

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

**Faculdade de Medicina**

**Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas**

**Mensuração do volume de perfusão pulmonar obtido por SPECT em uma amostra de pacientes com DPOC, pacientes com distúrbio ventilatório restritivo e voluntários saudáveis**

**Aluno: Paulo Ricardo Masiero**

**Orientador: Sérgio Saldanha Menna Barreto**

**Tese de Doutorado**

**2009**

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

**Faculdade de Medicina**

**Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas**

**Mensuração do volume de perfusão pulmonar obtido por SPECT em uma amostra de pacientes com DPOC, pacientes com distúrbio ventilatório restritivo e voluntários saudáveis**

**Aluno: Paulo Ricardo Masiero**

**Orientador: Sérgio Saldanha Menna Barreto**

**Tese de Doutorado**

**2009**

## Ficha Catalográfica

**M397m** Masiero, Paulo Ricardo

Mensuração do volume de perfusão pulmonar obtido por SPECT em uma amostra de pacientes com DPOC, pacientes com distúrbio ventilatório restritivo e voluntários saudáveis / Paulo Ricardo Masiero ; orient. Sérgio Saldanha Menna Barreto. – 2009.  
69 f.

Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2009.

1. Doença pulmonar obstrutiva crônica 2. Relação ventilação-perfusão 3. Tomografia computadorizada de emissão de fóton único 4. Volume de ventilação pulmonar I. Menna Barreto, Sérgio Saldanha II. Título.

NLM: WF 600

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

## **Agradecimentos**

À minha esposa, que sempre me apoiou e incentivou.

Aos meus pais, base estável e sólida da minha formação pessoal.

Aos meus irmãos, meus grandes amigos, particularmente ao meu irmão José Rodolfo Masiero.

Ao Prof. Menna, pela serenidade e astúcia nas orientações.

À Mestra em Ciências da Informática, Mônica Marcuzzo, por sua ampla colaboração no desenvolvimento do algoritmo de mensuração do volume pulmonar.

À médica residente do Serviço de Medicina Nuclear do HCPA, Caroline Muller Mayer, por sua colaboração.

À médica contratada do Serviço de Pneumologia, Maria Ângela Fontoura Moreira, por suas contribuições.

À técnica do Serviço de Pneumologia, Luciana Tesser, por sua colaboração na realização dos exames no laboratório de função pulmonar.

A todos do Serviço de Medicina Nuclear do HCPA por não medirem esforços na contribuição ao estudo.

## **Dedicatórias**

Aos meus pais e a minha esposa.

## Lista de Abreviaturas da Tese

$^{133}\text{Xe}$  - Xenônio-133

$^{81\text{m}}\text{Kr}$  - Criptônio-81 metaestável

$^{99\text{m}}\text{Tc}$  - Tecnécio-99m metaestável

CI - Capacidade inspiratória

CPT - Capacidade Pulmonar Total

CRF - Capacidade Residual Funcional

CV - Capacidade Vital

CVF - Capacidade Vital Forçada

DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

FPP - Fração de perfusão pulmonar

MAA - Macroagregado de albumina

*Pixel - Picture element*

r - Coeficiente de Correlação de Pearson

RNM - Ressonância nuclear magnética

*SPECT - Single Photon Emission Tomography*

TC - Tomografia computadorizada

VAC - Volume de ar corrente

VEF<sub>1</sub> - Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo

VER - Volume expiratório de reserva

VGT - Volume de gás torácico

VIR - Volume inspiratório de reserva

*Voxel - Volume element*

VPFE - Volume pulmonar de final de expiração

VPP - Volume de Perfusão Pulmonar

VR - Volume Residual



## Sumário

<b>1. Resumo</b>	<b>10</b>
<b>1.1 Resumo do primeiro artigo</b>	<b>10</b>
<b>1.2 Resumo do segundo artigo</b>	<b>12</b>
<b>2. Introdução</b>	<b>14</b>
<b>3. Revisão da Literatura</b>	<b>18</b>
<b>3.1. O macroagregado de albumina e sua distribuição nos pulmões</b>	<b>18</b>
<b>3.2. A tomografia computadorizada por emissão de fóton único</b>	<b>19</b>
<b>3.3. A mensuração do volume pulmonar através do SPECT de perfusão pulmonar</b>	<b>21</b>
<b>3.4 Estudos acerca da mensuração do volume pulmonar com SPECT</b>	<b>22</b>
<b>3.4.1 Estudos cintilográficos perfusionais volumétricos na DPOC</b>	<b>23</b>
<b>3.4.2 A cintilografia de perfusão pulmonar nas doenças pulmonares restritivas</b>	<b>24</b>
<b>3.5 A Pletismografia de Corpo Inteiro</b>	<b>25</b>
<b>3.6 Os Volumes Pulmonares</b>	<b>26</b>
<b>3.6.1 Padrões de disfunção ventilatória</b>	<b>28</b>
<b>3.6.1.1 Distúrbios ventilatórios obstrutivos</b>	<b>28</b>
<b>3.6.1.2 Distúrbios ventilatórios restritivos</b>	<b>30</b>
<b>3.7 Aspectos gerais da DPOC</b>	<b>31</b>
<b>3.8 Aspectos gerais das doenças pulmonares restritivas</b>	<b>32</b>
<b>4. Justificativa</b>	<b>34</b>

<b>5. Objetivos</b>	<b>35</b>
<b>5.1 Objetivo geral</b>	<b>35</b>
<b>5.2 Objetivos específicos</b>	<b>35</b>
<b>5.2.1 Objetivos específicos do primeiro artigo</b>	<b>35</b>
<b>5.2.2 Objetivos específicos do segundo artigo</b>	<b>35</b>
<b>6. Referências</b>	<b>37</b>
<b>7. Artigos em Inglês</b>	<b>44</b>
<b>7.1 Primeiro artigo em inglês</b>	<b>44</b>
<b>7.2 Segundo artigo em inglês</b>	<b>69</b>
<b>8. Artigos em português</b>	<b>87</b>
<b>8.1 Primeiro artigo em português</b>	<b>87</b>
<b>8.2 Segundo artigo em português</b>	<b>111</b>
<b>9. Considerações gerais</b>	<b>130</b>
<b>10 Anexos</b>	<b>131</b>
<b>10.1 Tabela de dados do primeiro artigo</b>	<b>132</b>
<b>10.2 Tabela de dados do segundo artigo</b>	<b>134</b>

## **1 Resumos**

### **1.1 Resumo do primeiro artigo**

#### **Mensuração do volume de perfusão pulmonar com SPECT em pacientes com DPOC, pacientes com doença pulmonar restritiva e voluntários saudáveis.**

**Objetivos** Os volumes pulmonares podem ser mensurados através de várias técnicas de imagem, inclusive por SPECT. O objetivo principal deste estudo é comparar o volume de perfusão pulmonar (VPP) mensurado por SPECT perfusional em pacientes com DPOC, pacientes com doença pulmonar restritiva e em voluntários saudáveis. Também pretendemos comparar a técnica de detecção do contorno pulmonar proposta (*média+1,5DP*) com um algoritmo previamente relatado.

**Métodos** Foram realizados prospectivamente SPECT de perfusão pulmonar, pletismografia de corpo-inteiro e espirometria em pacientes com DPOC (n = 9), pacientes com doença pulmonar restritiva (n = 9) e em voluntários saudáveis (n = 10). A técnica de detecção do contorno pulmonar foi avaliada de forma subjetiva (escore visual) por três examinadores cegados para o método de segmentação.

**Resultados** O VPP foi significativamente diferente entre os grupos. O VPP foi de 3,83 (0,44) litros no grupo com DPOC, 2,33 (0,26) litros nos pacientes com doença pulmonar restritiva e 3,20 (0,73) litros nos voluntários saudáveis (ANOVA,  $P < 0,001$ ). O volume de perfusão pulmonar (VPP) mostrou correlação com a capacidade residual funcional ( $r = 0,87$ ,  $P < 0,001$ ), capacidade pulmonar total ( $r = 0,87$ ,  $P < 0,001$ ) e volume residual ( $r = 0,68$ ,  $P < 0,001$ ). Apesar de não significativo estatisticamente, a técnica

*média+1,5DP* foi melhor na avaliação subjetiva (visual) do que a técnica utilizada previamente.

