stafanger G, Disrksen H, Andersen JB, Falk M, Kelstrup M. Positive expiratory pressure (PEP – mask) physiotherapy improves ventilation and reduces volume of trapped gas in cystic fibrosis. *Bull Eur Physiopathol Respir*, 1985; 21:339-343.
- 114) West JB. *Respiratory Physiology – the essentials*. In: West JB. *Ventilation and perfusion relationships*. 5nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996. p. 51-69
- 115) Quan SF, Falltrick RT, Schlobohm RM. Entubation from ambient on expiratory positive airway pressure in adults. *Anesthesiology* 1981; 55:53-6.
- 116) Wilson BA, Jackson PJ, Evans J. Effects of positive end-expiratory pressure breathing on exercise-induced asthma. *Int J Sports Medicine* 1981; 2:27-0.
- 117) Schlobohm RM, Falltrick RT, Quan SF, Katz A.J. Lung volumes, mechanics and oxigenation during spontaneous positive-pressure ventilation: the advantage of CPAP over EPAP. *Aneshesiology* 1981; 55:416-22.
- 118) Deegan PC, *et al.* Effects of positive airway pressure on upper dilator muscle activity and ventilatory timing. *J Appl Physiol* 1996; 81:470-79.
- 119) Miro AM, Pinsky MR, Rogers PL. Effects of the components of positive airway pressure on work of breathing during bronchospasm. *Crit Care* 2004; 8: R72-1.
- 120) Layon J, *et al.* Continuous positive airway pressure (CPAP) and expiratory positive airway pressure (EPAP) increase functional residual capacity equivalent. *Chest* 1986; 89:517-21.
- 121) O'Brodovich H, Coates G e Marrin M. Effect of inspiratory resistance and PEEP on <sup>99m</sup>Tc-DTPA clearance. *J Appl Physiol* 1986; 60:1461-465.

- 122) Marks JD, Luce JM, Lazar NM, Ngao-Sun W, Lipavsky A e Murray JF. Effect of increases in lung volume on clearance of aerosollized solute from human lungs. *J Appl Physiol* 1985; 59:1242-248.
- 123) Suzuki Y, Kanazawa M, Fujishima S, Ishizaka A, Kubo A. Effect of external negative pressure on pulmonary <sup>99m</sup>Tc-DTPA clearance in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:108-12.
- 124) Nolop KB, Maxwell DL, Royston D e Hughes JMB. CPAP-induced changes in DTPA clearance in smokers and non smokers: pressure versus volume [abstract]. *Am Res Respir Dis* 1985; 131:A403.
- 125) Paiva DN e Menna-Barreto SS. Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas (CPAP) e Permeabilidade Epitelial Pulmonar Avaliada pela Depuração do <sup>99m</sup>Tc-DTPA. *Revista Brasileira de Clínica Médica* 2004; 13: 103-10.
- 126) Egan EA. Lung inflation, lung solute permeability and alveolar edema. *J Appl Physiol* 1982; 53: 121-25.
- 127) Barrowcliff MP, Zanelli GD, Jones JG. Pulmonary clearance of radiotracers after positive end-expiratory pressure or acute lung injury. *J Appl Physiol* 1989; 66: 288-94.
- 128) Nolop KB, Braude S, Taylor KM, Royston D. Epithelial and endothelial flux after bypass in dogs: effect of positive end-expiratory pressure. *J Appl Physiol* 1987; 62: 1244-249.
- 129) Nunn JF. *Applied respiratory physiology*. London: Butterworths; 1987.
- 130) Dean E, Effect of body position on pulmonary function. *Physical Therapy* 1985; 65:613-18.
- 131) Mason GR, Mena I, Maublant J, Sietsema K e Effros RM. The effect of PEEP and posture on the clearance of inhaled small solutes from the lungs in normal subjects [abstract]. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:A346.

## 5. ARTIGO EM LINGUA INGLES A

### **PULMONARY CLEARANCE OF DIETHYLENOTRIAMINE PENTAACETIC ACID (DTPA) RADIOAEROSOL IN HEALTHY INDIVIDUALS SUBMITTED TO CONTINUAL POSITIVE AIRWAY PRESSURE**

Dulciane Nunes Paiva<sup>1</sup>, Sergio Saldanha Menna Barreto<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Assistant - Professor of Physiotherapy at the University of Santa Cruz do Sul – UNISC. Working on a Doctorate Degree from the Federal University of Rio Grande do Sul – UFRGS

<sup>2</sup> Professor of Medicine - Department of the School of Medicine at UFRGS – Pneumology Department at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

**Assay Location:** Pneumology Department and Nuclear Medicine Department at Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA)

**Direct all correspondence to:**

Dulciane Nunes Paiva

Rua 28 de Outubro, 569 / 603

CEP 91815-710. Santa Cruz do Sul - RS, Brazil

E-mail: [dulciane@unisc.br](mailto:dulciane@unisc.br)

**Financial Support:** Research Support Fund (FIPE) of Hospital de Clínicas in Porto Alegre (HCPA).

## Abstract

**Introduction:** Pulmonary clearance rate of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA is a pulmonary permeability index. Continuous positive airway pressure (CPAP), applied in a non-invasive way, results in an increase of the CRF and pulmonary volume. **Objective:** Evaluate the changes in pulmonary clearance of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA with CPAP at 20 and 10 cm H<sub>2</sub>O in supine and sitting position in healthy individuals. **Materials and Methods:** This unblinded clinical trial (within subjects design) (n=36). Each individual was his/her own control, distributed into **Group 1 (CPAP 20 cm H<sub>2</sub>O Supine)** (n=8); **Group 2 (CPAP 20 cm H<sub>2</sub>O Sitting)** (n=8); **Group 3 (CPAP 10 cm H<sub>2</sub>O Supine)** (n = 11), and **Group 4 (CPAP 10 cm H<sub>2</sub>O Sitting)** (n=9). The  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA was nebulized for 3 minutes with the individual in a sitting position and its clearance rate was recorded by scintigraphy under spontaneous respiration and with CPAP at 20 and 10 H<sub>2</sub>O in both sitting and supine positions. Spirometry was carried out in order to attest the normal pulmonary function. **Results:** Spirometry showed an average (SD) of FVC =  $4.67 \pm 1.12$  L, FEV<sub>1</sub> =  $3.88 \pm 0.80$  L, and FEV<sub>1</sub>/FVC =  $84.80 \pm 5.77$  %. CPAP of 20 cm H<sub>2</sub>O in supine (**Group 1**) reduced the T1/2 of the DTPA compound from  $75.05 \pm 19.18$  to  $48.69 \pm 20.76$  minutes (P = 0.009); with CPAP of 20 cm H<sub>2</sub>O (**Group 2**) in the sitting position there was a reduction of the T1/2 from  $75.03 \pm 30.25$  to  $39.76 \pm 9.95$  minutes (P=0.0057); when using 10 cm H<sub>2</sub>O in a supine position (**Group 3**) and sitting position (**Group 4**), there was no change of the T1/2, resulting in a change from  $67.69 \pm 11.28$  to  $67.39 \pm 20.04$  minutes (P= 0.3746) and from  $66.29 \pm 20.69$  to  $54.98 \pm 15.99$  minutes (P= 0.6086) respectively (Covariance Analysis ANOVA P<0.05). The change from a supine to a sitting position reduced significantly the T1/2, with CPAP of 20 cm H<sub>2</sub>O from  $48.69 \pm 20.76$  to  $39.76 \pm 9.95$  minutes (P =0.0255) and with CPAP at 10 cm H<sub>2</sub>O from  $67.39 \pm 20.04$  to  $54.98 \pm 15.99$  minutes (P = 0.016). **Conclusion:** The continuous positive pressure at 20 cm H<sub>2</sub>O produces an increase in the clearance rate of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA expressed by reduction of its T1/2, while the CPAP at 10 cm H<sub>2</sub>O does not produce this change. The change from a supine position to a sitting one produces an increase in the pulmonary clearance rate of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA at both pressure levels studied.

**Key Words:**  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA/ CPAP/ Epithelial permeability/ Pulmonary scintigraphy

## Introduction

The alveolar-capillary membrane, due to its extremely thin and slender size, is an excellent medium of separation between the alveolar air and the blood in the pulmonary capillaries providing a quick and effective way of exchanging the respiratory gases and making the diffusion of hydrosoluble particles in suspension in the alveolar air difficult <sup>1</sup>.

The pulmonary epithelial permeability can be evaluated by the pulmonary clearance rate of diethylenetriamine pentaacetic acid radioaerosol marked with Technetium-99m (<sup>99m</sup>Tc-DTPA) <sup>2,3</sup>. We can notice that in various pneumopathies there is a change in the pulmonary clearance rate of <sup>99m</sup>Tc-DTPA, such as in the Adult Respiratory Distress Syndrome in Adults (ARDS) <sup>4</sup>, in sarcoidosis <sup>5</sup> and in systemic lupus erythematosus <sup>6,7</sup>. Other authors have evaluated the pulmonary epithelial permeability in healthy individuals <sup>8</sup>.

Various studies have recorded the effect of PEEP (Positive End Expiratory Pressure) or CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) as being responsible for the increase in the <sup>99m</sup>Tc-DTPA aerosol clearance and thus having a secondary effect on the increase of pulmonary volume <sup>9,10,11,12,13,14</sup>.

CPAP is a non-invasive ventilatory support method in which both the inhaling and exhaling are kept above the atmospheric pressure and the connection between the person and the pressure generating source is done by means of a facial mask. The maintenance of a permanent air flow is made possible when using it, which results in an increase in pulmonary volume <sup>15</sup>. This method has been widely used with cardiac pulmonary edema <sup>16</sup>,

in obstructive sleep apnoea <sup>17,18</sup>, and in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients <sup>19,20</sup>.

Others have suggested that the increase in the pulmonary volume caused by the positive alveolar pressure accelerates the clearance of the <sup>99m</sup>Tc-DTPA complex by increasing the alveolar area <sup>21</sup>, which changes the permeability of the intraepithelial junction <sup>22</sup> or affects the integrity of the alveolar surfactant layer <sup>23</sup>. The effect of the pulmonary insufflation on the movement of the <sup>99m</sup>Tc-DTPA radioaerosol molecules continues to be discussed <sup>10</sup>.

There are studies that report the influence that the posture and regional pulmonary blood flow has on the use of macroaggregates <sup>3</sup>, as well as the behavior of the regional distribution of the pulmonary blood flow on orthostatism <sup>24</sup>.

The objective of this study was to evaluate the standard of pulmonary clearance of <sup>99m</sup>Tc-DTPA radioaerosol in healthy people using Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) of 10 cm H<sub>2</sub>O and 20 cm H<sub>2</sub>O in a sitting and supine position.

## **Methods**

This study was carried out in the Pneumology Department and Nuclear Medicine Department at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). The study was approved by the Scientific and Ethical Commissions of Research of HCPA and consent was given after informing all of the people included in the study. The protocol of this study was previously approved by the Scientific and Ethical Commissions as well as that of Radioprotection of HCPA.

The target population of this study was a pairwise sample of a group of 36 healthy individuals (young adults) offering themselves as volunteers to the Pneumology Department of HCPA. The size of the sample was obtained considering the analysis of pairwise controls. The significance level established was of 0.05 and the statistical power was 80%.

This unblinded clinical trial (within subjects design). According to Hulley *et al.*, during clinical trials the researcher applies treatment (action) and observes its effects on an outcome. The main characteristic of this study is the capacity to demonstrate causality. This occurs especially in the random allocation of the action that can eliminate the influence of confounding variables. In the present study, it was not possible to do this blinding because all of the measurements were obtained automatically<sup>25</sup>.

The people included in the study were 18 years of age or older, non-smokers, or that had not smoked in the last 30 days or more prior to the study. Excluded from the group were pregnant or nursing women, women with a delayed menstruation, as well as anyone with chronic pneumopathies or acute respiratory symptoms.

The evaluation of the pulmonary function by the spirometric test served to test the normality of the ventilatory capacity of the members undergoing the test<sup>26</sup>. The Forced Expiratory Volume (FEV<sub>1</sub>), the Forced Vital Capacity (FVC), and the FEV<sub>1</sub>/FVC relation were the parameters evaluated in this study. The Collins Survey II Spirometer interfaced to a Collins Eagle II Microprocessor (Warren E. Collins, Inc., Boston, USA) was used and the results were expressed in percentage of that forecasted for sex, age, and height according

to the norms provided by the Brazilian Society of Pneumology and Physiology (SBPT)<sup>27</sup>. The best of the three acceptable FVC curves was considered.

Later, each volunteer was submitted to a pulmonary scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-DTPA radioaerosol in two stages and each person was their own control. The first step consisted in carrying out the pulmonary scintigraphy during spontaneous breathing and the second stage was to carry out the scintigraphy while breathing with non-invasive ventilatory support with CPAP (BiPAP® STD/30 Respironics Inc®, Murrysville, Pennsylvania, USA), and this last one being the situation of treatment. Both scintigraphies were carried out within an interval of one week.

The radioactivity to which the individual was exposed was very little, equivalent to a chest X-ray. The level of radiation to which each person was exposed was of 3 to 4 mCi, which has no negative effect at all on the individual<sup>28</sup>. All of the people in the research were then submitted to a pulmonary scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-DTPA radioaerosol in order to evaluate the pulmonary clearance rate of the <sup>99m</sup>Tc-DTPA complex.

In order to obtain the scintigraphic images, the person underwent nebulization of the <sup>99m</sup>Tc-DTPA complex during three minutes using a continuous flow of oxygen (O<sub>2</sub>) of nine liters per minute (9 l/min), in a sitting position, breathing slowly in a volume of air current. The people remained under medical supervision in order to make sure that the inhalation procedures and the techniques of inhaling the radiopharmaceutical of <sup>99m</sup>Tc-DTPA were executed correctly. At the end of the inhalation, the volunteer was quietly sent to the exam room for the sequential scoring of the chest X-ray using an scintillation gamma camera (Starcan 40000i, GE, EUA), equipped with a low-energy collimator, and consequently

a scintigraphic image was obtained. The scoring of the thorax radioactivity was done at every 20 seconds during a total exam period of 30 minutes.

O  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA compound was prepared by adding  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate ( $^{99m}\text{Tc-O}_4^-$ ) to a commercially produced lyophilized preparation containing the DTPA (DTPA- $^{99m}\text{Tc}$  IPEN, Brazil). The  $^{99m}\text{Tc-O}_4^-$  was obtained from the IPEN –TEC  $^{99m}\text{Tc}$  Generator (Institute of Energy and Nuclear Research, São Paulo, SP, Brazil). The nebulized solution was made up of 2.5 ml of 0.9% saline solution added to the DTPATEC-S flask, from which a volume of 1.25 ml was taken and added to the dose of 740 MBq of  $^{99m}\text{Tc-O}_4^-$ . Saline solution of 0.9% was added to this volume until a level of 5 ml was reached. To minimize the dissociation of the  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA radiopharmaceutical complex, it was prepared 60 minutes before it was used.