**Conclusões** O volume de perfusão pulmonar foi capaz de detectar a diferença de volume pulmonar entre os grupos em estudo. Houve correlação com os volumes pulmonares estáticos mensurados pela pletismografia de corpo inteiro. A técnica de segmentação proposta, *média+1,5DP*, aparenta funcionar melhor do que a técnica de segmentação previamente descrita.

## 1.2 Resumo do segundo artigo

### **Razão de volume de perfusão pulmonar por volume de gás torácico (fração de perfusão pulmonar) em indivíduos com DPOC e controles.**

**Introdução** A deterioração na distribuição da ventilação e perfusão em pacientes com DPOC reflete modificações estruturais afetando vias aéreas e vasos sanguíneos. Estas modificações resultam em anormalidades de perfusão que podem ser quantificadas pelo SPECT pulmonar.

**Objetivo** Comparar a fração de perfusão pulmonar (FPP) em pacientes com obstrução ao fluxo aéreo e controles.

**Métodos** Quatorze pacientes com DPOC e 21 controles realizaram espirometria, pletismografia de corpo inteiro e SPECT da perfusão pulmonar. A fração de perfusão pulmonar deriva da razão entre o volume de perfusão pulmonar (VPP, mensurado por SPECT) e o volume de gás torácico (CRF, mensurado por pletismografia de corpo inteiro).

**Resultados** A população do estudo foi constituída por 18 (51%) mulheres e 17 (49 %) homens com idade média de 46.2 ( $\pm$  20.3) anos (variando de 18 à 80 anos). No grupo de pacientes com DPOC a fração de perfusão pulmonar foi de 0,74 ( $\pm$  0,08), enquanto no grupo controle a FPP foi de 0,99 ( $\pm$  0,18) ( $P < 0,001$ ). A FPP mostrou correlação com a razão VEF<sub>1</sub>/CVF ( $r = 0,597$ ;  $P < 0,001$ ). O VPP foi de 3,66 ( $\pm$  0,64) litros no grupo de pacientes com DPOC comparado com 2,71 ( $\pm$  0,70) litros no grupo controle ( $P < 0,001$ ).

**Conclusão** A fração do volume pulmonar com perfusão proveniente da artéria pulmonar está reduzida em indivíduos com DPOC. O grau de hipoperfusão parece ter correlação com o grau de limitação ao fluxo aéreo. Em termos absolutos o volume de perfusão pulmonar é maior no grupo de pacientes com DPOC.

## 2. Introdução

A tomografia por emissão de fóton único da perfusão pulmonar (SPECT) é um método de imagem funcional, com informações tridimensionais acerca de concentração do radiotraçador nos pulmões, sendo esta proporcional ao fluxo arterial na microcirculação pulmonar [1]. No SPECT (sigla derivada do inglês para *Single Photon Emission Computed Tomography*) as imagens são obtidas com gama-câmara após a administração em veia periférica de macroagregados marcados com tecnécio metaestável ( $^{99m}\text{Tc-MAA}$ ), que se alojam, preferencialmente, nos vasos arteriais pulmonares pré-capilares ou capilares. Portanto, o SPECT permite a avaliação semi-quantitativa da perfusão pulmonar [2,3]. Além disso, as imagens de SPECT podem ser utilizadas na mensuração das dimensões do órgão avaliado [4]. Sendo um método intrinsecamente tridimensional, podem ser obtidos dados de volumetria pulmonar, ou seja, pode ser utilizado para a mensuração do volume de perfusão pulmonar (VPP).

São poucos os relatos de sua utilização com este fim, mas já foi demonstrada uma redução no volume de perfusão pulmonar em comparação com o volume ventilatório em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), aumento no volume de perfusão pulmonar após cirurgia redutora do volume de enfisema pulmonar, bem como um aumento no volume pulmonar perfusional após cirurgia para correção de *pectus excavatum*. [5,6,7,8]

O SPECT da perfusão pulmonar pode ser utilizado para quantificar o volume de parênquima pulmonar recebendo fluxo sanguíneo proveniente da artéria pulmonar. Pacientes com DPOC frequentemente demonstram defeitos de perfusão pulmonar no estudo cintilográfico [5,6]. Mesmo pacientes clinicamente estáveis ou com DPOC

moderado exibem incongruência na relação ventilação-perfusão. É reconhecido que a deterioração na relação entre ventilação e perfusão reflete alterações estruturais progressivas que afetam tanto as vias aéreas como vasos sanguíneos [9].

Os volumes pulmonares são tradicionalmente avaliados por provas de função pulmonar. Os volumes pulmonares podem ser classificados como volumes dinâmicos e volumes estáticos. Os volumes pulmonares dinâmicos são os decorrentes de manobras respiratórias forçadas, expressam variáveis e parâmetros de fluxo aéreo e são medidos através da espirometria. Os volumes pulmonares estáticos são os resultantes da complementação de manobras respiratórias, consistindo em compartimentos pulmonares. A determinação completa dos volumes pulmonares estáticos (Capacidade Pulmonar Total, CPT; Capacidade Residual Funcional, CRF; Volume Residual, VR) inclui a mensuração do volume residual (volume pulmonar no final de uma expiração forçada) não acessível por espirometria. Para tanto, várias técnicas são utilizadas, incluindo, além das já consagradas pletismografia de corpo inteiro e técnica de diluição de gases, técnicas de imagem como raio-x de tórax, tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM) [10].

A pletismografia de corpo inteiro é considerada o padrão-áureo para determinação do volume pulmonar, incluindo áreas de gás aprisionado [11]. Consiste na aplicação do princípio da lei de Boyle (Boyle-Mariotte): em condições isotérmicas, o produto de volume pela pressão de um gás é constante (aumentando o volume diminui a pressão, e vice-versa, assim que o produto não se altera). A mensuração da CRF, volume pulmonar de repouso ao final de uma expiração não forçada, permite determinar-se, através de manobras inspiratórias e expiratórias, todos os demais volumes e capacidades



pulmonares. Por outro lado, como mede todo o gás que se encontra no tórax (esôfago, às vezes câmara de ar no estômago, eventualmente ar pleural), o resultado final corresponde mais ao volume de gás torácico (VGT) do que a CRF. Na prática, afora casos identificados de coleções gasosas torácicas não pertencentes ao pulmão, o VGT corresponde à CRF [11].

Discrepâncias na mensuração do volume pulmonar entre as técnicas pletismográficas e de diluição de gases apresentam correlação com a severidade de obstrução ao fluxo aéreo [9]. Este achado é atribuído ao fato de que o método pletismográfico mede o volume de gás intra-torácico (incluindo áreas não ventiladas, mas que contém gás), enquanto métodos de diluição de gases dependem da integridade das vias aéreas. Áreas pobremente ventiladas são pouco acessíveis ao gás inerte e podem não ser incluídas no volume mensurado.

Áreas pobremente ventiladas frequentemente demonstram déficit perfusional no DPOC [12]. O volume pulmonar mensurado por SPECT da perfusão pulmonar poderia apresentar um comportamento semelhante ao do volume pulmonar mensurado pelo método de diluição de gases, sendo influenciado por áreas de gás aprisionado (bolhas de enfisema) com pobre ventilação e perfusão.

Dois tipos básicos de disfunção pulmonar ventilatória podem ser definidos pela espirometria e volumes pulmonares: padrões obstrutivos e padrões restritivos. Distúrbios ventilatórios obstrutivos são caracterizados pela limitação do fluxo expiratório de ar, o fluxo expiratório pode encontrar um limite mesmo na respiração espontânea, expiração passiva pode ser interrompida pela inspiração seguinte, a CRF torna-se, então, dinamicamente aumentada acima do volume determinado elasticamente. O padrão

restritivo é caracterizado por volumes pulmonares reduzidos. É sugerido por redução da capacidade vital (CV) na espirometria não explicada por doença obstrutiva, entretanto, devido ao baixo valor preditivo positivo deste achado associado à razão de Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo por Capacidade Vital Forçada ( $VEF_1/CVF$ ) normal ou supranormal, a restrição deve ser confirmada por uma redução da CPT [13].

O SPECT da perfusão pulmonar é uma representação gráfica da distribuição do fluxo sanguíneo pulmonar e do tecido pulmonar funcionante. Cada pixel representa a quantidade de radiação em uma determinada área, que é proporcional ao fluxo sanguíneo proveniente da artéria pulmonar [14]. As imagens cintilográficas, além de prover a informação funcional relacionada ao fluxo sanguíneo, são particularmente propícias para a mensuração de dados volumétricos (grandeza tridimensional). O presente projeto trata da aplicação do SPECT pulmonar na mensuração do volume de perfusão pulmonar em uma amostra de pacientes com distúrbio ventilatório obstrutivo, pacientes com distúrbio ventilatório restritivo e indivíduos saudáveis.

### **3. Revisão da literatura**

#### **3.1. O macroagregado de albumina e sua distribuição nos pulmões**

Em 1964 foram desenvolvidas técnicas de avaliação da perfusão pulmonar com partículas constituídas por macroagregados de albumina (MAA) marcados com traçadores radioisotópicos, tais como: Iodo-131, Iodo-125, Cromo-51, Tecnécio-99 metaestável ( $^{99m}\text{Tc}$ ). A introdução de macroagregados difundiu decisivamente a técnica radioisotópica para avaliação da circulação arterial pulmonar [15].

Quando injetados em veia periférica, estes macroagregados vão causar micro-embolizações pulmonares, por terem diâmetro maior do que o dos capilares pulmonares e de muitas das arteríolas pré-capilares. Injetando-se MAA, determina-se sua concentração em várias regiões do pulmão pelo mapeamento radioisotópico. A concentração dos macroagregados nas diferentes partes do pulmão seria diretamente relacionada ao fluxo sanguíneo pulmonar [14].

Os diferentes métodos de medida do fluxo sanguíneo regional pulmonar são baseados no princípio de conservação da matéria. Uma quantidade conhecida ( $Q$ ) de um indicador (radiofármaco), fluindo em uma região, pode ser dividida de três maneiras: uma parte ( $Q_i$ ) estará se acumulando na região, outra será metabolizada ( $Q_m$ ) e a terceira ( $Q_e$ ) fluirá para fora. A quantidade total será:  $Q = Q_i + Q_m + Q_e$ . Como a quantidade do indicador é igual ao produto do fluxo sanguíneo ( $F$ ) pela concentração do indicador no sangue ( $C$ ), a equação passa a ser:  $F \times C = Q_i + Q_m + Q_e$ . No caso de uma partícula ideal, isto é, uma partícula que se mistura completamente na corrente sanguínea, desde sua injeção periférica até a sua chegada na circulação pulmonar, em não havendo

metabolização e nenhuma porção do indicador deixar a região durante o tempo de observação, então o  $Q_i$  será diretamente proporcional ao fluxo sanguíneo regional, conforme fórmula:  $F \times C = Q_i$ . Este princípio tem sido aplicado com macroagregados como medida do fluxo sanguíneo regional pulmonar [16,17].

Ao alojarem-se distalmente nos vasos arteriais pulmonares temos um mapa representativo da microcirculação pulmonar. Apesar de ser uma imagem representativa da função circulatória pulmonar, temos nesta imagem as dimensões reais do órgão em estudo. Portanto, sendo o SPECT de natureza tridimensional, podemos calcular o volume de parênquima pulmonar com perfusão preservada contabilizando os *voxels* que pertencem ao órgão avaliado.

### **3.2 A tomografia computadorizada por emissão de fóton único**

A tomografia computadorizada por emissão de fóton único é um método de aquisição de imagens que permite o processamento e reconstrução de dados em três dimensões (altura, largura e profundidade). As imagens são tradicionalmente avaliadas em cortes paralelos aos eixos sagital, coronal e transaxial, mas virtualmente qualquer plano de secção pode ser obtido [18].

A gama-câmara utilizada na aquisição de imagens de SPECT é a mesma utilizada na aquisição de imagens planares (imagens de duas dimensões). Resumidamente, este equipamento tem como componentes básicos: 1) o colimador que é uma espécie de filtro físico cuja finalidade é permitir a passagem apenas dos raios gama com trajeto perpendicular ao plano do cristal de cintilação; 2) o cristal de cintilação (constituído por Iodeto de Sódio ativado por Tálcio) que é capaz de frear os raios gama incidentes e

produzir luz visível e ultravioleta que irá interagir com as fotomultiplicadoras; 3) as fotomultiplicadoras convertem a luz gerada pela interação do raio gama com o cristal em sinais eletrônicos que serão amplificados, corrigidos e analisados pelo aparato eletrônico do equipamento, tendo como resultado final a imagem da distribuição espacial dos raios gama detectados.

A imagem planar obtida pela gama-câmara é formada por unidades de imagem com altura e largura dependentes do tamanho do detector e matriz escolhida para a aquisição das imagens (isto é, o número de linhas e colunas que formam a imagem). Cada uma destas unidades de imagem é denominada de *pixel* (construção ortográfica derivada do inglês para *picture element*) [19]. Cada *pixel* tem um valor que representa o número de contagens radioativas acumuladas naquela área da imagem. Este valor tem uma correspondência na escala de cores utilizada na representação gráfica da imagem (figura 1).

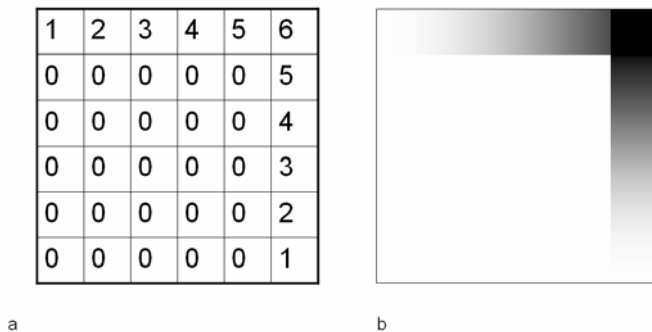


Figura 1. a) uma matriz ilustrativa de 6x6 pixel constituída por seis linhas e seis colunas com valores para cada uma de suas unidades; b) imagem que corresponde a matriz com a variação na cor conforme o valor atribuído ao *pixel*.

No SPECT a gama-câmara coleta os dados tomográficos em uma órbita centralizada no objeto de interesse e adquire múltiplas imagens planares. Este movimento em geral é circular e em etapas, sendo as imagens obtidas de forma estacionária em cada etapa. O SPECT é, portanto, reconstruído a partir de múltiplas imagens planares.

A reconstrução das imagens tomográficas é obtida através de um processo denominado de superposição de retroprojeções lineares. Esta imagem reconstruída é formada por unidades cúbicas denominadas *voxels* (construção ortográfica derivada do inglês para *volume element*) [19]. Cada *voxel* tem um valor que representa o número de contagens radioativas provenientes daquela região no espaço.

### **3.3 A mensuração do volume pulmonar através do SPECT de perfusão pulmonar**

Os estudos tomográficos, por serem representações espaciais, são particularmente apropriados para cálculos de volume. Foi desenvolvido para este projeto um protocolo de obtenção do volume pulmonar global e de cada pulmão isoladamente, através do SPECT de perfusão pulmonar, utilizando a técnica de seleção automática da área pulmonar a partir de um ponto de corte na escala de intensidades da imagem.

Para cada corte tomográfico no plano coronal é determinada a média e o desvio padrão do valor dos 4096 pixels (matriz 64 x 64 pixels). Os pixels com valor maior do que a média acrescida de 1,5 desvios-padrão são contabilizados na mensuração do volume pulmonar. Somando-se o número de pixels válidos da área de cada pulmão, em cada corte tomográfico do eixo coronal, obtem-se o volume global de perfusão e o volume de cada um dos pulmões (Figura 2).

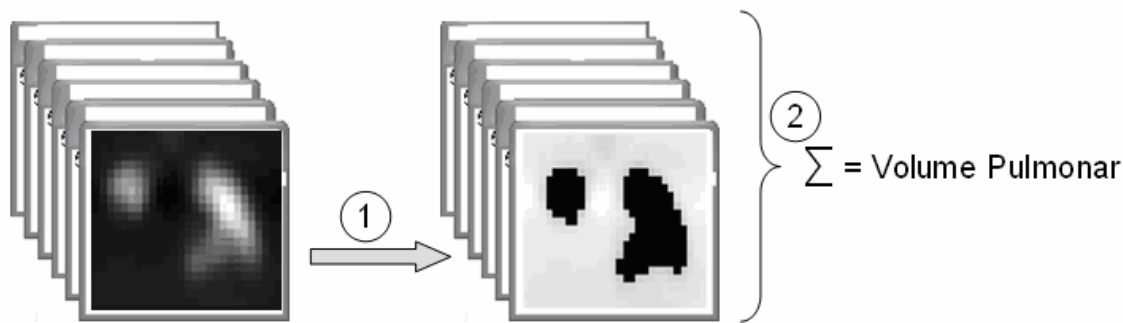


Figura 2. Imagens pré-processadas do eixo coronal são utilizadas para quantificação do volume de perfusão pulmonar. Estabelecem-se os voxels válidos a partir de um ponto de corte na escala de intensidades (1) e o volume pulmonar é obtido pelo somatório dos voxels da cada plano de secção pulmonar no eixo coronal (2).