The chromatographic quality of the complex was controlled in the solution to be nebulized as part of the technique's application routine in each portion of the DTPA complex obtained by HCPA's Nuclear Medicine Department. Thin-layer chromatography was carried out with aluminum chromatography sheets without a fluorescent indicator (E. Merck, D-6100, Darmstadt, Federal Republic Germany), using acetone as solvent. The scoring was done using a spectrometer (Gamma Counter in Pojo for RIA/IRMA, model MN 2000 EIP - Injetron Electronica, Buenos Aires, Argentina). The connection of the  $^{99m}\text{Tc-O}_4^-$  to the DTPA was greater than 98%.

The  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA radioaerosol was delivered by a portable device specific for pulmonary inhalation of radioactive aerosols (Aerogama®, Medical, Porto Alegre, RS, Brazil). Figure 1 illustrates the basic structure of the system that generated the radioaerosol used for this study.

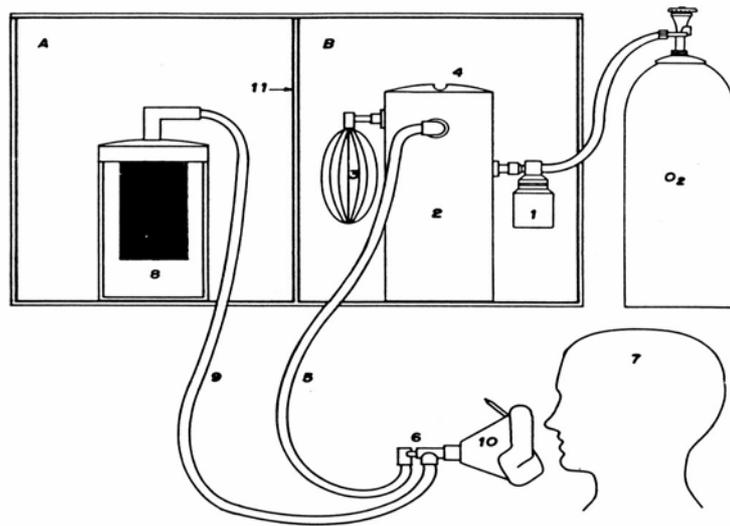


Figure 1 – Basic structure of the system that generated the radioaerosol. A: Exhaling module. B: Inhaling module. 1 - Nebulizer. 2 - Decantation chamber. 3 - Complacency chamber. 4 - Unidirectional valve. 5 - Inhaling connection hose. 6 - Unidirectional valve. 7 - Patient. 8 - Filter. 9 - Exhaling connection hose. 10 - Mouth-nose adaptation mask. 11 - Lead casing. Adapted from Dalcin, PTR. Doctorate Thesis. Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1996.

A time-activity curve was obtained for each pulmonary region of interest for both situations - spontaneous breathing and during positive pressure application. Any errors that may have occurred during radioactive scoring were corrected by means of a process of adjusting the curve following the mathematical model most indicated for the pulmonary physiological function and including the correction for the drop of the  $^{99m}\text{Tc}$ .

A data processing system (Starcam 4000i Processing Station, GE, USA) was interfaced with the image acquisition equipment made it possible to store the information obtained and from which it was possible to detect the pulmonary clearance rate of the  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA. No correction was done for the radioactivity of the circulating blood and of the extrapulmonary tissues <sup>29</sup>.

Based on the data stored, two regions of interest were identified: left lung and right lung. The delineation of each region of interest was done by creating a rectangle as close as possible to the radioactive activity limits in each lung. The width was determined by the most cranial and most caudal points in each lung. This delineation was done using the option, from the program used, of semi-automatic selection of the regions of interest. A time-activity curve was generated for each region of interest. In order to correct any possible errors of measuring radioactive scoring and to build an ideal curve onto which the equation for calculating the clearance rate could be applied, a process of adjusting the curve was then applied following the mathematical model most indicated for the physiological function in question and including the correction for the drop of the  $^{99m}\text{Tc}$ . The model used was the method of the minimum mean-square. This process was carried out by selecting from the program used the option of adjusting the exponential curves.

The values obtained were expressed in  $T_{1/2}$  (in minutes), which is referred to as time elapsed so that the initial radioactive scoring would be cut in half. According to Barrowcliff *et al.* (1987)<sup>2</sup>, this is an appropriate way of expressing the result of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA clearance.

### **Pulmonary Clearance Rate of $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA Radioaerosol with Continuous Positive Airway Pressure (CPAP).**

The non-invasive ventilation modality using CPAP may be applied in various forms: using a conventional mechanical ventilator, using a non-invasive ventilator, or using a continual flow generating system (flow generator). This last one has been widely used due to its low cost and practicality.

The system used for this research was that of non-invasive ventilation using a BiPAP® device. This works only with ambient air and the gaseous mixture may be enriched with oxygen by means of adaptation parts. The ventilator was adapted to the electric power source and the dislocated gas supplied the airways through the nasopharynx and oropharynx by means of a facial mask fit snugly to the face. The facial mask used was made of anti-allergic natural silicone, anatomically shaped, which provided a perfect fit without causing discomfort when applied (Respironics Inc®, Murrysville, Pennsylvania, USA).

The equipment allowed adjusting the pressure levels at 10 cm H<sub>2</sub>O and 20 cm H<sub>2</sub>O. The passage of the flow to the person took place by means of a 2 or 3-meter long flexible, corrugated hose made of non-toxic PVC, fitted to the siliconized facial mask that contains unidirectional valves (inhaling/exhaling), and a head fastener to adjust the mask.

The study was developed with the following distribution: **(Group 1) Supine Control Group (n = 8)** - individuals submitted to pulmonary scintigraphy in a supine position and spontaneous respiration, and the **Supine CPAP 20 cm H<sub>2</sub>O Group** - individuals from **Group 1** submitted to pulmonary scintigraphy in a supine position under CPAP of 20 cm H<sub>2</sub>O. **(Group 2) Sitting Control Group (n = 8)** - individuals submitted to pulmonary scintigraphy in a sitting position and spontaneous respiration, and the **Sitting CPAP 20 cm H<sub>2</sub>O Group** - individuals from **Group 2** submitted to pulmonary scintigraphy in a sitting position under CPAP of 20 cm H<sub>2</sub>O. **(Group 3) Supine Control Group (n = 11)** - individuals submitted to pulmonary scintigraphy in a supine position and spontaneous respiration, and the **Supine CPAP 10 cm H<sub>2</sub>O Group** - individuals from **Group 3** submitted to pulmonary scintigraphy in a supine position under CPAP of 20 cm H<sub>2</sub>O. And lastly, **(Group 4) Sitting Control Group (n = 9)** - individuals submitted to pulmonary

scintigraphy in a sitting position and spontaneous respiration, and the **Sitting CPAP 10 cm H<sub>2</sub>O Group** - individuals from **Group 4** submitted to pulmonary scintigraphy in a sitting position under CPAP of 10 cm H<sub>2</sub>O.

One week after the pulmonary scintigraphy was carried out during spontaneous breathing in supine and sitting position, all of the volunteers were submitted to nebulization of the <sup>99m</sup>Tc-DTPA complex, which lasted three minutes with the use of a continual flow O<sub>2</sub> at 9 l/min with the person in a sitting position. Next, the individuals from **GROUP 1 and from GROUP 3** stayed in a supine position (Figure 2) and the individuals from **GROUP 2 and GROUP 4** in a sitting position (Figure 3). Furthermore, in the gamma camera they were fitted to the non-invasive ventilator at a level of 20 cm H<sub>2</sub>O and 10 cm H<sub>2</sub>O in their respective groups. The volunteers were oriented to breathe slowly at an air volume current. The <sup>99m</sup>Tc-DTPA radioactivity measurement was taken with the collimator positioned about 1.5 cm in front of the chest of the person being analyzed. This made it possible to visualize and record the distribution of the radioaerosol in both pulmonary fields. The scoring of the thorax radioactivity was done at every 20 seconds during a total exam period of 30 minutes. After the exam, the non-invasive ventilator was deactivated and the facial mask was carefully removed, allowing the person to breathe normally in ambient air.



**Figure 2** - Supine position for the acquisition of images and for the sequential scoring of the thorax radioactivity while under non-invasive ventilatory support with CPAP.



**Figure 3** - Sitting position for the acquisition of images and for the sequential scoring of the thorax radioactivity while under non-invasive ventilatory support with CPAP.

### **Statistical Analysis**

In order to tabulate the results, an Excel version 2002 database was used. The statistical analysis of the data was done using a SPSS (Statistical Package for Social

Science) version 12 program and SAS (Business Intelligence and Analytic Software) version 8.0.

The one-way ANOVA test and the Tukey Test was used to analyse the anthropometric data of subjects. Qualitative data were analysed by the Chi-Square Test. Correlations were assessed using Pearson and Spearman rank correlation. The ANOVA test was used for multiple factors, controlled for the co-variables (age, height, weight and Body Mass Index - BMI), followed by the test of the minimum significant differences. For the purpose of statistical significance, an effect of  $P < 0.05$  was established.

## Results

The pairwise sample was a group of 36 healthy young adults that offered themselves as volunteers to the Pneumology Department and Nuclear Medicine Department of HCPA. Each individual was his/her own control and was randomly distributed into one of the following groups: **Group 1 (n = 8) – Supine CPAP 20 cm H<sub>2</sub>O Group** - pulmonary scintigraphy in supine position under CPAP of 20 cm H<sub>2</sub>O. **Group 2 (n = 8) – Sitting CPAP 20 cm H<sub>2</sub>O Group** - pulmonary scintigraphy in a sitting position under CPAP of 20 cm H<sub>2</sub>O. **Group 3 (n = 11) – Supine CPAP 10 cm H<sub>2</sub>O Group** - pulmonary scintigraphy in a supine position under CPAP of 10 cm H<sub>2</sub>O. **Group 4 (n = 9) – Sitting CPAP 10 cm H<sub>2</sub>O Group** - pulmonary scintigraphy in a sitting position under CPAP of 10 cm H<sub>2</sub>O.

The sample presented average and standard deviation levels for the age of  $26.17 \pm 6.43$  and the Body Mass Index (BMI) of  $22.88 \pm 3.95 \text{ Kg/m}^2$  with a 95% reliability interval (RI 95%) of 24.03:28.31. Analyzing men and women separately, the sample had 24 Caucasian women with an average age of  $26.63 \pm 7.17$  years old and BMI of  $21.36 \pm 2.02$

kg/m<sup>2</sup> and had 12 Caucasian men with an average age of 25.25 ± 4.75 years old and BMI of 25.91 ± 5.10 kg/m<sup>2</sup>.

The distribution of the individuals in the sample was random, as well as their intra-group distribution by gender, age, weight, and height. These characteristics are presented on Table 1. The age of the individuals did not vary between the groups studied (P = 0.417), neither did their body weight (P = 0.055) nor their BMI (P = 0.379) (Simple Analysis of Variance – Anova) (P < 0.05). There was, however, a significant variation in height (P = 0.006) between group 2 and 3 (Tukey's Test - P = 0.004).

**Table 1** - Anthropometric data of the groups studied.

<b>Variables</b>	<b>Group 1 ± SD</b>	<b>Group 2 ± SD</b>	<b>Group 3 ± SD</b>	<b>Group 4 ± SD</b>
Age (years)	28.25 ± 4.83	25.25 ± 3.69	26.92 ± 9.17	23.88 ± 4.97
Weight (Kg)	67.66 ± 14.01	75.31 ± 9.68	55.96 ± 4.62	69.75 ± 23.72
Height (cm)	1.71 ± 0.10	1.76 ± 0.08	1.63 ± 0.06	1.68 ± 0.06
BMI	22.92 ± 2.49	24.11 ± 1.46	21.01 ± 2.14	24.42 ± 7.21

**Group 1** = Supine CPAP 20 cm H<sub>2</sub>O Group. **Group 2** = Sitting CPAP 20 cm H<sub>2</sub>O Group. **Group 3** = Supine CPAP 10 cm H<sub>2</sub>O Group. **Group 4** = Sitting CPAP 10 cm H<sub>2</sub>O Group. SD = Standard Deviation; BMI = Body Mass Index.

The Chi-Square test of Independence brought out differences as to the distribution of genders between the groups studied (Table 2).

**Table 2** – Distribution of gender between the groups studied.

<b>Gender</b>	<b>Group 1</b>	<b>Group 2</b>	<b>Group 3</b>	<b>Group 4</b>	<b>Total</b>
Women (n)	4	2	12	7	24
Percentage of the group	50	25	100	77.8	66.7
Men (n)	4	6	0	2	12
Percentage of the group (%)	50	75	0	22.2	33.3
Total (n)	8	8	11	9	36
Percentage (%)	100	100	100	100	100

**Group 1** = Supine CPAP 20 cm H<sub>2</sub>O Group. **Group 2** = Supine CPAP 10 cm H<sub>2</sub>O Group. **Group 3** = Sitting CPAP 20 cm H<sub>2</sub>O Group. **Group 4** = Sitting CPAP 10 cm H<sub>2</sub>O Group. n = number of individuals.

Upon correlating the variables of age, weight, height, and BMI with the T<sub>1/2</sub> of the <sup>99m</sup>Tc-DTPA radioaerosol, a significant correlation was seen between the height and pulmonary clearance rate of the <sup>99m</sup>Tc-DTPA (Pearson's Correlation Coefficient) (P < 0.05). The other anthropometric variables did not present the same correlation (Table 3).

The person's gender did not interfere in the T<sub>1/2</sub> of the <sup>99m</sup>Tc-DTPA compound. The T<sub>1/2</sub> of the women was 58.54 ± 19.45 minutes and of men was 45.96 ± 18.89 minutes, there being no significant variation of the clearance rate of this compound between the genders (P = 0.074) (Chi-Square Test for Independent Samples) (P < 0.05).

**Table 3** - Correlations between age, weight, height, and BMI with the pulmonary clearance rate of the <sup>99m</sup>Tc-DTPA.

<b>Variables</b>	<b>PM Rate (T1/2) Level of r / level of p*</b>
Age (years)	0.004 / 0.984
Weight (Kg)	- 0.134 / 0.437
Height (cm)	- 0.482 / 0.003 *
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	0.126 / 0.462

PM Rate = average of the right and left lungs of the pulmonary clearance rate of <sup>99m</sup>Tc-DTPA. T1/2 = half-life of transference for the pulmonary clearance rate. BMI = Body Mass Index. Level of p\* = Spearman's correlation test. \* Statistical significance

Once the interference of height on the pulmonary clearance rate of the <sup>99m</sup>Tc-DTPA was evidenced, the ANOVA Test for Multiple Factors was used followed by the Minimum Significant Differences Test in order to evaluate the behavior of the T1/2 of the <sup>99m</sup>Tc-DTPA compound with the use of CPAP in different postures. For the purpose of statistical significance, an effect of P < 0.05 was established. The data was expressed as an average and standard deviation.

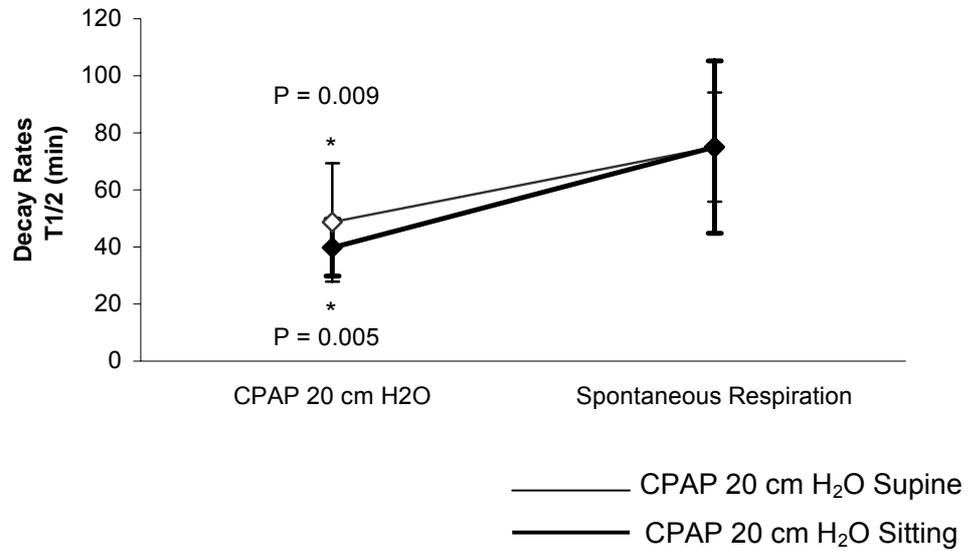
### **Pulmonary Clearance Data of the <sup>99m</sup>Tc-DTPA Compound in the Volunteers Studied**

The analysis of the results related to the clearance rate of the <sup>99m</sup>Tc-DTPA compound was done considering the average of the right and left lung since no statistical difference

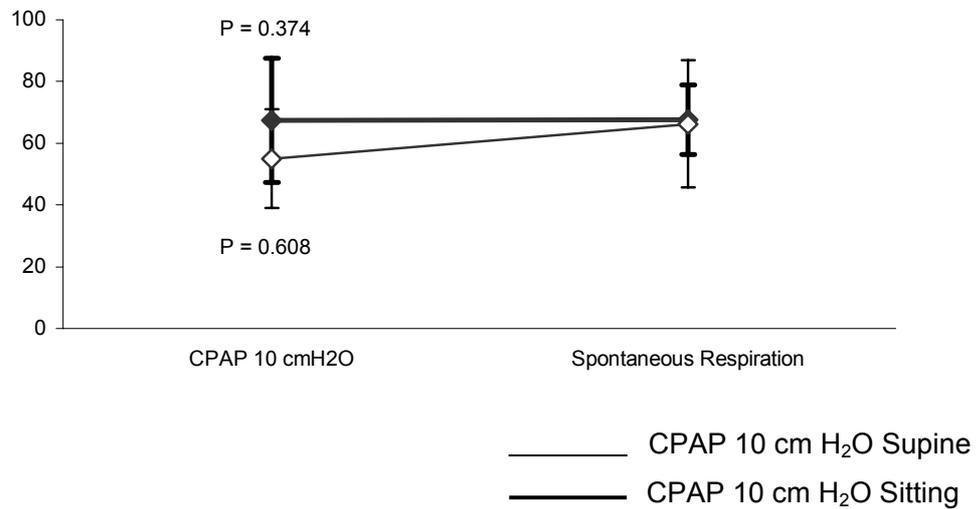
was found between the two lungs in the four groups analyzed: **Group 1** ( $P = 0.312$ ), **Group 2** ( $P = 0.457$ ), **Group 3** ( $P = 0.084$ ), and **Group 4** ( $P = 0.939$ ).

The individuals that were submitted to scintigraphy in supine position, with CPAP of 20 cm H<sub>2</sub>O (**Group 1**), presented a statistically significant reduction of the T1/2 from  $75.05 \pm 19.18$  to  $48.69 \pm 20.76$  minutes ( $P = 0.009$ ). Those submitted to the positive pressure of 20 cm H<sub>2</sub>O in a sitting position (**Group 2**), presented a significant reduction of the T1/2 from  $75.03 \pm 30.25$  to  $39.76 \pm 9.95$  minutes ( $P = 0.005$ ) (Figure 4). Those that were submitted to CPAP of 10 cm H<sub>2</sub>O in a supine position (**Group 3**) did not show a significant change of the T1/2, having a variation from  $67.69 \pm 11.28$  to  $67.39 \pm 20.04$  minutes ( $P = 0.374$ ). Upon analyzing the application of CPAP levels of 10 cm H<sub>2</sub>O in the sitting position (**Group 4**), it was observed that there was no significant variance of the T1/2, showing a variation from  $66.29 \pm 20.69$  to  $54.98 \pm 15.99$  minutes ( $P = 0.608$ ) (Figure 5) (Analysis of Covariance ANOVA) ( $P < 0.05$ ).

Figure 6 shows the variation of the T1/2 in minutes between the groups analyzed. The change from a supine position to a sitting one reduced significantly the T1/2 of <sup>99m</sup>Tc-DTPA with CPAP of 20 cm H<sub>2</sub>O from  $48.69 \pm 20.76$  to  $39.76 \pm 9.95$  minutes ( $P = 0.0025$ ) and with CPAP of 10 cm H<sub>2</sub>O from  $67.39 \pm 20.04$  to  $54.98 \pm 15.99$  minutes ( $P = 0.016$ ).

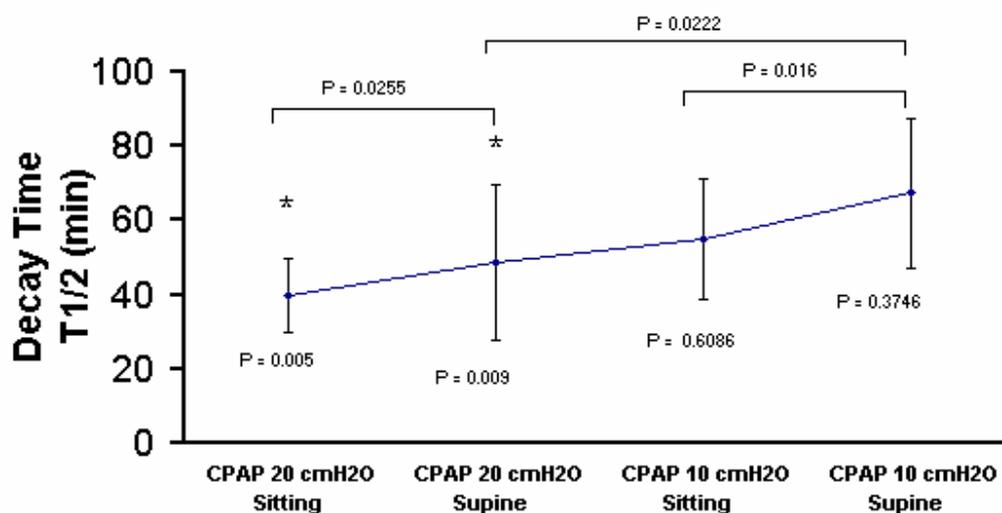


**Figure 4** - Variation of the half-life transference time of the <sup>99m</sup>Tc-DTPA (T1/2) using CPAP of 20 cm H<sub>2</sub>O in a supine and sitting position. \* statistically significant difference at P < 0.05.



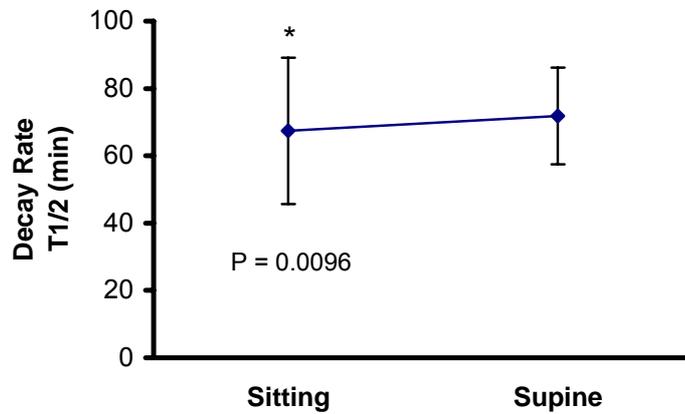
**Figure 5** - Variation of the half-life transference time of the <sup>99m</sup>Tc-DTPA (T1/2) using CPAP of 10 cm H<sub>2</sub>O in a supine and sitting position.

Upon analyzing the effect of the positive pressure variation in a singular position, it was observed that in the supine position there is a significant reduction of the T1/2 from  $67.39 \pm 20.04$  to  $48.69 \pm 20.76$  minutes with the application of CPAP of 10 cm H<sub>2</sub>O and 20 cm H<sub>2</sub>O, respectively ( $P = 0.022$ ). In the sitting position, it was observed that there was no significant variation with the change in the levels of CPAP of 20 cm H<sub>2</sub>O to 10 cm H<sub>2</sub>O ( $P = 0.5727$ ), where the T1/1 varied from  $54.98 \pm 15.98$  to  $39.76 \pm 9.95$  respectively (Figure 6).



**Figure 6** - Intragroup and intergroup variation of the time of transference half-life of <sup>99m</sup>Tc-DTPA (T1/2) with CPAP of 20 cm H<sub>2</sub>O and CPAP of 10 cm H<sub>2</sub>O in a sitting and supine position. \* statistically significant difference in relation to the control situation ( $P < 0.05$ ).

Upon analyzing the influence of the variation of the sitting to the supine position on the clearance rate of the <sup>99m</sup>Tc-DTPA radioaerosol in spontaneous breathing, it was observed that there was a statistically significant reduction of the T1/2 from the supine position to the sitting ( $P = 0.009$ ) (Figure 7).



**Figure 7** - Variation of the half-life transference time of the  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA ( $T_{1/2}$ ) under spontaneous respiration from a supine to a sitting position. \* statistically significant difference ( $P < 0.05$ ).

### Spirometric Data of the Volunteers Studied

All of the individuals underwent spirometry in order to attest the normal pulmonary function. The average level of the spirometric data of the sample studied, expressed as an average and standard deviation was of  $\text{FVC} = 4.67 \pm 1.12$ ;  $\text{FEV}_1 = 3.88 \pm 0.80$  and  $\text{FEV}_1/\text{FVC} = 84.80 \pm 5.77$ . These results were in accordance with the levels forecasted age, weight, and height given by the American Thoracic Society<sup>30, 31</sup>.

## Discussion

The present study consisted of a unblinded clinical trial (within subjects design). The factor under study was the continuous positive pressure and the outcome, measuring the clearance rate of the  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA radioaerosol.

The clinical trials make it possible to demonstrate causality. The allocation of the individuals was random, but as for the blinding of the examiner, this was not possible as the results of the measurements were automatic. A data processing system was used that automatically determined the pulmonary clearance rate of the compound  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA.

There was a significant variation in the gender and height among the groups studied. This was due to the fact that the individuals were distributed in their groups randomly.

Upon analyzing the possible factors of interference on the  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA clearance rate, the statistically significant effect of the height was observed on the T1/2 of the compound DTPA; the other anthropometric variables did not present the same correlation. For this reason, the effect of the continuous positive pressure and of the posture on the T1/2 of the  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA radioaerosol was analyzed using the Analysis of Variance test for Multiple Factors.

### **Effect of the Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) on the Clearance Rate of the $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA Radioaerosol**

CPAP has been used in treating hypoxemic respiratory failure <sup>32,33</sup>, in combating postextubation hypoxemia <sup>34,35</sup>, with the obstructive sleep apnoea syndrome <sup>36,17,18</sup>, and in

the cardiac pulmonary edema, by redistributing the intraalveolar liquid <sup>16</sup>. Its application allows an increase in pulmonary volume and in its residual-functional capacity <sup>37,38</sup>.

Marks *et al.* evaluated the effect of pulmonary insufflation on the clearance of <sup>99m</sup>Tc-DTPA radioaerosol in healthy individuals and showed that the clearance of the compound DTPA accelerates exponentially with the increase of the CPAP levels between 6 and 18 cm H<sub>2</sub>O <sup>11</sup>. According to Suzuki *et al.*, the increase in the clearance of the DTPA compound occurs due to the distension of the intraepithelial junctions and is not related to the increase of the area neither to the thickness of the alveolar surface <sup>9</sup>.

The results obtained in the present study demonstrated that the Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) of 20 cm H<sub>2</sub>O applied both in a supine position (P = 0.009) or in a sitting one (P = 0.005) produces an increase in the pulmonary clearance of the <sup>99m</sup>Tc-DTPA radioaerosol. When the level of 10 cm H<sub>2</sub>O was used, there was no statistically significant difference in the pulmonary clearance of the <sup>99m</sup>Tc-DTPA aerosol in the supine (P = 0.374) and sitting (P = 0.608) positions.

According to Egan *et al.*, accentuated pulmonary hyper-distension is necessary so that acceleration takes place in the clearance of intraalveolar solutes <sup>39</sup>. O'Brodivich *et al.* demonstrated in sheep that an increase in the <sup>99m</sup>Tc-DTPA clearance occurred only when a high level of PEEP (15 cm H<sub>2</sub>O) was used - neither the increase of the intrapleural negative pressure nor the use of low levels of Positive End Expiratory Pressure (< 10 cm H<sub>2</sub>O) were capable of performing the pulmonary clearance of the <sup>99m</sup>Tc-DTPA compound

Other studies have evaluated the effect of PEEP on the  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA clearance. In 1980, Rinderknecht *et al.* demonstrated that 7 cm H<sub>2</sub>O of PEEP in humans with interstitial lung disease has a statistically significant difference, but of little significance biologically in the pulmonary clearance of this complex <sup>13</sup>. When levels of 9-15 cm H<sub>2</sub>O are applied, the clearance of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA doubles <sup>11,22</sup>. In 1985 Marks *et al.* <sup>11</sup> demonstrated that the effect of PEEP on the clearance of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA is not linear in humans.

Some reports suggest that the increase in the clearance rate of the DTPA compound occurs in relation to the increase of the pulmonary volume <sup>11,12</sup>. They suggest that during the positive pressure ventilation, the pulmonary volume variation is exclusively the cause of the increase in the pulmonary clearance of the  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA aerosol.

The mechanisms by which the pulmonary insufflation at elevated volumes causes an increase in the pulmonary clearance of the  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA are still controversial. Some authors attribute this effect to the increase of the diffusion area of the alveolar surface <sup>21</sup>, to the increase of the epithelial permeability <sup>22</sup>, to the functional changes undergone in the pulmonary surfactant layer <sup>23</sup>, or to the distension of the intercellular junctions of the alveolar epithelium <sup>41</sup>.

The alveolar epithelial cells have a semi-permeable nature, which make them more restrictive to the passage of solutes than the endothelial membrane <sup>2,42,43</sup>. The cellular pores that exist in these membranes seem to be the main sites for transporting the hydrophilic solutes <sup>42,2</sup>.