### 3.4 Estudos acerca da mensuração do volume pulmonar com SPECT

Dados de volume pulmonar obtidos com o SPECT de ventilação com  $^{81m}\text{Kr}$  apresentam ótima correlação com a capacidade residual funcional (volume pulmonar no final de uma expiração normal) mensurada por técnica de diluição do gás Hélio. Forte correlação foi detectada ( $r=0,91$ ) entre o método cintilográfico e a técnica de diluição do hélio em voluntários saudáveis e pacientes com diversas patologias pulmonares [20]. Neste estudo a técnica de detecção do contorno pulmonar não é claramente descrita.

O volume pulmonar obtido por SPECT de perfusão pulmonar foi mensurado com sucesso na avaliação de pacientes antes e após correção cirúrgica de *pectus scavatum*. Neste estudo o volume pulmonar foi maior na mensuração após o procedimento cirúrgico em comparação com o estudo basal, assim como os dados de volume obtidos por espirometria. A técnica de detecção do contorno pulmonar consistiu na seleção dos pixels com valor maior do que 30% do valor do pixel de maior atividade. Entretanto este estudo incluiu um pequeno número de pacientes ( $n = 3$ ) [8].

Em estudo com  $^{81\text{m}}\text{Kr}$ , agente de ventilação, o volume pulmonar foi comparado com volumes obtidos por pletismografia de corpo inteiro e ainda dados de tomografia computadorizada em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e voluntários saudáveis. A técnica de detecção do contorno pulmonar consistiu na seleção dos *pixels* com valor maior do que 40% do valor do *pixel* de maior atividade. Foram detectadas correlações entre dados de RNM e SPECT tanto para escores visuais (subjetivos) de quantificação dos defeitos de ventilação ( $r = 0,80$ ;  $P < 0,001$ ) como estimativas objetivas da ventilação ( $r = 0,45$ ;  $P = 0,0157$ ). Além disso, tanto o método cintilográfico como a RNM apresentaram correlação com métodos de referência para o diagnóstico de enfisema (provas de função pulmonar e tomografia computadorizada de alta resolução) [21].

#### **3.4.1 Estudos cintilográficos perfusionais volumétricos na DPOC**

Alguns estudos demonstram alterações na perfusão pulmonar em pacientes com DPOC. Estas alterações vão desde uma discreta irregularidade na distribuição do traçador no parênquima pulmonar até extensas áreas de hipoperfusão secundárias a processos destrutivos do parênquima pulmonar.

Em estudo que determinou índices de perfusão pulmonar a partir de mensurações do volume de perfusão pulmonar em diferentes pontos de corte em relação ao *pixel* de atividade máxima (10 %, 20 %, 30 %, 40 % e 50 %), 13 pacientes com enfisema e 6 controles foram avaliados. A análise destes índices mostrou correlação com o percentual do  $\text{VEF}_1$  previsto [5].

Em outro estudo, o volume de perfusão pulmonar foi mensurado a partir do método de segmentação baseado em percentual do *pixel* de atividade máxima em 18



pacientes com DPOC e 41 controles. Neste estudo não foi detectada diferença no volume de perfusão entre pacientes tabagistas e controles. Entretanto, foi observado um menor volume de áreas com alta perfusão relativa em pacientes com DPOC quando comparados com os controles. Os autores concluíram que uma redução no volume de *voxels* com valores acima de 60 % do *voxel* de atividade máxima é capaz de diferenciar pacientes com DPOC de voluntários saudáveis [6].

Em uma abordagem volumétrica que utilizou imagens de SPECT perfusional com  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA e SPECT ventilatório com  $^{133}\text{Xe}$  foram avaliados 11 pacientes antes e após a cirurgia redutora do volume de enfisema pulmonar. Foi determinado um índice de perfusão através da divisão do número de pixels da segmentação da perfusão pulmonar pelo número de *pixels* da segmentação das imagens de ventilação. O aumento neste índice após a cirurgia mostrou correlação com a melhora no  $\text{VEF}_1$  ( $r = 0,731$ ,  $P = 0,001$ ). Os autores concluíram que o método é útil em avaliar a resposta ao procedimento cirúrgico realizado [7].

### **3.4.2 A cintilografia de perfusão pulmonar nas doenças pulmonares restritivas**

Não foram encontrados estudos cintilográficos com abordagem volumétrica em doenças pulmonares restritivas, entretanto há relatos de avaliações cintilográficas perfusionais neste contexto.

Em estudo delineado para avaliar alterações perfusionais em pacientes com diversas doenças do colágeno, cento e nove pacientes foram submetidos ao estudo cintilográfico ventilatório e perfusional. Alterações perfusionais foram altamente

prevalentes (67,9 %), mesmo em pacientes sem evidência de fibrose pulmonar. Os autores concluíram que o estudo perfusional pode ser útil na avaliação pulmonar de pacientes com colagenoses [22].

Outro estudo avaliou a cintilografia pulmonar perfusional com  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA e cintilografia pulmonar ventilatória com  $^{133}\text{Xe}$  em 32 pacientes com doenças vasculares do colágeno. Em pacientes sem anormalidades no raio-x de tórax, alterações no estudo ventilatório e/ou perfusional foram detectadas em 59 % e 82 % dos pacientes, respectivamente. Todos os pacientes com alterações no raio-x de tórax apresentaram anormalidade no estudo ventilatório e perfusional. A conclusão do estudo é de que o estudo cintilográfico pode ser útil na avaliação funcional pulmonar regional em pacientes com colagenoses [23].

### **3.5 A Pletismografia de Corpo Inteiro**

Os pletismógrafos de corpo inteiro medem o volume de gás pulmonar durante manobras respiratórias, pelo registro de câmbios de pressão de volume ou de fluxo. Assim, conforme os sensores de variáveis consideradas podem ser classificados em: (a) pletismógrafos de volume constante e pressão variável (pletismógrafos de pressão): variação de volume determinada por transdutores de pressão (modelo utilizado no presente projeto); (b) pletismógrafos de volume variável e pressão constante: com variação de volume medida por espirometria associada (pletismógrafos de deslocamento de volume) e com variação de volume medida por integração de fluxos (pletismógrafo de fluxo) [11].

A pletismografia de corpo inteiro consiste na aplicação do princípio da Lei de Boyle-Mariotte: em condições isotérmicas, o produto de volume pela pressão de um gás é constante (aumentando o volume diminui a pressão, e vice-versa, de forma que o produto não se altera). A determinação dos volumes por pletismografia é considerada a mais acurada [11].

O pletismógrafo mede o volume de todo o gás que se encontra dentro do tórax (esôfago, às vezes câmara de ar no estômago e eventualmente ar pleural). O resultado final corresponde, portanto, mais ao volume de gás torácico do que a capacidade residual funcional. Na prática, afóra casos identificados de coleções gasosas torácicas não pertencentes ao pulmão, o volume de gás torácico corresponde à capacidade residual funcional ou volume pulmonar de final de expiração [11]

### **3.6 Os Volumes Pulmonares**

Os volumes pulmonares podem ser classificados como volumes estáticos e volumes dinâmicos. Os volumes pulmonares dinâmicos são os decorrentes de manobras respiratórias forçadas, expressam variáveis e parâmetros de fluxo aéreo e são medidos através da espirometria – são volumes de determinação direta [24].

Com a disponibilidade de equipamentos computadorizados comuns na avaliação da função pulmonar, podem ser obtidas múltiplas variáveis espirométricas. O uso de grande número de variáveis pode levar a resultados falso-positivos. Recomenda-se que sejam utilizadas apenas algumas variáveis básicas da espirometria [25,26]. Entre as variáveis mais úteis estão o  $VEF_1$ , a CVF e a razão entre  $VEF_1$  e CVF. A CVF refere-se ao volume máximo de ar que pode ser exalado durante uma expiração forçada que

começa na capacidade pulmonar total. O  $VEF_1$  é o volume de gás que pode ser expirado durante o primeiro segundo de uma manobra de exalação forçada partindo da CPT. A razão  $VEF_1/CVF\%$  é o parâmetro recomendado para definir um padrão de obstrução ao fluxo aéreo [25].