According to West *et al.*, the pulmonary insufflation at high volumes or the use of elevated levels of PEEP can result in a lesion to the alveolar-capillary barrier. In these

cases, discontinuity of the endothelial or epithelial layer was seen, but the basal membrane remained intact possibly because it is formed by type IV collagen, which gives it high tensile resistance. Whether these microlesions occur at the level of the intercellular junctions is still discussed. These lesions are quickly reversible once the transmural <sup>41</sup> pressure or the hydrostatic transmural pressure on the pulmonary capillary is reduced. According to Elliott *et al.*, about 70% of the epithelial and endothelial microlesions are reverted within a few minutes <sup>44</sup>.

### **Effect of the Posture on the Clearance Rate of the <sup>99m</sup>Tc-DTPA Radioaerosol**

We know that the CRF lowers considerably from the sitting to the supine position since in the supine position the gravitational force pushes the relaxed diaphragm cranially <sup>45</sup>.

This study shows that there was a significant variation of the T1/2 of the <sup>99m</sup>Tc-DTPA radioaerosol in spontaneous respiration when changing the posture from supine to sitting (P = 0.009). The sitting position increased the clearance rate of the DTPA compound in relation to the supine position probably due to the increase in the functional residual capacity.

When evaluating the effect of the change in posture with the use of Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) of 20 cm H<sub>2</sub>O and 10 cm H<sub>2</sub>O, it was observed that the change in posture from supine to sitting produced an increase in the clearance rate of the <sup>99m</sup>Tc-DTPA radioaerosol with the two levels of pressure used.

We know that the distribution of the ventilation and of the pulmonary perfusion varies according to the body's position. Gravity-dependent pulmonary regions present greater ventilation per unit of volume than the upper regions of the lungs when in respiration close to CRF. The alveoli in the non-dependent regions of the lungs are subject to a greater transpulmonary pressure and therefore have a greater volume than the alveoli in the dependent region of the lungs, making them less compliant because their volume presents less variation with each breath. The dependent regions of the lungs not only present more compliant alveoli, but they also present greater distribution of blood flow by gravitational action <sup>46,47</sup>.

The traditional theory that attributes to gravitational force the greater perfusion in dependent regions of the lungs, independent of the anatomic region, has been questioned <sup>48,49</sup>. Some studies have demonstrated that the vascular conductance also contributes to explain regional differences in the distribution of the blood perfusion in the pulmonary capillary bed.

Rinderknecht *et al.* studied the effect of the application of PEEP at 7 cm H<sub>2</sub>O on the clearance of the <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup> in normal individuals and observed that the clearance of this compound was greater in the upper lobes than in the bottom lobes and that the PEEP applied abolished these difference, a fact already confirmed before by Chopra *et al.* <sup>13,50</sup>. This discovery is due to the fact that inert gases are limited mainly by the blood flow and by solubility, while the radioactive tracers such as <sup>99m</sup>Tc-DTPA are limited by the diffusion or by the permeability of the pulmonary epithelium. The increase of the regional blood flow seems to produce a reduced effect on the clearance of solutes.

These considerations may explain why the clearance of solutes is not sensitive to the distribution of the blood flow in the orthostatic position, but does not clarify why the clearance of the  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA aerosol is greater in the lung apexes. The observation that PEEP can eliminate the existing differences between the clearance rate of this compound in the top and bottom lobes suggests that this difference occurs due to the greater distension of the non-dependent alveolar units.

In the present research, when comparing the effect of the CPAP of 20 cm H<sub>2</sub>O with that of 10 cm H<sub>2</sub>O on the clearance rate of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA radioaerosol in supine position, it was observed that there was a significant difference in the clearance of this compound between the two pressure levels studied ( $P = 0.022$ ). However, upon comparing if the positive pressure variation interfered in the T1/2 on the DTPA compound, in the sitting position, no statistical difference was observed ( $P = 0.572$ ). In this case, it is probable that in the sitting position, since there was an increase in the CRF and optimization of the diaphragmatic mechanics, the variation of the positive pressure from 10 to 20 cm H<sub>2</sub>O did not interfere significantly in the clearance rate of the radioactive compound. It is also worth pointing out that as the  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA compound was limited by diffusion, it is possible that the increase of the regional blood flow in the sitting position produced a reduction effect on the T1/2 of the  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA radioaerosol.

We know that smokers present a quicker pulmonary clearance rate than non-smokers, probably due to the harm done to the pulmonary membranes as a result of the active inflammation<sup>51</sup>. Nolop *et al.* studied the effect of CPAP of 10 cm H<sub>2</sub>O on the clearance of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA in smoking and non-smoking people and showed that in non-smokers the continuous positive pressure increased significantly the clearance of the  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA aerosol due to the increase of the pulmonary volume and that the smokers remained

immune to this effect<sup>52</sup>. It is believed that the interepithelial junctions in non-smokers are abnormally stretched<sup>52,51</sup>. This would allow a greater inflow of small hydrophilic particles such as <sup>99m</sup>Tc-DTPA. If CPAP allows a greater opening of the intraepithelial junctions, the smokers would therefore remain immune to this effect as they already have these junctions more opened due to the existing inflammatory process.

Therefore, it is possible that the use of the variation of positive pressure from 20 cm H<sub>2</sub>O to 10 cm H<sub>2</sub>O did not produce changes on the T1/2 of the <sup>99m</sup>Tc-DTPA aerosol in the sitting position because in this position the alveoli units, since they are already too stretched, do not allow variations in the positive pressure to change to any great extent the pulmonary clearance of the <sup>99m</sup>Tc-DTPA.

## **Conclusions**

The pulmonary clearance rate of <sup>99m</sup>Tc-DTPA is an excellent index for evaluating pulmonary epithelial permeability. Continuous positive airway pressure (CPAP), applied in a non-invasive way, results in an increase of the CRF and pulmonary volume. This study confirmed that the positive pressure of 20 cm H<sub>2</sub>O and the sitting position increase the clearance rate of the <sup>99m</sup>Tc-DTPA radioaerosol, expressed by reduction of the T1/2 of this compound. It is difficult, however, to extrapolate these findings to specific clinical situations. But we do know that the clearance of the <sup>99m</sup>Tc-DTPA aerosol in patients with ARDS is increased. Therefore, if these patients are hyper-insufflated, the increase in the clearance of the DTPA may occur not only due to the harm present in the pulmonary parenchyma, but also due to the increase of the pulmonary volume.

The reasons for the increase in the clearance rate of the  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA with the use of positive pressure still are not clear, but in many forms of the interstitial pulmonary disease occurs the substitution of the type I pneumocytes for immature type II pneumocytes. If the junctions between these cells are abnormally immature or increased in number, this can explain the change in the pulmonary permeability. In normal individuals, the increase of the alveolar permeability to the  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA radioaerosol with the use of continuous positive pressure of 20 cm H<sub>2</sub>O possibly is not related to the increase in the alveolar surface area but instead to the increase of epithelial permeability due to the distension of the interepithelial junctions induced by the alveolar insufflation.

The evidences that the elevated levels of positive pressure may result in microlesions on the microstructure of the pulmonary epithelium, and consequently increasing the alveolar permeability, make the controlled studies on the use of reduced air volume current with patients dependent on mechanical ventilation pertinent, in order to reduce the incidence of lesions in the alveolar microstructure and in barotrauma.

**Acknowledgments:**

- White Martins for providing the non-invasive ventilator BiPAP STD/30.
- The Post-Graduate Research Group (GPPG) of the Hospital de Clínicas in Porto Alegre, as part of the Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS) for their statistical and editorial support.
- Research Support Fund (FIPE) for their financial support.
- University of Santa Cruz do Sul – UNISC for their financial support.

## BIBLIOGRAPHICAL REFERENCES FOR THIS PAPER

Coates G, O'Brodivich H. Measurement of Pulmonary Epithelial Permeability with <sup>99m</sup>Tc-DTPA Aerosol. Seminar Nucl Med 1986; 15:275-84.

Barrowcliff MP, Jones JG. Solute permeability of the alveolar capillary barrier. Thorax 1987; 42:1-10.

Menna-Barreto S, Carvalho PA, Ludwing EB. Avaliação do fluxo sanguíneo pulmonar regional com macroagregados. Revista HCPA 1984; 4:25-8.

Braude S, Nolop KB, Hughes JMB, Barnes PJ e Royston D. Comparison of lung vascular and epithelial permeability indices in the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 1986; 133:1002-5.

Chinet T, Dusser D, Labrune S, Collignon MA, Chrétien J e Huchon GJ. Lung function declines in patients with pulmonary sarcoidosis and increased respiratory epithelial permeability to <sup>99m</sup>Tc-DTPA. Am Rev Respir Dis 1980; 141:445-9.

Dalcin PTR, Sessegolo RF, Menna-Barreto SS, Cunha RD, Brenol JCT, Marroni, BJ. Permeabilidade epitelial pulmonar no lúpus eritematoso sistêmico através da taxa de depuração pulmonar do radioaerossol de <sup>99m</sup>Tc-DTPA. Jornal de Pneumologia 1995; 21:287-94.

Dalcin PTR, Barreto SSM, Cunha RD, Xavier RM, Brenol JCT, Marroni BJ. Lung clearance of <sup>99m</sup>Tc-DTPA in systemic lupus erythematosus. *Braz J Med Biologic Res* 2002; 35:663-8.

Dalcin PTR, Rocha PM, Marroni BJ, Menna-Barreto SS. Estudo da permeabilidade epitelial pulmonar em indivíduos sadios não-tabagistas. *Revista Associação Médica Brasileira* 1996; 42:135-8.

Suzuki Y, *et al.* Effect of external negative pressure on pulmonary <sup>99m</sup>Tc-DTPA clearance in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 108-12.

Cooper JA, Van Der Zee H, Line BR, Malik AB. Relationship of end-expiratory pressure, lung volume and <sup>99m</sup>Tc-DTPA clearance. *Jour Appl Physiol* 1987; 63: 1586-90.

Marks JD, Luce JM, Lazar NM, Ngao-Sun W, Lipavsky A e Murray JF. Effect of increases in lung volume on clearance of aerosollized solute from human lungs. *J Appl Physiol* 1985; 59: 1242-8.

Nolop KB, Maxwell DL, Royston D e Hughes JMB. CPAP-induced changes in DTPA clearance in smokers and non smokers: pressure versus volume [Abstract]. *Am Res Respir Dis* 1985; 131:A403.

Rinderknecht J, Shapiro L, Krauthammer M, Taplin G, Wasserman K, Uszeler JM e Efros R. Accelerated clearance of small solutes from the lungs in interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121:105-7.

Paiva DN e Menna-Barreto SS. Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas (CPAP) e Permeabilidade Epitelial Pulmonar Avaliada pela Depuração do <sup>99m</sup>Tc-DTPA. Revista Brasileira de Clínica Médica 2004; 13:103-10.

Tobim M. Principles and Practice of Mechanical Ventilation. 1th ed. Illinois: McGraw-Hill; 1994.

Chadda K, Annane D, Hart N, Gajdos P, Raphael JC, Lofaso F. Cardiac and respiratory effects of continuous positive airway pressure and non invasive ventilation in acute cardiac pulmonary edema. Crit Care Med 2002; 30:2457-61.

Wright, J, Johns, R, Watt, I, *et al.* Health effects of obstructive sleep apnoea and the effectiveness of continuous positive airways pressure: a systematic review of the research evidence. Braz Med J 1997; 314:851-69.

Heinzer RC, Stanchina ML, Malhotra A, Fogel RB, Patel SR, Jordan AS, Schory K, White DP. Lung volume and pressure requirements in obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172:114-7.

Serra A, Polese G, Braggion C, Rossi A. Non-invasive proportional assist and pressure support ventilation in patients with cystic fibrosis and chronic respiratory failure. Thorax 2002; 57:50-4.

Vanpee D, Khawand CE, Rousseau L, Jamart J, Delaunois L. Effects of nasal pressure support on ventilation and inspiratory work in normocapnic and hypercapnic patients with stable COPD. *Chest* 2002; 122:75-83.

Rizk NW, Luce JM, Hoeffel JM, Price DC e Murray JF. Site of deposition and factors affecting clearance of aerosolized solute from canine lungs. *J Appl Physiol* 1984; 56: 723-9.

Mason GR, Mena I, Maublant J, Sietsema K e Effros RM. The effect of PEEP and posture on the clearance of inhaled small solutes from the lungs in normal subjects [Abstract]. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:A346.

Oberdorster G, Utell JM, Weber DA, Ivanovich M, Hyde RW e Morrow PE. Lung clearance of inhaled <sup>99m</sup>Tc-DTPA in the dog. *J Appl Physiol* 1984; 57:589-95.

Menna-Barreto S, Dalcin PRT, Marroni BJ, Goldim JR. Distribuição regional do fluxo sanguíneo pulmonar em ortostatismo. *Jornal de Pneumologia* 1985; 11:190-2.

Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB. In: Cummings SR, Grady D, Hulley SB. *Delineando um experimento: Ensaio Clínicos I. Delineando a pesquisa clínica. Uma abordagem epidemiológica*. 2 ed. Porto Alegre: Artmed; 2003. p. 165-78.

Gold WM, Clinical and physiologic evaluation of asthma. *Chest* 1985; 87:30-2.

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar 2002; 28(3):S1-S238.

Gainey, M.A. Ventilation and perfusion studies of the lung. In: Miller, J.H. Gelfand, M.J. Pediatric Nuclear Imaging. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p. 65-82.

Coates G e O'Brodovich H. Extrapulmonary radioactivity in lung permeability measurements. J Nucl Med 1987; 28:903-6.

American Thoracic Society. Guidelines of spirometry - 1994 Update. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:1107-36.

Pereira CAC, Barreto SP, Simões JG, Pereira FWL, Gerstier JG, Nakatani J. Valores de referência para a espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. Jornal de Pneumologia 1992; 18:10-22.

Antonelli M, Pennisi MA, Conti G. New advances in the use of noninvasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure. Eur Respir J 2003; 22:65S-71S.

Wysocki M, Antonelli M. Noninvasive mechanical ventilation in acute hypoxaemic respiratory failure. Eur Respir J 2001; 18:209-20.

Dehaven CB, Hurst JM, Branson RD. Postextubation hypoxemia treated with a continuous positive airway pressure mask. Crit Care Med 1985; 13:46-8.

Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Abrabi Y, Apezteguia C, Gonzalez M, Epstein SK, Hill NS, Nava S, Soares MA, Empaire G, Alia I, Anzueto A. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med* 2004; 350:2452-60.

Sullivan CE, Berthon-Jones M, Issa FG, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1:862-5.

Banner B, Schonfer B; Sortor-Leger S. Equipment needs for noninvasive mechanical ventilation. *Eur Respir J* 2002; 20: 1029-36.

Hillberg RE, Johnson DC. Noninvasive ventilation. *New Engl J Med* 2004; 337:1746-52.

Egan EA. Lung inflation, lung solute permeability and alveolar edema. *J Appl Physiol* 1982; 53: 121-5.

O'Brodovich H, Coates G e Marrin M. Effect of inspiratory resistance and PEEP on <sup>99m</sup>Tc-DTPA clearance. *J Appl Physiol* 1986;. 60:1461-65.

West JB. Thoughts on the pulmonary blood-gas barrier. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 285: L501-13.

Jones JG, Minty BD, Royston D. The physiology of leaky lungs. *Br J Anaesth* 1982; 54:705-21.

Groth S. Pulmonary clearance of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA. An index of alveolar epithelial permeability. Danish Med Bull 1991; 38:189-203.

Elliott AR, Fu Z, Tsukimoto K, Prediletto R, Mathieu-Costello O, West JB. Short-term reversibility of ultrastructural changes in pulmonary capillaries caused by stress failure. J Appl Physiol 1992; 73:1150-58.

Levitzky MG. Pulmonary Physiology. In: Levitzky MG. Ventilation-perfusion relationships. 6nd ed . New Orleans: Mc Graw-Hill; 2003. p. 113-29.

Kaneko K, Milic-Emili J, Dolovich MB, Dawson A, Bates DV. Regional distribution of ventilation and perfusion as a function of body position. J Appl Physiol 1966; 21:767-77.

West JB, Dollery CT, Naimark A. Distribution of blood flow in isolated lung: relation to vascular and alveolar pressures. J Appl Physiol 1964; 19:713-24.

Glenny RW, Bernard HT, Robertson HT, Hlastala MP. Gravity is a minor determinant of pulmonary blood flow distribution. J Appl Physiol 1991; 71:620-629.

Lamn WJE, Graham MM, Albert RK. Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 184-93.

Chopra SK, Taplin GV, Tashkin DP, Elam D. Lung clearance of soluble radioaerosols of molecular weights in systemic sclerosis. Thorax 1979; 34:63-7.

Schmekel B, Bos JAH, Khan AR, Wohlfart B, Lachmann B, Wollmer P. Integrity of the alveolar-cappillary barrier and alveolar surfactant system in smokers. *Thorax* 1992; 47:603-8.

Nolop KB, Braude S, Taylor KM, Royston D. Epithelial and endothelial flux after bypass in dogs: effect of positive end-expiratory pressure. *J Appl Physiol* 1987; 62: 1244-49.

## **ARTIGO EM LINGUA PORTUGUESA**

DEPURAÇÃO PULMONAR DO RADIOAEROSSOL DE  
DIETILNOTRIAMINOPENTACÉTICO (DTPA) EM INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS  
SUBMETIDOS À PRESSÃO POSITIVA CONTÍNUA NAS VIAS AÉREAS

Dulciane Nunes Paiva<sup>1</sup>, Sergio Saldanha Menna Barreto<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Professora Adjunta do Curso de Fisioterapia da Universidade de Santa Cruz do Sul – UNISC. Doutoranda da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS

<sup>2</sup> Professor Titular do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da UFRGS – Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

**Local de Realização:** Serviço de Pneumologia e Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

### **Correspondência para:**

Dulciane Nunes Paiva

Rua 28 de Outubro, 569 apto 603

CEP 91815-710. Santa Cruz do Sul - RS, Brasil

E-mail: [dulciane@unisc.br](mailto:dulciane@unisc.br)

**Apoio:** Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

## Resumo

**Introdução:** A taxa de depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA é um índice de permeabilidade pulmonar. A pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), aplicada de forma não-invasiva, promove aumento da CRF e do volume pulmonar. **Objetivo:** Avaliar as alterações da depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA com CPAP de 20 e 10 cm H<sub>2</sub>O em posição supina e sentada em indivíduos saudáveis. **Materiais e Métodos:** Trata-se de um ensaio clínico não-cego (quase-experimento) (n=36). Cada indivíduo foi seu próprio controle, distribuídos em **Grupo 1 (CPAP 20 cm H<sub>2</sub>O Supino)** (n=8); **Grupo 2 (CPAP 20 cm H<sub>2</sub>O Sentado)** (n=8); **Grupo 3 (CPAP 10 cm H<sub>2</sub>O Supino)** (n = 11) e **Grupo 4 (CPAP 10 cm H<sub>2</sub>O Sentado)** (n=9). O  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA foi nebulizado por 3 minutos com o indivíduo em posição sentada, sendo registrado por cintigrafia sua taxa de depuração, em respiração espontânea e sob CPAP de 20 e 10 cm H<sub>2</sub>O nas posições sentada e supina. Foi realizada a espirometria, para atestar a função pulmonar normal. **Resultados:** A espirometria evidenciou média (SD) de CVF=  $4,67 \pm 1,12$  L, VEF<sub>1</sub> =  $3,88 \pm 0,80$  L e VEF<sub>1</sub>/CVF =  $84,80 \pm 5,77$  %. A CPAP de 20 cm H<sub>2</sub>O em supino (**Grupo 1**) reduziu o T1/2 do composto DTPA de  $75,05 \pm 19,18$  para  $48,69 \pm 20,76$  minutos (P = 0,009); com a CPAP de 20 cm H<sub>2</sub>O (**Grupo 2**) na posição sentada, houve redução do T1/2 de  $75,03 \pm 30,25$  para  $39,76 \pm 9,95$  minutos (P=0,0057); com o emprego de 10 cmH<sub>2</sub>O em posição supina (**Grupo 3**) e posição sentada (**Grupo 4**), não houve alteração do T1/2, havendo variação de  $67,69 \pm 11,28$  para  $67,39 \pm 20,04$  minutos (P= 0,3746) e de  $66,29 \pm 20,69$  para  $54,98 \pm 15,99$  minutos (P= 0,6086) respectivamente (Análise de Covariância ANOVA P<0,05). A mudança de posição supina para sentada reduziu significativamente o T1/2, com CPAP de 20 cm H<sub>2</sub>O de  $48,69 \pm 20,76$  para  $39,76 \pm 9,95$  minutos (P = 0,0255) e com CPAP de 10 cm H<sub>2</sub>O, de  $67,39 \pm 20,04$  para  $54,98 \pm 15,99$  minutos (P = 0,016). **Conclusão:** A pressão positiva contínua de 20 cm H<sub>2</sub>O produz aumento da taxa de depuração do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA expresso por redução do seu T1/2, enquanto a CPAP de 10 cm H<sub>2</sub>O não produz tal alteração. A mudança de posição de supina para sentada produz aumento da taxa de depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA nos dois níveis de pressão estudados.

**Palavras-chave:**  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA/ CPAP/ Permeabilidade epitelial/ Cintigrafia pulmonar

## Introdução

A barreira alvéolo-capilar por sua espessura extremamente fina e delgada é um excelente meio de separação entre o ar alveolar e o sangue dos capilares pulmonares, permitindo de forma rápida e eficiente a troca dos gases respiratórios e dificultando a difusão de partículas hidrossolúveis em suspensão no ar alveolar <sup>1</sup>.

A permeabilidade epitelial pulmonar pode ser avaliada pela taxa de depuração pulmonar do radioaerosol de dietilenotriaminopentacético marcado com Tecnécio-99m (<sup>99m</sup>Tc-DTPA) <sup>(2,3)</sup>. Observa-se que, em várias pneumopatias, há alteração da taxa de depuração pulmonar do <sup>99m</sup>Tc-DTPA, como na síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA)<sup>4</sup>, na sarcoidose <sup>(5)</sup> e no lúpus eritematoso sistêmico <sup>(6,7)</sup>. Outros autores avaliaram a permeabilidade epitelial pulmonar em indivíduos saudáveis <sup>(8)</sup>.

Diversos estudos têm registrado o efeito da PEEP (Pressão Positiva Expiratória Final) ou CPAP (Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas) como responsáveis pelo aumento da depuração do aerosol <sup>99m</sup>Tc-DTPA, sendo tal efeito secundário ao aumento do volume pulmonar <sup>(9,10,11,12,13,14)</sup>.

A CPAP é um método de suporte ventilatório não-invasivo em que tanto a inspiração quanto a expiração são mantidas acima da pressão atmosférica, sendo a conexão entre o indivíduo e a fonte geradora de pressão feita através de máscara facial. Sua aplicação permite a manutenção de um fluxo aéreo permanente, ocasionando aumento do volume pulmonar <sup>(15)</sup>. Esse método tem tido ampla aplicação clínica como no edema pulmonar cardiogênico <sup>(16)</sup>, na apnéia obstrutiva do sono <sup>(17,18)</sup> e em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) <sup>(19,20)</sup>.

Discute-se que o aumento do volume pulmonar causado pela pressão positiva alveolar acelera a depuração do complexo  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  pelo aumento da área alveolar <sup>(21)</sup>, alterando a permeabilidade da junção interepitelial <sup>(22)</sup> ou afetando a integridade da camada de surfactante alveolar <sup>(23)</sup>. O efeito da insuflação pulmonar sobre o movimento das moléculas do radioaerossol  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  ainda permanece em discussão <sup>(10)</sup>.

Há estudos que relatam a influência da postura e do fluxo sanguíneo pulmonar regional com o uso de macroagregados <sup>(3)</sup>, bem como o comportamento da distribuição regional do fluxo sanguíneo pulmonar em ortostatismo <sup>(24)</sup>.

O objetivo deste estudo foi avaliar o padrão da remoção pulmonar do radioaerossol do  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  em indivíduos saudáveis, com o uso de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) de 10 cm H<sub>2</sub>O e 20 cm H<sub>2</sub>O em posição sentada e supina.

## **Métodos**

O presente estudo foi realizado no Serviço de Pneumologia e no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). A pesquisa foi aprovada pelas Comissões Científicas e de Ética em Pesquisa do HCPA, tendo sido obtido consentimento pós-informado de todos os indivíduos incluídos no estudo. O protocolo deste estudo foi previamente aprovado pelas Comissões Científica e de Ética e de Radioproteção do HCPA.

A população-alvo deste estudo foi constituída por uma amostra pareada de um grupo de trinta e seis (36) indivíduos hígidos (adultos jovens) apresentados como voluntários ao Serviço de Pneumologia do HCPA. O tamanho amostral foi obtido considerando a análise de controles pareados. O nível de significância estabelecido foi de 0,05, sendo o poder estatístico de 80%.

Trata-se de um ensaio clínico não cego (quase-experimento). Segundo Hulley *et al.*, nos ensaios clínicos, o investigador aplica um tratamento (intervenção) e observa seus efeitos sobre um desfecho. A principal característica deste estudo é a capacidade de demonstrar causalidade. Isso decorre especialmente da alocação aleatória da intervenção que pode eliminar a influência de variáveis confundidoras. No presente estudo, não foi possível realizar o cegamento, pois todas as medidas foram obtidas de forma automática (25).

Foram incluídos no estudo indivíduos com idade superior ou igual a 18 anos, não-tabagistas ou que tivessem abandonado a prática tabágica nos 30 ou mais dias precedentes ao estudo. Foram excluídas gestantes ou mulheres com atraso menstrual, mulheres em lactação, indivíduos com pneumopatias crônicas ou sintomas respiratórios agudos.

A avaliação da função pulmonar pelo teste espirométrico serviu para atestar a normalidade da capacidade ventilatória dos membros da casuística <sup>(26)</sup>. O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>), a capacidade vital forçada (CVF), a relação VEF<sub>1</sub>/CVF foram os parâmetros avaliados neste estudo. Foi utilizado um espirômetro (Collins Survey II Spirometer acoplado ao Collins Eagle II Microprocessor, Warren E. Collins, Inc., Boston, EUA) e os resultados foram expressos em porcentagem do previsto para sexo, idade e altura, seguindo as normas da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) <sup>(27)</sup>. Foi considerada a melhor das três curvas aceitáveis da CVF.

Posteriormente, cada voluntário foi submetido à cintigrafia pulmonar com radioaerossol de <sup>99m</sup>Tc-DTPA em duas etapas, sendo cada indivíduo o controle de si mesmo. A primeira etapa consistiu na realização da cintigrafia pulmonar em respiração espontânea e a segunda etapa da realização da cintigrafia, respirando com suporte ventilatório não-invasivo por CPAP (BiPAP® STD/30 Respironics Inc®, Murrysville, Pennsylvania, USA), sendo essa última a situação de tratamento. As duas cintigrafias foram realizadas com intervalo de uma semana. A radioatividade a que o indivíduo foi exposto foi muito pequena, equivalendo a um exame radiológico dos pulmões. O grau de radiação ao qual cada indivíduo foi exposto foi de 3 a 4 mCi, não produzindo nenhum efeito deletério ao indivíduo<sup>28</sup>. Todos os integrantes da pesquisa foram submetidos então à cintigrafia pulmonar com o radioaerossol <sup>99m</sup>Tc-DTPA para avaliar a taxa de remoção pulmonar do complexo <sup>99m</sup>Tc-DTPA.

Para a obtenção das imagens cintigráficas, o indivíduo realizou nebulização do complexo <sup>99m</sup>Tc-DTPA durante três minutos com o uso de um fluxo contínuo de O<sub>2</sub> de 9 l/min, em posição sentada, respirando lentamente em volume de ar corrente. Os

indivíduos permaneceram sob supervisão médica, possibilitando a execução correta das manobras inalatórias e das técnicas de inalação do radiofármaco. Após o término da inalação, o indivíduo foi encaminhado à sala de exames para a contagem seqüencial da radioatividade do tórax, através de uma gama-câmara de cintilação (Starcam 4000i, GE, USA), equipada com um colimador de baixa energia e conseqüente obtenção da imagem cintigráfica. A contagem da radioatividade torácica foi realizada a cada 20 segundos, durante um período total de exame de 30 minutos.

O composto  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  foi preparado através da adição do  $^{99m}\text{Tc-pertecnetato}$  ( $^{99m}\text{Tc-O}_4^-$ ) a uma preparação liofilizada produzida comercialmente, contendo o DTPA (DTPA- $^{99m}\text{Tc}$  IPEN, Brazil). O  $^{99m}\text{Tc-O}_4^-$  foi obtido através do IPEN –TEC Gerador de  $^{99m}\text{Tc}$  (Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, SP, Brasil). A solução nebulizada foi constituída por 2,5 ml de soro fisiológico 0,9%, acrescentados ao frasco de DTPATEC-S, donde retirou-se um volume de 1,25 ml ao qual foi adicionado a dose de 740 MBq de  $^{99m}\text{Tc-O}_4^-$ . A esse volume foi acrescido soro fisiológico 0,9% até completar um volume de 5 ml. Para minimizar a dissociação do complexo radiofármaco  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ , o mesmo foi preparado 60 minutos antes de sua utilização.

A qualidade cromatográfica do complexo foi controlada na solução a ser nebulizada como parte da rotina de aplicação da técnica, em cada lote do complexo

DTPA obtido pelo Departamento de Medicina Nuclear do HCPA. A cromatografia em camada fina foi realizada com cromatofolhas AL de alumínio sem indicador fluorescente (E. Merck, D-6100, Darmstadt, Federal Republic Germany), usando-se acetona como

solvente. A contagem foi realizada através de um espectrômetro (Contador Gamma de Pojo para RIA/IRMA, modelo MN 2000 EIP-Injetron Electronica, Buenos Aires, Argentina). A ligação do  $^{99m}\text{Tc-O}_4^-$  ao DTPA foi superior a 98%.