Os volumes pulmonares estáticos são os resultantes da complementação de manobras respiratórias, consistindo em compartimentos pulmonares. O VR não pode ser medido pela espirometria, necessitando de técnicas de diluição de gases, de pletismografia ou de avaliação radiográfica, para sua determinação. Assim, as capacidades que incorporam o VR – CRF e a CPT – também não podem ser medidas direta e isoladamente pela espirometria.

Dos quatro volumes e das quatro capacidades pulmonares, três são essenciais pela sua importância fisiopatológica na avaliação funcional pulmonar, a saber: a CPT, a CRF e o VR. Entretanto, a mensuração destes volumes é tecnicamente mais trabalhosa, limitando sua utilização na prática clínica [24].

Interações complexas entre pulmão e caixa torácica sublinham a necessidade de mensurações de diversos parâmetros em adição à mensuração espirométrica. Anormalidades da CRF e da CPT não devem ser explicadas pelo exame de seus volumes componentes, já que possuem mecanismos próprios de determinação, sendo compartimentos fisiologicamente e fisiopatologicamente independentes [24].

Os mais importantes determinantes do volume pulmonar são altura, gênero e idade, e a abordagem usual utiliza alguma combinação destes atributos para prever o volume pulmonar [27,28].

São as seguintes as indicações estabelecidas para a mensuração dos volumes pulmonares: (a) detecção de processos restritivos, (b) detecção de processos mistos, (c) detecção de hiperinsuflação pulmonar, (d) detecção de alçapamento de ar, (e) aumento de sensibilidade da avaliação de resposta ao broncodilatador, (f) correção da mensuração da capacidade de difusão pulmonar, (g) avaliação de incapacidade/invalidez pulmonar e (h) pré-operatório de cirurgia redutora de volume (de hiperinsuflação) pulmonar [29,30].

Na prática da avaliação pulmonar, costuma-se solicitar a mensuração de volumes em adição à espirometria nas seguintes condições: (a) redução da capacidade vital em pacientes com limitação do fluxo aéreo, (b) redução da capacidade vital com fluxos expiratórios normais, (c) anormalidades da parede torácica, (d) pré-operatório de cirurgia redutora de volume pulmonar, (e) dúvidas quanto à resposta ao broncodilatador, (f) espirometria com fluxos supranormais (detecção precoce de doença restritiva), (g) espirometria com CVF acima do limite da normalidade (sobretudo em tabagistas ou suspeita de deficiência de alfa-1antitripsina, pois esta alteração pode ocorrer precocemente no enfisema pulmonar) [24].

### **3.6.1 Padrões de disfunção ventilatória**

Dois tipos básicos de disfunção pulmonar ventilatória podem ser definidos pela espirometria e volumes pulmonares: padrões obstrutivos e padrões restritivos [31].

#### **3.6.1.1 Distúrbios ventilatórios obstrutivos**

Esse termo é utilizado para se referir ao conjunto de doenças caracterizadas pela limitação do fluxo expiratório de ar. O critério primário para obstrução ao fluxo de ar consiste em uma relação  $VEF_1/CVF\%$  reduzida. Obstrução está presente quando a razão

VEF<sub>1</sub>/CVF% está abaixo do limite inferior do intervalo de confiança de 95 % ou outra definição de limite inferior da normalidade para esta razão [27,31,32]. Um distúrbio ventilatório obstrutivo é, portanto, uma redução desproporcionada do fluxo aéreo máximo em relação ao volume total de ar que pode ser mobilizado pelos pulmões [33].

Em doença pulmonar obstrutiva, o fluxo expiratório pode encontrar um limite mesmo na respiração espontânea. A expiração passiva pode ser interrompida pela inspiração seguinte, antes que a diferença de pressão através do sistema respiratório passivo alcance o zero (pressão atmosférica). A CRF torna-se, então, dinamicamente aumentada acima do volume determinado elasticamente [25].

Pelo que se depreende de seus mecanismos determinantes, a CRF talvez seja o mais importante dos parâmetros volumétricos pulmonares. Surpreendentemente, em provas de função pulmonar de rotina, a CRF constitui uma informação com valorização diagnóstica menor, sendo empregada para cálculo da CPT e do VR. Mas a CRF, além de seu limite superior do previsto, é uma clara anormalidade, servindo de base para importantes conceitos fisiopatológicos, como alçapamento de ar e hiperinsuflação pulmonar [34,35].

Usualmente, há aumentos proporcionados de VR e CRF, que são muito maiores do que o aumento da CPT (aumentos de VR/CPT e CRF/CPT). Volume residual e CRF são elevados em proporção ao grau de obstrução. A CPT, por outro lado, pode ser afetada variavelmente por diferentes processos obstrutivos: elevado em enfisema e frequentemente normal na asma para o mesmo grau de limitação ao fluxo aéreo. Há forte associação entre o grau de VR/CPT com o grau de limitação ao fluxo aéreo, sendo virtualmente idênticos na asma e na DPOC [25,36].

Os volumes pulmonares têm utilidade diagnóstica, no acompanhamento de doenças pulmonares e na classificação de gravidade das doenças [37]. Durante a evolução da doença pulmonar obstrutiva, a hiperinsuflação progride durante um longo período, assim como progride a piora na obstrução ao fluxo aéreo [37,38]. Quando a CPT é normal ou elevada, o valor absoluto do  $VEF_1$  pode ser utilizado para estimar a gravidade da doença pulmonar obstrutiva. Tanto o  $VEF_1$  como a razão  $VEF_1/CVF$  são preditores independentes de mortalidade geral e mortalidade por causas respiratórias [31].

### **3.6.1.2 Distúrbios ventilatórios restritivos**

A espirometria é frequentemente utilizada como teste de triagem para diagnosticar ou afastar distúrbio pulmonar restritivo. Estudos demonstram alto valor preditivo negativo (99 a 100 %) da espirometria para afastar restrição pulmonar quando a CV é normal ou aumentada [39]. Entretanto, o padrão de  $VEF_1/FVC$  normal e CV reduzida tem baixa especificidade e valor preditivo positivo [40].

O padrão restritivo é caracterizado por volumes pulmonares reduzidos. Pode-se expressar restrição genericamente ou subclassificá-la em intrapulmonar ou extrapulmonar. Ou, ainda, pode-se reservar a expressão restrição para condições de rigidez do parênquima pulmonar ou da parede torácica (ainda intrapulmonar ou extrapulmonar) e especificar “redução da CPT por anormalidades hipodinâmicas, neurais ou musculares” [24].

O critério primordial para este diagnóstico é uma redução na CPT. O volume no qual a retração do sistema respiratório é equilibrado pela capacidade dos músculos inspiratórios em gerar força de distensão é o limite da insuflação e se constitui na CPT

[24]. É sugerida por redução da CV não explicada por doença obstrutiva. Confirmada por redução da CPT, que pode ser a única alteração, com normalidade de CRF e do VR [41,42]. Na rotina da exploração funcional pulmonar, distúrbio restritivo está presente ao redor de 10 % dos casos. Em estudo envolvendo 1.831 pacientes, 225 deles (12,3 %) apresentaram defeitos restritivos. Menos de 60 % dos pacientes com padrão restritivo à espirometria tiveram a restrição confirmada pela determinação de CPT [25].

O padrão-áureo para diagnóstico de distúrbio pulmonar restritivo é a detecção de redução na CPT pelo método da diluição de gases inertes ou técnicas pletismográficas [43]. A CPT é o único volume pulmonar com significado absoluto para definição de padrão fisiopatológico: presença de anormalidade restritiva se expressa por CPT abaixo do limite inferior do previsto [24].

Mais frequentemente, em processos intrapulmonares (fibroses, granulomatoses) haverá progressivamente redução da CRF, geralmente sem afetar significativamente o VR (valores no padrão ou nos limites inferiores da normalidade) e aumento da relação VR/CPT, o que não implica necessariamente doença associada das vias aéreas [24].

### **3.7 Aspectos gerais da DPOC**

A doença pulmonar obstrutiva crônica é uma enfermidade passível de prevenção e tratamento, caracterizada pela limitação ao fluxo aéreo, não totalmente reversível. A limitação ao fluxo aéreo é geralmente progressiva e associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões a partículas e gases nocivos, principalmente secundária ao tabagismo [44].