O radioaerossol  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  foi administrado através de um aparelho portátil específico para inalação pulmonar de aerossóis radioativos (Aerogama®, Medical, Porto Alegre, RS, Brasil). A Figura 1 ilustra a estrutura básica do sistema gerador do radioaerossol utilizado neste estudo.

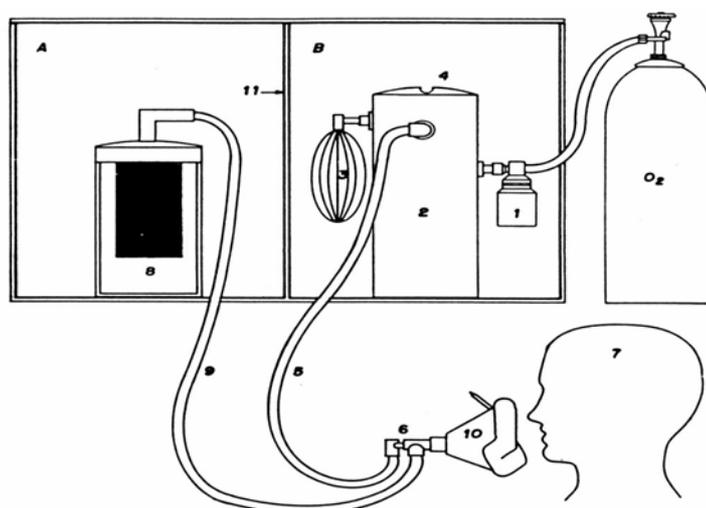


Figura 1- Estrutura básica do sistema gerador do radioaerossol. A: Módulo expiratório. B: Módulo inspiratório. 1, nebulizador; 2, câmara de decantação; 3, câmara de complacência; 4, válvula unidirecional; 5, mangueira de conexão inspiratória; 6, válvula unidirecional; 7, paciente; 8, filtro; 9, mangueira de conexão expiratória; 10, máscara de adaptação oro-nasal; 11, blindagem de chumbo (Adaptado de Dalcin, PTR. Tese de Doutorado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1996).

Foi obtida uma curva tempo-atividade para cada região pulmonar de interesse tanto na situação de respiração espontânea quanto na situação de aplicação da pressão

positiva. Eventuais erros de medidas das contagens radioativas foram corrigidas através de um processo de ajuste da curva, seguindo o modelo matemático mais indicado para a função fisiológica pulmonar e incluindo a correção para o decaimento do  $^{99m}\text{Tc}$ .

Um sistema de processamento de dados (Segams-MB9101, Gamma Müvek, Budapeste, Hungria) acoplado ao equipamento de aquisição de imagens permitiu o armazenamento das informações obtidas, a partir das quais foi possível determinar a taxa de depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA. Nenhuma correção foi realizada para a radioatividade do sangue circulante e dos tecidos extrapulmonares <sup>(29)</sup>.

A partir dos dados armazenados, foram definidas duas regiões de interesse: pulmão esquerdo e pulmão direito. O delineamento de cada região de interesse foi feito criando-se um retângulo o mais próximo possível dos limites de atividade radioativa em cada pulmão; a largura foi determinada pelos pontos mais craniais e mais caudais de cada pulmão. Esse delineamento foi efetuado através da opção, no programa utilizado, de seleção semi-automática das regiões de interesse. Para cada região de interesse foi gerada uma curva tempo-atividade. Com o propósito de corrigir possíveis erros de medidas das contagens radioativas e construir uma curva ideal, na qual pudesse ser aplicada a equação para o cálculo da taxa de depuração, foi, então, realizado um processo de ajuste da curva, seguindo um modelo matemático mais indicado para a função fisiológica em questão e incluindo a correção para o decaimento do  $^{99m}\text{Tc}$ . O modelo empregue foi o do método dos mínimos quadrados. Esse processo foi efetuado através da seleção, no programa utilizado, da opção de ajuste para curvas exponenciais.

Os valores obtidos foram expressos em  $T_{1/2}$  (em minutos), que é referido como o tempo decorrido para que a contagem radioativa inicial decaia pela metade. Segundo

Barrowcliff *et al.* (1987) <sup>(2)</sup>, essa é uma forma adequada para expressar o resultado da depuração do <sup>99m</sup>Tc-DTPA.

### **Taxa de Depuração Pulmonar do Radioaerossol de <sup>99m</sup>Tc-DTPA com Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas (CPAP)**

A modalidade de ventilação não-invasiva através da CPAP pode ser aplicada de várias formas – utilizando um ventilador mecânico convencional, utilizando um ventilador não-invasivo ou utilizando um sistema de geração de fluxo contínuo (gerador de fluxo). Esse último tem sido amplamente utilizado devido a seu baixo custo e praticidade.

O sistema utilizado nesta pesquisa foi o de ventilação não-invasiva através do aparelho BiPAP®. Esse funciona apenas com ar ambiente, podendo a mistura gasosa ser enriquecida com oxigênio através de peças adaptadoras. O ventilador foi adaptado à rede elétrica e o gás deslocado foi ofertado para as vias aéreas pela nasofaringe e orofaringe, através de uma máscara facial bem fixada à face. A máscara facial utilizada era de silicone natural anti-alérgica e com contornos anatômicos, o que permitiu uma perfeita adaptação evitando desconforto à sua aplicação (Respironics Inc®, Murrysville, Pennsylvania, USA).

O equipamento permitiu o ajuste de níveis pressóricos de 10 cm H<sub>2</sub>O e 20 cm H<sub>2</sub>O. A passagem do fluxo ao indivíduo ocorreu através de uma traquéia corrugada e flexível de PVC atóxico de 2 ou 3 metros, adaptada à máscara facial siliconizada que contém

válvulas unidirecionais (inspiratória/expiratória) e um fixador cefálico para ajuste da máscara.

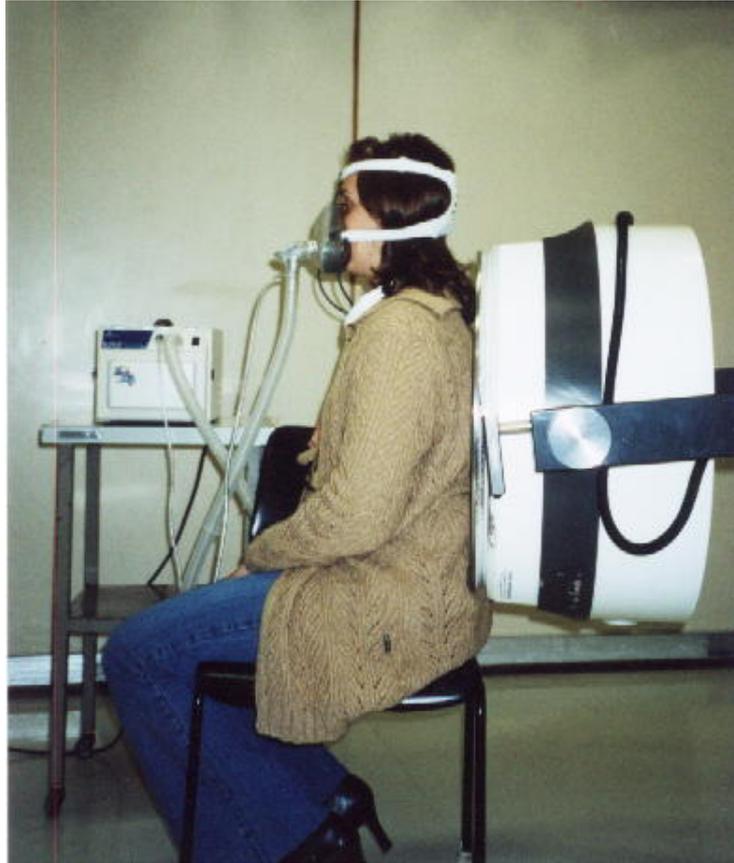
O estudo foi desenvolvido com a seguinte distribuição: **(Grupo 1) Grupo Controle Supino (n = 08)** - indivíduos submetidos à cintigrafia pulmonar em posição supina e respiração espontânea e **Grupo Supino CPAP 20 cm H<sub>2</sub>O** - indivíduos do **Grupo 1** submetidos à cintigrafia pulmonar em posição supina sob CPAP de 20 cm H<sub>2</sub>O; **(Grupo 2) Grupo Controle Sentado (n = 8)** - indivíduos submetidos à cintigrafia pulmonar em posição sentada e respiração espontânea e **Grupo Sentado CPAP 20 cm H<sub>2</sub>O** - indivíduos do **Grupo 2** submetidos à cintigrafia pulmonar em posição sentada sob CPAP de 20 cm H<sub>2</sub>O; **(Grupo 3) Grupo Controle Supina (n = 11)** - indivíduos submetidos à cintigrafia pulmonar em posição supina e respiração espontânea e o **Grupo Supina CPAP 10 cm H<sub>2</sub>O** - indivíduos do **Grupo 3** submetidos à cintigrafia pulmonar em posição supina sob CPAP de 10 cm H<sub>2</sub>O e por último o **(Grupo 4) Grupo Controle Sentado (n = 9)** - indivíduos submetidos à cintigrafia pulmonar em posição sentada e respiração espontânea e o **Grupo Sentado CPAP 10 cm H<sub>2</sub>O** - indivíduos do **Grupo 4** submetidos à cintigrafia pulmonar em posição sentada sob CPAP de 10 cm H<sub>2</sub>O.

Após o período de uma semana da realização da cintigrafia pulmonar em respiração espontânea em posição supina e em posição sentada, todos os voluntários foram submetidos à nebulização do complexo <sup>99m</sup>Tc-DTPA que teve duração de três minutos com o uso de um fluxo contínuo de O<sub>2</sub> de 9 l/min com o indivíduo em posição sentada. A seguir, os indivíduos do **GRUPO 1 e do GRUPO 3** mantiveram-se em posição supina (Figura 2) e os indivíduos do **GRUPO 2 e GRUPO 4** em posição sentada (Figura 3), para, na gama-câmara, serem adaptados ao ventilador não-invasivo com nível de 20 cm H<sub>2</sub>O e 10 cm H<sub>2</sub>O nos respectivos grupos. Os voluntários foram orientados a manter respiração

lenta em volume de ar corrente. A medida da radioatividade do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA foi realizada, com o colimador posicionado na parte posterior do tórax, a cerca de 1,5 cm do indivíduo analisado. Dessa forma foi possível visualizar e registrar a distribuição do radioaerossol em ambos os campos pulmonares. A contagem da radioatividade torácica foi realizada a cada 20 segundos, durante um período total de exame de 30 minutos. Após o exame, o ventilador não-invasivo foi desativado e a máscara facial cuidadosamente retirada, permitindo ao indivíduo a respiração normal sob ar ambiente.



**Figura 2** - Posição supina para a aquisição de imagens e para as contagens seqüenciais da radioatividade do tórax sob suporte ventilatório não-invasivo por CPAP.



**Figura 3** - Posição sentada para a aquisição de imagens e para as contagens sequenciais da radioatividade do tórax sob suporte ventilatório não-invasivo por CPAP.

### **Análise Estatística**

Para a tabulação dos resultados foi utilizado o banco de dados, utilizando o programa Excel versão 2002. A análise estatística dos dados foi feita através do programa SPSS (Statistical Package for Social Science) versão 12 e SAS (Business Intelligence and Analytics Software) versão 8.0.

Foi utilizado o Teste de Análise de Variância Simples (ANOVA) e o Teste de Tukey para análise dos dados antropométricos dos indivíduos estudados. Os dados qualitativos foram analisados pelo Teste de Qui-Quadrado. Para verificar possível associação entre o T1/2 do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA e os dados antropométricos foi utilizado o Teste de Correlação de Pearson. Para avaliar o comportamento do T1/2 do composto DTPA foi utilizado o Teste de Análise Variância para Múltiplos Fatores, controlando as co-variáveis (idade, altura, peso e índice de massa corpórea - IMC), seguido do teste das diferenças mínimas significativas. Para efeito de significância estatística foi estabelecido um  $P < 0,05$ .

## Resultados

A amostra pareada foi constituída de um grupo de trinta e seis (36) indivíduos adultos jovens hígidos que se apresentaram como voluntários ao Serviço de Pneumologia e Serviço de Medicina Nuclear do HCPA. Cada indivíduo foi controle de si mesmo, sendo distribuídos aleatoriamente em **(Grupo 1) Grupo Supino CPAP 20 cm H<sub>2</sub>O (n = 08)** - cintigrafia pulmonar em posição supina sob CPAP de 20 cm H<sub>2</sub>O; **(Grupo 2) (n = 08)** - **Grupo Sentado CPAP 20 cm H<sub>2</sub>O** - cintigrafia pulmonar em posição sentada sob CPAP de 20 cm H<sub>2</sub>O; **(Grupo 3) (n = 11)** - **Grupo Supino CPAP 10 cm H<sub>2</sub>O** - cintigrafia pulmonar em posição supina sob CPAP de 10 cm H<sub>2</sub>O e **(Grupo 4) (n = 09) – Grupo Sentado CPAP 10 cm H<sub>2</sub>O** - cintigrafia pulmonar em posição sentada sob CPAP de 10 cm H<sub>2</sub>O.

A amostra apresentou valores de média e desvio padrão para a idade de  $26,17 \pm 6,43$  e de índice de massa corpórea (IMC) de  $22,88 \pm 3,95 \text{ Kg/m}^2$  com intervalo de confiança de 95% (IC95%) de 24,03;28,31.

## **Agradecimentos**

- À Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC) pelo apoio financeiro.
- Ao Fundo de Amparo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo apoio financeiro.
- Ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) pelo apoio editorial e estatístico.
- À empresa Write Martins pela cedência do ventilador não-Invasivo BiPAP STD/30.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO ARTIGO

1. Coates G, O'Brodivich H. Measurement of Pulmonary Epithelial Permeability with  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA Aerosol. Seminar Nucl Med 1986; 15:275-84.
2. Barrowcliff MP, Jones JG. Solute permeability of the alveolar capillary barrier. Thorax 1987; 42:1-10.
3. Menna-Barreto S, Carvalho PA, Ludwing EB. Avaliação do fluxo sanguíneo pulmonar regional com macroagregados. Revista HCPA 1984; 4:25-8.
4. Braude S, Nolop KB, Hughes JMB, Barnes PJ e Royston D. Comparison of lung vascular and epithelial permeability indices in the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 1986; 133:1002-5.
5. Chinet T, Dusser D, Labrune S, Collignon MA, Chrétien J e Huchon GJ. Lung function declines in patients with pulmonary sarcoidosis and increased respiratory epithelial permeability to  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA. Am Rev Respir Dis 1980; 141:445-9.
6. Dalcin PTR, Sessegolo RF, Menna-Barreto SS, Cunha RD, Brenol JCT, Marroni, BJ. Permeabilidade epitelial pulmonar no lúpus eritematoso sistêmico através da taxa de depuração pulmonar do radioaerossol de  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA. Jornal de Pneumologia 1995; 21:287-94.
7. Dalcin PTR, Barreto SSM, Cunha RD, Xavier RM, Brenol JCT, Marroni BJ. Lung clearance of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA in systemic lupus erythematosus. Braz J Med Biologic Res 2002; 35:663-8.