O enfisema pulmonar, um dos principais componentes da doença pulmonar obstrutiva crônica, é definido por um aumento anormal e permanente dos espaços aéreos distais ao bronquíolo terminal, acompanhado de destruição de suas paredes, na ausência de fibrose evidente [45]. O principal distúrbio funcional do enfisema é a perda da retração elástica dos pulmões, que resulta na redução do fluxo aéreo expiratório e aprisionamento gasoso, responsáveis pela hiperinsuflação pulmonar [46]. Decorre habitualmente do tabagismo, embora outras formas de exposição ambiental possam estar envolvidas em sua patogênese [47, 48]. Em alguns casos, o enfisema está associado à deficiência de  $\alpha_1$ -antitripsina, que pode ser agravado em indivíduos fumantes [47].

Trata-se de uma enfermidade crônica, progressiva e incapacitante, capaz de provocar intenso e prolongado sofrimento pessoal e familiar, grande consumo de recursos de saúde e constitui-se em uma das principais causas de morte no mundo [49].

### **3.8 Aspectos gerais das doenças restritivas intrapulmonares**

As doenças pulmonares restritivas incluem um grupo diverso de desordens das vias aéreas inferiores caracterizadas por injúria ao parênquima pulmonar e substituição da arquitetura pulmonar normal por células mesenquimais e matriz de tecido conjuntivo secretada por estas células [50,51].

É reconhecido que a maioria das doenças pulmonares fibróticas são intersticiais e intra-alveolares, com injúria à superfície epitelial frequentemente associada com a deposição de conteúdo intersticial na membrana basal e células mesenquimais e seus

produtos acumulando em espaços normalmente preenchidos por ar. Frequentemente há também marcada modificação no epitélio alveolar, com células cubóides substituindo os pneumócitos tipo I e finalmente a perda de capilares [52].

A base biológica do processo de fibrose pulmonar é semelhante ao processo de cicatrização normal, no qual a injúria aos tecidos normais é seguida de inflamação e então reparo por mecanismo de formação de tecido cicatricial [53].

As doenças pulmonares intersticiais são um grupo heterogêneo de doenças com variadas características histológicas, mas com um padrão semelhante de aspectos fisiopatológicos e de função pulmonar. Usualmente levam à perda gradual de volume pulmonar e redução na complacência pulmonar, porém com fluxos aéreos preservados [54].

#### **4 Justificativa**

O volume pulmonar perfusional obtido pelo estudo com SPECT ofereceria outra forma de determinação de volumes pulmonares. Poderia ser uma alternativa em condições de impossibilidade de realização de provas de função pulmonar, como ocorre em pacientes não cooperativos, acamados, sob ventilação mecânica, entre outras condições. Além disso, forneceria um dado quantitativo adicional acerca da perfusão pulmonar.

## **5 Objetivos**

### **5.1 Objetivo geral**

5.1.1 Comparar o VPP entre os grupos de pacientes com DPOC, pacientes com doença pulmonar restritiva e grupo controle.

### **5.2 Objetivos específicos**

#### **5.2.1 Primeiro Artigo**

5.2.1.1 Avaliar a correlação entre o volume de perfusão pulmonar obtido por SPECT com os volumes pulmonares estáticos (CPT, CRF e VR) obtidos por pletismografia.

5.2.1.2 Comparar o volume de perfusão pulmonar entre pacientes com sinais radiológicos de enfisema e indivíduos sem sinais de enfisema.

5.2.1.3 Comparar a proporção de casos com detecção satisfatória do contorno pulmonar conforme avaliação subjetiva (visual) por três observadores cegos para a metodologia de detecção do contorno pulmonar.

#### **5.1.2 Segundo Artigo**

5.2.2.1 Comparar a fração de perfusão pulmonar (razão VPP/CRF) entre indivíduos com obstrução ao fluxo aéreo e indivíduos sem obstrução ao fluxo aéreo.

5.2.2.2 Avaliar a correlação entre a fração de perfusão pulmonar (razão VPP/CRF) e a razão  $VEF_1/CVF$ .

5.2.2.3 Comparar o volume do pulmão direito com o volume do pulmão esquerdo em indivíduos com e sem obstrução ao fluxo aéreo.

## 6 Referências

- [1] Tow DE, Wagner HN Jr, Lopes-Majano V, Smith EM, Migita T. Validity of measuring regional pulmonary arterial blood flow with macroaggregates of human serum albumin. *Am J Roentgenol* 1966; 96: 664-676.
- [2] Garnett ES, Goddard BA, Machell ES, Macleod WM. Quantitated scintillation scanning for the measurement of lung perfusion. *Thorax* 1969; 24: 372-373.
- [3] Barreto SSM. Revisitando o Mapeamento Pulmonar de Perfusão na Tromboembolia Pulmonar. *Pulmão Rj* 2004; 13: 256-264.
- [4] King MA, Long DT, Brill AB. SPECT volume quantitation: Influence of spatial resolution, source size and shape, and voxel size. *Med Phys* 1991; 18: 1016-1024.
- [5] Kaneta T, Yamazaki T, Maruoka S, Abe Y, Takai Y, Takahashi S, et al. Correlation of pulmonary perfusion volume analysis with pulmonary function in emphysema. *Kaku Igaku* 2000; 37: 359-364.
- [6] Uchida K, Miyasaka T, Nakayama H, Shimizu K, Takahashi H, Takano M. Quantitative evaluation of pulmonary perfusion volume using <sup>99m</sup>Tc-MAA SPECT: a comparison of COPD patients and healthy volunteers. *Kaku Igaku* 1997; 34: 465-470.
- [7] Suga K, Nishigauchi K, Matsunaga N, Kawakami Y, Kume N, Sugi K, et al. Three-dimensional surface displays of perfusion SPET in the evaluation of patients with pulmonary emphysema for thoracoscopic lung volume reduction surgery. *Nucl Med Comm* 1997; 18: 719-727

- [8] Kinuya K, Ueno T, Kobayashi T, Tuji T, Yamamoto Y, Kinuya S. Tc-99m MAA SPECT in Pectus Excavatum: Assessment of Perfusion Volume Changes After Correction by the Nuss Procedure. *Clin Nucl Med* 2005; 30: 779-782.
- [9] Capderou A, Aurengo A, Derenne JP, Similowski T, Zelter M. Pulmonary blood flow distribution in stage 1 chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2073-2078.
- [10] Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F et al. Standardization of the measurement of lung volumes. *Eur Resp J* 2005; 26: 511-522.
- [11] Barreto SM, Cavalazzi AC. Determinação dos volumes pulmonares: Métodos de mensuração dos volumes pulmonares. *J Pneumol* 2002; 28: 95-100.
- [12] Suga K, Kawakami Y, Iwanaga H, Tokuda O, Matsunaga N. A stripe sign on <sup>99m</sup>Tc-Technegas SPECT in pulmonary emphysema. *Nucl Med Commun* 2008; 29: 553-561.
- [13] Aaron SD, Dales RE, Cardinal P. How accurate is spirometry at predicting restrictive pulmonary impairment? *Chest*. 1999 Mar; 115: 869-873.
- [14] Wagner HN Jr, Sabiston DC Jr, IIO M, Mc Afee JG, Meyer JK, Lagan JK, et al. Regional pulmonary blood flow in man by radioisotope scanning. *JAMA* 1964; 187: 601-603.
- [15] Sérgio Saldanha Menna Barreto. Contribuição Da Cintilografia Pulmonar Perfusional Quantitativa Com Partículas Ao Estudo Da Distribuição Regional Do Fluxo Sangüíneo Pulmonar. 1989. Tese (Doutorado em Medicina) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

- [16] Taplin GV, Johnson DE, Dare EK, Kaplan HS. Lung photoscan with macroaggregates of human serum radioalbumin. (Experimental basis and initial clinical trials). *Health Physics* 1964;10:1219-1227.
- [17] The Urokinase-streptokinase study group. Urokinase-streptokinase embolism trial: phase 2. Results. A cooperative study. *JAMA* 1974; 229: 1606-1613.
- [18] Sandler M, Coleman R, Patton JA, Wackers FJ, Gottschalk A, eds. *Diagnostic Nuclear Medicine*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 3-60.
- [19] Hansen CL. Digital image processing for clinicians, part I: Basics of image formation. *J NUcl Cardiol* 2002; 9: 343-349.
- [20] Zwijnenburg A, Klumpert A, Roos CM. Lung volume calculations from  $^{81}\text{Kr}^m$  SPECT for the quantification of regional ventilation. *Clin Phys Physiol Meas* 1988; 9: 147-154.
- [21] Stavngaard T, Sogaard LV, Mortensen. Hyperpolarized  $^3\text{He}$  MRI and  $^{81}\text{mKr}$  SPECT in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 448-457.
- [22] Suzuki K, Kamata N, Inokuma S, Terada H, Yokoyama Y, Abi K, et al. Clinical significance of ventilation/perfusion scans in collagen disease patients. *Ann Nucl Med* 2000; 14: 405-413.
- [23] Kosuda S, Shioyama Y, Kamata N, Akita S, Mezaki T, Kawakami R, et al. Usefulness of ventilation and perfusion scans in patients with collagen-vascular diseases. *Kaku Igaku* 1990; 27: 841-844.
- [24] Menna Barreto SS. Volumes pulmonares. *J Pneumol* 2002; 28: 83-94.