8. Dalcin PTR, Rocha PM, Marroni BJ, Menna-Barreto SS. Estudo da permeabilidade epitelial pulmonar em indivíduos sadios não-tabagistas. *Revista Associação Médica Brasileira* 1996; 42:135-8.
9. Suzuki Y, *et al.* Effect of external negative pressure on pulmonary <sup>99m</sup>Tc-DTPA clearance in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 108-12.
10. Cooper JA, Van Der Zee H, Line BR, Malik AB. Relationship of end-expiratory pressure, lung volume and <sup>99m</sup>Tc-DTPA clearance. *Jour Appl Physiol* 1987; 63: 1586-90.
11. Marks JD, Luce JM, Lazar NM, Ngao-Sun W, Lipavsky A e Murray JF. Effect of increases in lung volume on clearance of aerosollized solute from human lungs. *J Appl Physiol* 1985; 59: 1242-8.
12. Nolop KB, Maxwell DL, Royston D e Hughes JMB. CPAP-induced changes in DTPA clearance in smokers and non smokers: pressure versus volume [Abstract]. *Am Res Respir Dis* 1985; 131:A403.
13. Rinderknecht J, Shapiro L, Krauthammer M, Taplin G, Wasserman K, Uszeler JM e Efros R. Accelerated clearance of small solutes from the lungs in interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121:105-7.

14. Paiva DN e Menna-Barreto SS. Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas (CPAP) e Permeabilidade Epitelial Pulmonar Avaliada pela Depuração do <sup>99m</sup>Tc-DTPA. Revista Brasileira de Clínica Médica 2004; 13:103-10.
15. Tobim M. Principles and Practice of Mechanical Ventilation. 1th ed. Illinois: McGraw-Hill; 1994.
16. Chadda K, Annane D, Hart N, Gajdos P, Raphael JC, Lofaso F. Cardiac and respiratory effects of continuous positive airway pressure and non invasive ventilation in acute cardiac pulmonary edema. Crit Care Med 2002; 30:2457-61.
17. Wright, J, Johns, R, Watt, I, *et al.* Health effects of obstructive sleep apnoea and the effectiveness of continuous positive airways pressure: a systematic review of the research evidence. Braz Med J 1997; 314:851-69.
18. Heinzer RC, Stanchina ML, Malhotra A, Fogel RB, Patel SR, Jordan AS, Schory K, White DP. Lung volume and pressure requirements in obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172:114-7.
19. Serra A, Polese G, Braggion C, Rossi A. Non-invasive proportional assist and pressure support ventilation in patients with cystic fibrosis and chronic respiratory failure. Thorax 2002; 57:50-4.
20. Vanpee D, Khawand CE, Rousseau L, Jamart J, Delaunois L. Effects of nasal pressure support on ventilation and inspiratory work in normocapnic and hypercapnic patients with stable COPD. Chest 2002; 122:75-83.

21. Rizk NW, Luce JM, Hoeffel JM, Price DC e Murray JF. Site of deposition and factors affecting clearance of aerosolized solute from canine lungs. *J Appl Physiol* 1984; 56: 723-9.
22. Mason GR, Mena I, Maublant J, Sietsema K e Effros RM. The effect of PEEP and posture on the clearance of inhaled small solutes from the lungs in normal subjects [Abstract]. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:A346.
23. Oberdorster G, Utell JM, Weber DA, Ivanovich M, Hyde RW e Morrow PE. Lung clearance of inhaled <sup>99m</sup>Tc-DTPA in the dog. *J Appl Physiol* 1984; 57:589-95.
24. Menna-Barreto S, Dalcin PRT, Marroni BJ, Goldim JR. Distribuição regional do fluxo sanguíneo pulmonar em ortostatismo. *Jornal de Pneumologia* 1985; 11:190-2.
25. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB. In: Cummings SR, Grady D, Hulley SB. *Delineando um experimento: Ensaio Clínicos I. Delineando a pesquisa clínica. Uma abordagem epidemiológica*. 2 ed. Porto Alegre: Artmed; 2003. p. 165-78.
26. Gold WM, Clinical and physiologic evaluation of asthma. *Chest* 1985; 87:30-2.
27. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar 2002; 28(3):S1-S238.

28. Gainey, M.A. Ventilation and perfusion studies of the lung. In: Miller, J.H. Gelfand, M.J. Pediatric Nuclear Imaging. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p. 65-82.
29. Coates G e O'Brodovich H. Extrapulmonary radioactivity in lung permeability measurements. J Nucl Med 1987; 28:903-6.
30. American Thoracic Society. Guidelines of spirometry - 1994 Update. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:1107-36.
31. Pereira CAC, Barreto SP, Simões JG, Pereira FWL, Gerstier JG, Nakatani J. Valores de referência para a espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. Jornal de Pneumologia 1992; 18:10-22.
32. Antonelli M, Pennisi MA, Conti G. New advances in the use of noninvasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure. Eur Respir J 2003; 22:65S-71S.
33. Wysocki M, Antonelli M. Noninvasive mechanical ventilation in acute hypoxaemic respiratory failure. Eur Respir J 2001; 18:209-20.
34. Dehaven CB, Hurst JM, Branson RD. Postextubation hypoxemia treated with a continuous positive airway pressure mask. Crit Care Med 1985; 13:46-8.
35. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Abrabi Y, Apezteguia C, Gonzalez M, Epstein SK, Hill NS, Nava S, Soares MA, Empaire G, Alia I, Anzueto A. Noninvasive pos-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. N Engl J Med 2004; 350:2452-60.

36. Sullivan CE, Berthon-Jones M, Issa FG, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1:862-5.
37. Banner B, Schonfer B; Sortor-Leger S. Equipament needs for noinvasive mechanical ventilation. *Eur Respir J* 2002; 20: 1029-36.
38. Hillberg RE, Johnson DC. Noinivasive ventilation. *New Engl J Med* 2004; 337:1746-52.
39. Egan EA. Lung inflation, lung solute permeability and alveolar edema. *J Appl Physiol* 1982; 53: 121-5.
40. O'Brodivich H, Coates G e Marrin M. Effect of inspiratory resistance and PEEP on <sup>99m</sup>Tc-DTPA clearance. *J Appl Physiol* 1986;. 60:1461-65.
41. West JB. Thoughts on the pulmonary blood-gas barrier. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 285: L501-13.
42. Jones JG, Minty BD, Royston D. The physiology of leaky lungs. *Br J Anaesth* 1982; 54:705-21.
43. Groth S. Pulmonary clearance of <sup>99m</sup>Tc-DTPA. An index of alveolar epithelial permeability. *Danish Med Bull* 1991; 38:189-203.

44. Elliott AR, Fu Z, Tsukimoto K, Prediletto R, Mathieu-Costello O, West JB. Short-term reversibility of ultrastructural changes in pulmonary capillaries caused by stress failure. *J Appl Physiol* 1992; 73:1150-58.
45. Levitzky MG. Pulmonary Physiology. In: Levitzky MG. Ventilation-perfusion relationships. 6th ed . New Orleans: Mc Graw-Hill; 2003. p. 113-29.
46. Kaneko K, Milic-Emili J, Dolovich MB, Dawson A, Bates DV. Regional distribution of ventilation and perfusion as a function of body position. *J Appl Physiol* 1966; 21:767-77.
47. West JB, Dollery CT, Naimark A. Distribution of blood flow in isolated lung: relation to vascular and alveolar pressures. *J Appl Physiol* 1964; 19:713-24.
48. Glenny RW, Bernard HT, Robertson HT, Hlastala MP. Gravity is a minor determinant of pulmonary blood flow distribution. *J Appl Physiol* 1991; 71:620-629.
49. Lamn WJE, Graham MM, Albert RK. Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 184-93.
50. Chopra SK, Taplin GV, Tashkin DP, Elam D. Lung clearance of soluble radioaerosols of molecular weights in systemic sclerosis. *Thorax* 1979; 34:63-7.

51. Schmekel B, Bos JAH, Khan AR, Wohlfart B, Lachmann B, Wollmer P. Integrity of the alveolar-cappillary barrier and alveolar surfactant system in smokers. *Thorax* 1992; 47:603-8.
  
52. Nolop KB, Braude S, Taylor KM, Royston D. Epithelial and endothelial flux after bypass in dogs: effect of positive end-expiratory pressure. *J Appl Physiol* 1987; 62: 1244-49.

## **ANEXOS**

### **Anexo 1**

#### **TERMO DE CONSENTIMENTO**

Estamos realizando um trabalho de pesquisa em indivíduos saudáveis, para avaliar o efeito de uma técnica muito utilizada no meio clínico, que é uma modalidade de ventilação por máscara facial que aplica uma pressão positiva na via aérea (CPAP).

Os efeitos da CPAP serão avaliados através da cintigrafia pulmonar. Esse é um exame da medicina nuclear em que se faz a nebulização por três minutos com um radiofármaco ( $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ ), e depois, com o indivíduo deitado ou sentado, mede-se por 30 minutos a atividade pulmonar do composto radioativo. Esse exame tem sido utilizado há muitos anos para o diagnóstico de várias doenças pulmonares, sendo um método de comprovada eficiência.

A aplicação da CPAP é feita por meio de uma máscara facial que oferece níveis de pressão de 10 ou 20  $\text{cmH}_2\text{O}$ . A máscara facial é de silicone natural antialérgica e com contornos anatômicos para permitir uma boa adaptação e evitar desconforto à sua aplicação.

Um dos efeitos adversos do CPAP é o trauma pulmonar por excesso de pressão. Entretanto, essa lesão não ocorre com o uso de reduzidos níveis de pressão positiva (10 ou 20  $\text{cmH}_2\text{O}$ ). Possíveis efeitos indesejáveis relacionados ao uso da máscara facial são o mau posicionamento da mesma, que, caso muito apertada, pode provocar desconforto,

vazamento de ar e irritação da mucosa do olho. Porém, são evitados ajustes desconfortáveis da máscara facial.

Cada indivíduo é submetido a dois exames cintigráficos com intervalo de uma semana. Na primeira etapa, é feita a inalação do radioisótopo, sendo a cintigrafia realizada em posição deitada ou sentada. Após 01 (uma) semana é realizada a segunda etapa, quando o indivíduo faz a inalação do radioisótopo associado à colocação da máscara facial que libera uma pressão positiva nas vias aéreas, sendo em seguida realizada a cintigrafia em posição sentada ou deitada.

Um possível efeito indesejável do exame cintilográfico é que a nebulização da medicação poderá produzir irritação nas vias aéreas com tosse e, muito raramente, chiado. A radioatividade a que o indivíduo é exposto é muito pequena e equivale a um exame radiológico dos pulmões. Toda voluntária com suspeita de gravidez ou atraso menstrual não deve participar deste estudo. Mulheres com potencial para engravidar devem ser submetidas ao teste de gravidez. Após o exame, o indivíduo deve evitar o contato próximo com gestantes e lactentes. Também deve ser realizada maior ingestão de líquidos e micções frequentes. O estudo não compreende nenhum tipo de medicamento extra nem interfere em nenhum outro tratamento médico que eventualmente esteja sendo realizado.

Este trabalho será realizado sem indicação médica ou finalidade terapêutica, não trazendo, portanto, nenhum benefício direto para os voluntários que se submeterão ao exame. O objetivo deste convite é saber do interesse de cada um em colaborar no presente estudo.

As informações obtidas serão de caráter confidencial, sendo utilizadas para propósitos de pesquisa médica exclusivamente. Quem desejar retirar-se do estudo, estará livre para fazê-lo em qualquer momento.

Eu, \_\_\_\_\_, fui informado dos objetivos e da justificativa desta pesquisa, de forma clara e detalhada. Recebi informações específicas sobre cada procedimento no qual estarei envolvido. Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento, como também terei a liberdade de retirar o meu consentimento de participação na pesquisa durante o estudo.

O profissional \_\_\_\_\_, certificou-me de que as informações por mim oferecidas terão caráter confidencial.

Fui informado de que, caso existam danos à minha saúde, causados diretamente pela pesquisa, terei direito a tratamento médico e à indenização, conforme estabelecido em lei.

ASSINATURA DO VOLUNTÁRIO \_\_\_\_\_

ASSINATURA DO PESQUISADOR \_\_\_\_\_ Telefone: 0xx51 3711-3009

ASSINATURA DO ORIENTADOR \_\_\_\_\_ Telefone: 0xx51 3316-8578

DATA: \_\_/\_\_/\_\_

**Anexo 2**  
**CÁLCULO DO TAMANHO AMOSTRAL**

**AMOSTRAS - Tamanho das amostras para comparação de duas amostras simples**

---

Nível de significância ( <i>two tailed test</i> )	=	0.05
Poder	=	80%
Diferença entre as médias	=	11
Desvio padrão na população A	=	3
Desvio padrão na população B	=	7
Coefficiente de correlação	=	0.6

---

**REQUERENDO TAMANHO AMOSTRAL**

**Aproximadamente 3 pares**

---

Nível de significância ( <i>two tailed test</i> )	=	0.05
Poder	=	80%
Diferença entre as médias	=	10
Desvio padrão na população A	=	3
Desvio padrão na população B	=	7
Coefficiente de correlação	=	0.6

---

**REQUERENDO TAMANHO AMOSTRAL**

**Aproximadamente 3 pares**

---

Nível de significância ( <i>two tailed test</i> )	=	0.05
Poder	=	80%
Diferença entre as médias	=	9
Desvio padrão na população A	=	3
Desvio padrão na população B	=	7
Coefficiente de correlação	=	0.6

---

**REQUERENDO TAMANHO AMOSTRAL**

**Aproximadamente 4 pares**

---

Nível de significância ( <i>two tailed test</i> )	=	0.05
Poder	=	80%
Diferença entre as médias	=	7
Desvio padrão na população A	=	3
Desvio padrão na população B	=	7
Coefficiente de correlação	=	0.6

---

### **REQUERENDO TAMANHO AMOSTRAL**

**Aproximadamente 6 pares**

---

Nível de significância ( <i>two tailed test</i> )	=	0.05
Poder	=	80%
Diferença entre as médias	=	6
Desvio padrão na população A	=	3
Desvio padrão na população B	=	7
Coefficiente de correlação	=	0.6

---

### **TAMANHO DA AMOSTRA REQUERIDA**

**Aproximadamente 8 pares**

### Anexo 3

**Tabela 1** – Dados antropométricos dos indivíduos estudados com suporte ventilatório não-invasivo por CPAP de 20 cmH<sub>2</sub>O em posição supina (**Grupo 1**).

<b>Casos Nº</b>	<b>Sexo</b>	<b>Idade (anos)</b>	<b>Peso (Kg)</b>	<b>Altura (cm)</b>	<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>
1	F	29	58,0	164	21,64
2	M	22	90,0	186	26,08
3	F	32	60,0	159	23,80
4	M	23	69,0	168	24,46
5	M	37	86,0	185	25,14
6	M	26	70,0	174	23,17
7	F	29	55,0	167	19,78
8	F	28	52,5	165	19,30
<b><math>\bar{x}</math></b>		<b>28,25</b>	<b>67,56</b>	<b>171</b>	<b>22,92</b>
<b>DP</b>		<b>4,83</b>	<b>14,01</b>	<b>0,10</b>	<b>2,49</b>

F= sexo feminino; M= sexo masculino; IMC= índice de massa corpórea;  $\bar{x}$  = média; DP= desvio padrão.

**Tabela 2** – Dados antropométricos dos indivíduos estudados com suporte ventilatório não-invasivo por CPAP de 20 cmH<sub>2</sub>O em posição sentada (**Grupo 2**).

<b>Casos Nº</b>	<b>Sexo</b>	<b>Idade (anos)</b>	<b>Peso (kg)</b>	<b>Altura (cm)</b>	<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>
1	M	23	77,0	179	24,03
2	M	23	81,0	182	24,45
3	M	32	67,0	168	23,74
4	F	29	58,0	164	21,56
5	M	22	85,5	182	25,81
6	M	24	87,0	184	25,70
7	F	22	72,0	170	24,91
8	M	27	75,0	182	22,64
<b><math>\bar{x}</math></b>		<b>25,25</b>	<b>75,31</b>	<b>176,4</b>	<b>24,11</b>
<b>DP</b>		<b>3,69</b>	<b>9,68</b>	<b>0,08</b>	<b>1,46</b>

F= sexo feminino; M= sexo masculino; IMC= índice de massa corpórea;  $\bar{x}$  = média;

DP= desvio padrão.

**Tabela 3** – Dados antropométricos dos indivíduos estudados com suporte ventilatório não-invasivo por CPAP de 10 cmH<sub>2</sub>O em posição supina (**Grupo 3**).

<b>Casos Nº</b>	<b>Sexo</b>	<b>Idade (anos)</b>	<b>Peso (kg)</b>	<b>Altura (cm)</b>	<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>
1	F	26	51,0	159	20,17
2	F	26	55,0	167	19,72
3	F	22	54,0	167	19,36
4	F	24	52,5	165	19,28
5	F	25	60,0	155	24,97
6	F	45	60,0	168	21,26
7	F	21	51,5	164	19,15
8	F	47	60,5	159	23,93
9	F	20	53,5	156	21,98
10	F	21	62,0	176	20,02
11	F	25	62,0	162	23,62
$\bar{x}$		<b>27,45</b>	<b>56,55</b>	<b>163,4</b>	<b>21,23</b>
<b>DP</b>		<b>9,42</b>	<b>4,36</b>	<b>0,06</b>	<b>2,10</b>

F= sexo feminino; M= sexo masculino; IMC= índice de massa corpórea;  $\bar{x}$  = média; DP= desvio padrão.

**Tabela 4** - Dados antropométricos dos indivíduos estudados com suporte ventilatório não-invasivo por CPAP de 10 cmH<sub>2</sub>O em posição sentada (**Grupo 4**).

<b>Casos Nº</b>	<b>Sexo</b>	<b>Idade (anos)</b>	<b>Peso (kg)</b>	<b>Altura (cm)</b>	<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>
1	M	23	77,00	179	24,06
2	F	29	58,00	164	21,64
3	F	21	57,00	168	20,21
4	F	34	50,00	161	19,30
5	F	20	62,50	162	23,85
6	F	21	60,50	168	21,45
7	M	21	125,0	173	41,80
8	F	22	68,00	171	23,28
9	F	21	49,5	163	18,63
<b><math>\bar{x}</math></b>		<b>23,56</b>	<b>67,5</b>	<b>168,0</b>	<b>23,78</b>
<b>DP</b>		<b>4,75</b>	<b>23,19</b>	<b>0,06</b>	<b>7,02</b>

F= sexo feminino; M= sexo masculino; IMC= índice de massa corpórea;  $\bar{x}$  = média; DP= desvio padrão.

#### Anexo 4

Tabela 5 – Valores espirométricos individuais.

<b>Casos</b>	<b>CVF</b>	<b>VEF1</b>	<b>VEF1/CVF</b>
	(% prev.)	(% prev.)	(% prev.)
1	4,37	3,96	92,1
2	6,61	5,24	80,2
3	3,65	3,00	92,4
4	5,25	4,56	87,5
5	7,05	5,62	82,6
6	5,82	4,68	82,1
7	4,67	3,92	85,2
8	3,88	3,50	92,2
9	5,26	4,13	78,4
10	6,23	4,91	78,9
12	5,23	4,24	82,8
13	4,37	3,96	92,1
14	6,06	5,11	87,5
15	6,74	4,79	71,9
16	3,51	3,07	91,9
17	7,01	5,74	85,6
18	3,85	3,28	86,4
19	4,15	3,22	78,3
20	3,87	3,71	98,8
21	3,49	3,32	96,5
22	3,34	2,86	87,7
23	3,95	3,27	83,1
24	4,38	4,03	92,0
25	3,87	2,71	81,3
26	3,69	3,24	87,9
27	3,95	3,24	83,7
28	4,95	3,90	78,9
29	5,26	4,13	78,7
30	4,37	3,96	92,1
31	3,90	3,36	86,0
32	3,19	2,56	85,3
33	4,14	3,65	90,8

34	5,45	4,63	88,5
35	5,54	4,8	89,9
36	3,58	3,23	90,1

CVF = capacidade vital forçada;  $VEF_1$  = volume expiratório forçado no primeiro segundo;  $VEF_1/CVF$  = relação volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada; % prev = percentual do previsto.

## Anexo 5

**Tabela 6** –Taxa de depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA dos indivíduos que realizaram cintigrafia pulmonar sob suporte ventilatório não-invasivo por CPAP de 20 cm H<sub>2</sub>O em posição supina (**Grupo 1**).

Casos	Grupo Controle Supino			Grupo Supino CPAP 20 cm H <sub>2</sub> O		
	Nº	PD	PE T1/2 (min)	PM	PD	PE T1/2 (min)
1	46,31	46,39	46,35	34,34	43,98	39,16
2	86,34	104,0	95,21	20,12	22,08	21,46
3	80,70	72,63	76,66	60,78	65,74	63,26
4	80,28	80,77	80,52	52,19	54,49	53,34
5	52,73	53,11	52,92	55,51	50,93	53,22
6	84,77	113,7	99,23	87,77	88,25	88,01
7	87,21	84,08	85,64	39,40	39,28	39,34
8	63,19	64,52	63,85	29,12	34,99	32,05
$\bar{X}$	72,69	77,40	75,05	47,40	49,97	48,73
DP	16,25	23,37	19,18	21,42	20,31	20,69

Taxa PE; Taxa PD e Taxa M significam respectivamente: taxa de depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA para os pulmões esquerdo, direito e a média dos dois pulmões; T1/2 = meia vida de transferência para a taxa de depuração pulmonar, expressa em minutos;  $\bar{X}$  = média; DP= desvio padrão.

**Tabela 7** –Taxa de depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA dos indivíduos que realizaram cintigrafia pulmonar sob suporte ventilatório não-invasivo por CPAP de 20 cm H<sub>2</sub>O em posição sentada (**Grupo 2**).

Casos	Grupo Controle Sentado			Grupo Sentado CPAP 20 cmH <sub>2</sub> O		
	Nº	PD	PE T1/2 (min)	PM	PD	PE T1/2 (min)
1	36,37	41,80	39,08	30,12	29,48	29,80
2	95,60	89,76	92,68	51,05	34,58	42,81
3	88,54	85,06	86,80	36,00	40,30	38,15
4	42,46	44,79	43,62	36,82	40,25	38,53
5	117,5	127,37	122,4	40,99	46,39	43,69
6	79,00	77,15	78,07	30,25	28,54	29,39
7	113,8	75,70	94,78	61,63	59,61	60,62
8	43,30	42,38	42,84	35,50	34,72	35,11
$\bar{x}$	77,09	73,00	75,04	40,30	39,23	39,76
DP	32,66	29,55	30,27	10,88	10,14	9,95

Taxa PE; Taxa PD e Taxa M significam respectivamente: taxa de depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA para os pulmões esquerdo, direito e a média dos dois pulmões; T1/2 = meia vida de transferência para a taxa de depuração pulmonar, expressa em minutos;  $\bar{x}$  = média; DP= desvio padrão.

**Tabela 8** –Taxas de depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA dos indivíduos que realizaram cintigrafia pulmonar sob suporte ventilatório não-invasivo por CPAP de 10 cm H<sub>2</sub>O em posição supina (**Grupo 3**).

Casos	Grupo Controle Supino			Grupo Supino CPAP 10 cm H <sub>2</sub> O		
	Nº	PD	PE T1/2 (min)	PM	PD	PE T1/2 (min)
1	54,65	55,27	54,96	45,06	45,06	45,06
2	63,71	60,90	62,32	78,12	74,67	76,39
3	70,12	76,27	73,19	60,42	67,23	63,82
4	62,70	70,31	66,50	60,57	75,90	68,23
5	71,28	74,31	72,79	90,29	89,87	90,08
6	48,19	63,66	55,92	28,65	35,30	31,97
7	81,94	86,73	84,33	65,28	79,12	72,20
8	65,40	68,33	66,86	96,05	96,26	96,15
9	80,58	72,61	76,59	76,90	82,05	79,47
10	82,58	86,43	84,50	64,53	68,12	66,32
11	63,92	67,80	65,86	73,76	88,46	81,11
$\bar{x}$	67,73	71,15	69,44	67,24	72,91	70,07
DP	11,05	9,73	9,98	19,23	18,59	18,63

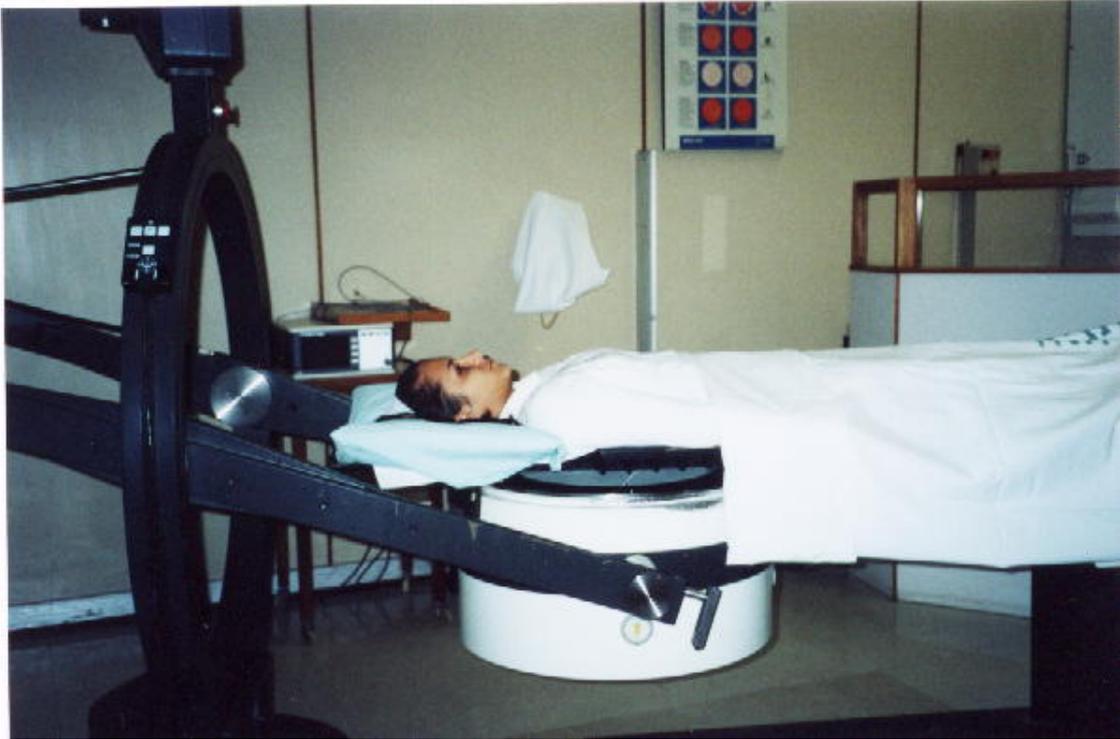
Taxa PE; Taxa PD e Taxa M significam respectivamente: taxa de depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA para os pulmões esquerdo, direito e a média dos dois pulmões; T1/2 = meia vida de transferência para a taxa de depuração pulmonar, expressa em minutos;  $\bar{x}$  = média; DP= desvio padrão.

**Tabela 9** –Taxa de depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA dos indivíduos que realizaram cintigrafia pulmonar em respiração espontânea e sob suporte ventilatório não-invasivo por CPAP de 10 cm H<sub>2</sub>O em posição sentada (**Grupo 4**).

Casos	Grupo Controle Sentado			Grupo Sentado CPAP 10 cmH <sub>2</sub> O		
	Nº	PD	PE T1/2 (min)	PM	PD	PE T1/2 (min)
1	36,37	41,80	39,08	42,55	45,14	43,84
2	42,46	44,79	43,62	53,08	62,58	57,83
3	92,07	96,67	94,37	42,48	57,80	50,14
4	76,15	73,51	74,83	52,66	42,19	47,42
5	47,72	54,45	51,08	91,92	75,65	83,78
6	60,01	61,50	60,75	35,78	34,29	35,03
7	79,11	71,11	75,11	78,47	66,93	72,70
8	63,19	54,63	58,91	50,19	48,03	49,11
9	48,52	48,46	48,49	44,70	31,13	37,91
$\bar{X}$	<b>62,62</b>	<b>60,77</b>	<b>60,69</b>	<b>54,65</b>	<b>51,53</b>	<b>53,08</b>
DP	<b>18,74</b>	<b>17,33</b>	<b>17,84</b>	<b>18,48</b>	<b>15,14</b>	<b>16,00</b>

Taxa PE; Taxa PD e Taxa M significam respectivamente: taxa de depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA para os pulmões esquerdo, direito e a média dos dois pulmões; T1/2 = meia vida de transferência para a taxa de depuração pulmonar, expressa em minutos;  $\bar{X}$  = média; DP= desvio padrão.

## Anexo 6



**Figura 1** - Posição supina para a aquisição de imagens e para as contagens seqüenciais da radioatividade do tórax em respiração espontânea.

## Anexo 7



**Figura 2** - Posição sentada para a aquisição de imagens e para as contagens seqüenciais da radioatividade do tórax em respiração espontânea.

## Anexo 8

**Figura 3** - Imagem cintigráfica em respiração espontânea (A) e sob CPAP de 20 cm H<sub>2</sub>O em posição supina e após inalação do <sup>99m</sup>Tc-DTPA.