- [25] Pereira CA. Espirometria. *J Pneumol* 2002; 28: 1-82.
- [26] Crapo JD. Respiratory Structure and Function. In: Cecil RL, Goldman L, Benett JC, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 21 st ed. Philadelphia,USA: W.B. Saunders, 1996: 371-376.
- [27] Stocks J, Quanjer PH. Reference values for residual volume. *Eur Respir J* 1995; 8: 492-506.
- [28] Pellegrino R, Viegi G, Brusasco. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948-968.
- [29] American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1202-1218.
- [30] Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report of Working Party. "Standardization of Lung Function Tests", European Community for Steel and Coal and European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 16: 5-40.
- [31] Balfe DL, Lewis M, Mohsenifar Z. Grading the severity of obstruction in the presence of a restrictive ventilatory defect. *Chest* 2002; 122: 1365.
- [32] Viegi G, Pedreschi M, Pistelli F. Prevalence of airways obstruction in a general population. *Chest* 2000; 117: 339-345.
- [33] Young RP, Hopkins R, Eaton TE. Forced expiratory volume in one second: not just a lung function test but a marker of premature death from all causes. *Eur Respir J*. 2007; 30:616-622.
- [34] Cotes JE, Leathart GL, eds. *Lung function: assessment and application in medicine*. 3rd ed. Oxford, England: Blackwell, 1975: 65-81.

- [35] Denolin H, Arhirii M. Nomenclature and definitions in respiratory physiology and clinical aspects of chronic lung diseases. *Bull Physiopathol Respir* 1975; 11: 937-959.
- [36] Dykstra BJ, Scalon PD, Kester MM, Beck KC, Enright PL. Lung volumes in 4,774 patients with obstructive lung disease. *Chest* 1999; 115: 68-74.
- [37] Graham LM. Classifying asthma. *Chest* 2006; 130: 13-20.
- [38] Cooper CB. The connection between chronic obstructive pulmonary disease symptoms and hyperinflation and its impact on exercise and function. *The American Journal of Medicine* 2006; 119: 21-31.
- [39] Venkateshiah SB, Ioachimescu OC, McCarthy K, Stoller JK. The utility of spirometry in diagnosing pulmonary restriction. *Lung*. 2008; 186: 19-25.
- [40] Swanney MP, Beckert LE, Frampton CM, Wallace LA, Lensen RL, Crapo R. Validity of the American thoracic society and other spirometric algorithms using FVC and forced expiratory volume at 6 s for predicting a reduced total lung capacity. *Chest* 2004; 126: 1861-1866.
- [41] Yernault JC, Gibson GJ. Interactions between lung and chest wall in restrictive ventilatory defects. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1982; 18: 395-401.
- [42] Gilbert R, Auchincloss JH. What is a “restrictive” defect? *Arch Intern Med* 1986; 146: 1779-1781.
- [43] Vandevoorde J, Verbanck S, Schuermans D, Broekaert L, Devroey D, Kartounian J, Vincken W. Forced vital capacity and forced expiratory volume in six seconds as predictors of reduced total lung capacity. *Eur Respir J*. 2008; 31: 391-395.

- [44] Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-946.
- [45] Snider GL, Kleinerman J, Thurlbeck WM, Bengali ZK. The definition of emphysema: report of a National Heart, Lung and Blood Institute, Division of Lung Diseases, Workshop. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 182-185.
- [46] O'Donnell DE, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation: the role of lung hyperinflation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1351-1357.
- [47] Silverman EK, Speizer FE. Risk factors for the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am* 1996; 80: 501-522.
- [48] McCrory DC, Brown C, Gelfind BA, Bach PB. Management of Acute Exacerbations of COPD. *Chest* 2001;119:1190-1209.
- [49] Kung HC, Hoyert DL, Xu J, Murphy SL. Deaths: Final Data for 2005. *National Vital Statistics Report*. 2008; 56: 1:124.
- [50] Crystal RG, Bitterman PB, Rennard SI, Hance AJ, Keogh BA. Interstitial lung diseases of unknown cause: disorders characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract. *N Eng J Med* 1984; 310: 235-244.
- [51] Crystal RG, Gadek JE, Ferrans VJ, Fulmer JD, Line BR, Hunninghake GW. Interstitial lung disease: current concepts of pathogenesis, staging and therapy. *Am J Med* 1981; 70: 542-568.
- [52] Basset F, Ferrans VJ, Soler P, Takemura T, Fukuda Y, Crystal RG. Intraluminal fibrosis in interstitial lung disorders. *Am J Pathol* 1986; 122: 443-461.

[53] Rennard SI, Bitterman PB, Crystal RG. Current concepts of the pathogenesis of fibrosis: lessons from pulmonary fibrosis. In: Berk P, ed. Myelofibrosis and the biology of connective tissue. New York: Alan R. Liss, 1984; 359-377.

[54] Boros PW, Franczuk M, Wesolowski S. value of spirometry in detecting volume restriction in interstitial lung disease patients. *Respiration* 2004; 71: 374-379.

## **7 Artigos em inglês**

### **7.1 Primeiro Artigo em Inglês**

**SPECT measurement of perfused lung volume in patients with COPD,  
patients with restrictive lung disease and healthy volunteers**

Paulo R Masiero, Sergio S Menna-Barreto, Caroline M Mayer, Jacob Scharcanski,  
Monica Marcuzzo, Bernardo L Spiro

**Annals of Nuclear Medicine; submetido**

ANME-D-09-00001

## Abstract

**Objective** Lung volumes can be measured by multiple imaging techniques, including SPECT. We decided to compare the perfused lung volume (PLV) measured from SPECT images in a group of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), a group of patients with restrictive lung disease (RLD) and a group of healthy volunteers. We also aimed to compare a proposed edge detection technique (*mean+1.5SD*) with a previously reported algorithm.

**Methods** We prospectively performed lung perfusion SPECT, whole-body plethysmography and spirometry in patients with COPD (n = 9), patients with restrictive lung disease (n = 9) and healthy subjects (n = 10). Edge detection techniques were compared by three blinded nuclear medicine physicians according to a visual scoring system (subjective analysis).

**Results** Perfused lung volume was significantly different between groups. PLV was 3.83 (0.44) liters in the COPD group, 2.33 (0.26) liters in the RLD group and 3.20 (0.73) liters in the normal volunteers group. PLV correlated with functional residual capacity ( $r = 0.87$ ,  $P < 0.001$ ), total lung capacity ( $r = 0.85$ ,  $P < 0.001$ ), and residual volume ( $r = 0.68$ ,  $P < 0.001$ ). Despite not statistically significant the *mean + 1.5 SD* edge detection technique performed better than the previously reported threshold technique on subjective (visual) evaluation.

**Conclusion** PLV was able to detect volumetric differences between, COPD, RLD and healthy volunteers groups. PLV showed correlation with static lung volumes measured by whole-body plethysmography. The *mean+1.5SD* threshold technique seems to detect lung edges better than previously reported technique.

**Keywords** scintigraphy - functional lung volume - thoracic gas volume

## **Introduction**

Measurements of lung volume by perfusion SPECT may provide additional data on the lung function by quantifying the volume of lung parenchyma perfused by the pulmonary artery.

Lung volumes can be measured by multiple imaging techniques [1]. On plain chest radiographs lungs are outlined in both anteroposterior and lateral projections, than the lung volume is obtained either by assuming a given geometry or by using planimeters. Adjustments are made for magnification factors, volumes of the heart, the intrathoracic tissue and blood, and infradiaphragmatic spaces. Strong correlation coefficients have been found between the radiographic and plethysmographic techniques [1, 2].

Computed tomography (CT) can provide estimates of lung tissue and air volumes, and can also estimate the volume of specific structures. Strong correlations were observed for CT measurements as compared with plethysmographic volumes [3-5].

It is also possible to measure lung volume using Magnetic Resonance Imaging (MRI) as demonstrated on measurements performed by inhalation of dedicated gases that function as contrast agents. Gas density images of the entire lungs are obtained during breath hold after inhalation of the hyperpolarized (HP) gas [6]. In human studies correlation with pulmonary function tests has been found [6,7]. As with CT, MRI offers the potential for



scanning specific regions of the lung, as well as the ability to adjust for lung water and tissue measurements [8].

Lung perfusion images are a graphical representation of pulmonary blood flow distribution and ultimately are a representation of functioning lung tissue. Each pixel value represents the amount of radioactivity in a given area being proportional to pulmonary arterial blood flow [9]. Since SPECT images are especially suitable for volume (tridimensional) measurements we decided to compare the PLV in a group of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), a group of patients with restrictive lung disease (RLD) and in a group of healthy volunteers. We also aimed to evaluate the correlation between PLV and static lung volumes measured by whole-body plethysmography, to compare the PLV in patients with and those without emphysema, and to compare the proposed segmentation technique with a previously reported algorithm.

## **Materials and methods**

A transversal study with prospective data collection was carried out in the Pneumology Department and Nuclear Medicine Department of the *Hospital de Clínicas de Porto Alegre* from April 2006 to December 2007. This research protocol was approved by the institution ethical committee and written informed consent was obtained from all enrolled individuals.

## Sample

Twenty-eight persons (54 % female mean age 43.7 years, ranging from 18 to 80 years) were included in the study. The control group included author's contacts that fulfilled inclusion criteria: non-smoking history, no clinical history of chronic cardiopulmonary disease and normal spirometry ( $FEV_1 > 80\%$  of predicted values). COPD group included patients consecutively selected from the pulmonary function laboratory with a diagnosis of COPD according to Global Initiative for COPD (GOLD) criteria (compatible clinical history, post-bronchodilator  $FEV_1/FVC < 0.70$  and  $FEV_1 < 80\%$  predicted) [10] and elevated functional residual capacity (FRC) or residual volume (RV) on whole-body plethysmography. RLD included patients consecutively selected from the pulmonary function laboratory with clinical history of a restrictive lung condition and reduced total lung capacity (TLC) on whole-body plethysmography. Pregnancy and lactation were exclusion criteria for all groups. The control group included 10 individuals. The COPD group included 9 patients (3 patients had mild COPD, 4 patients had moderate COPD and 2 patient had severe COPD according to GOLD classification). The RLD group included 9 patients (4 patients had idiopathic pulmonary fibrosis, 4 connective tissue disease and 1 sickle cell disease). Patient characteristics are shown in Table 1.

## Pulmonary function testing

### Spirometry

Spirometry was performed on a Masterlab spirometer (Jaeger, Germany) by a trained and certified technician according to ATS/ERS standardization of lung function testing [11]. Forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in the first second (FEV<sub>1</sub>) were recorded. Airflow obstruction was defined by a ratio of FEV<sub>1</sub> to FVC of less than 0.70.

#### Whole-body plethysmography

Lung volume studies were performed with the nose-clipped and the patient seated in a constant volume plethysmograph (MasterLab, Jaeger, Germany) during panting with a frequency of less than 1 cycle/s by a trained and certified technician according to ATS/ERS standardization of lung function testing [8]. TLC, FRC and RV, in liters, were recorded for comparison with lung volume derived from SPECT.

#### Lung perfusion SPECT

A standard dose of approximately 148 MBq (4 mCi) of <sup>99m</sup>Tc labeled albumin macroaggregated (Instituto de Pesquisas Energéticas Nacional®), particle size of 10-100 μm (≥ 90 % of particles), was administered intravenously on supine position during 3 respiratory cycles. SPECT was obtained on supine position, during quiet breathing at FRC with a single headed gamma-camera (Millennium MG, General Electric, USA), on a circular orbit, as close as possible to the chest, with a Low Energy High Resolution collimator, 64 projections (360 degrees), 1.33 zoom factor, 64 x 64 matrix (6.78mm pixel size), and time required for a total of 3,600 Kcounts as estimated from the count rate in the anterior projection. SPECT images were reconstructed with filtered backprojection

without attenuation correction, applying a Butterworth filter (critical frequency of 0.4 cycles/cm and order of 10). No operator interaction did happen during SPECT slices reconstruction.

#### Automatic determination of perfused lung volume and Image Analysis

##### The *mean+1.5SD* threshold technique

This is the technique proposed by the authors. Lung volume was determined from coronal slices of SPECT images with an in house built edge detection algorithm running on Matlab® version R2006b (The Mathworks, Inc. USA). A threshold selection technique derived from mean and standard deviation of the counts per pixel from SPECT slices was applied. Pixels with values at least 1.5 standard deviations above mean pixel value were considered lung tissue. The lung segmentation was also performed without any operator interference.

##### The *30%max* threshold techniques

This threshold level was evaluated because of a previous report using that 30 % level in lung perfusion SPECT images [12]. Lung volume was determined from coronal slices of SPECT images with an in house built automatic edge detection algorithm running on Matlab® version R2006b. A threshold selection technique derived from maximum pixel count from SPECT images was applied. Pixels with at least 30 % of the maximum pixel value from all coronal slices were considered perfused lung tissue. This lung segmentation was also performed without any operator interference.

#### Evaluation of the PLV in patients with emphysema

The ratio of PLV derived from SPECT to FRC derived from plethysmography was calculated to determine the normalized PLV ( $PLV_n = PLV / FRC$ ).  $PLV_n$  from individuals with radiographic evidence of emphysema was compared to those without radiographic signs of emphysema to evaluate the influence of emphysema in the measurement of perfused lung volume.

#### Comparison of segmentation techniques

The proposed technique, *mean+1.5SD*, was compared to the *30%max* technique by visual scoring (subjective blinded analysis). Visual scoring of the edge detection technique was performed independently by three nuclear medicine physicians blinded to the segmentation method according to pre-defined criteria: 0 – underestimated lung border, 1 – slightly underestimated lung border, 2 – adequately detected lung border, 3 – slightly overestimated lung border and 4 overestimated lung border. The final score was achieved when at least two examiners agreed or by selecting the intermediate score when there was no agreement (i.e., final score equals 1 when examiners scores were 0, 1 and 2, respectively).

#### Statistical analysis

Statistical analysis was performed on SPSS<sup>®</sup> version 14.0 (Chicago, USA). Quantitative continuous variables were described as their means and standard deviation (SD) and discrete variables as absolute numbers and percentual. The correlation between PLV and static lung volumes was assessed with the Pearson correlation coefficient and 95 % confidence intervals (CI). Comparison of means between two groups was performed by

Student's *t* test and comparison between three groups was performed using one-way ANOVA and Tukey test on post-hoc analysis. Comparison of proportions was performed using Chi-square test. For all tests,  $P < .05$  indicated statistical significance.

## **Results**

All subjects enrolled in the study performed lung perfusion SPECT, spirometry and whole-body plethysmography. Spirometry and whole-body plethysmography were performed on the same day. Most SPECT studies (71.5 %) were performed on the same day as the whole-body plethysmography (range 0-14 days). CT or chest x-ray data were available from all patients and from six healthy volunteers (85.7 % of the study population). Mode time interval between SPECT and CT or chest x-ray was 15 days (range 0-84 days). Eleven patients had evidence of pulmonary emphysema (all patients from the COPD group and two patients from the restrictive lung disease group). Six subjects had non-emphysematous changes and the remaining had normal examinations.

### *Comparison of PLV between groups*

PLV was significantly different between study groups. Lung volume measured by perfusion SPECT was 3.83 (0.44) liters in the COPD group, 2.33 (0.26) liters in the RLD group and 3.20 (0.73) liters in the normal volunteers group (Figure 1).

### *Correlation between PLV and static lung volumes*

In the whole study population (n = 28) PLV correlated with FRC (r = 0.87, CI: 0.74 – 0.94; P < 0.001), TLC (r = 0.85 CI: 0.7 – 0.93; P < 0.001), and RV (r = 0.68, CI: 0.41 – 0.84; P < 0.001)(Figure 2). Within the healthy volunteers group PLV correlated with FRC (r = 0.76, CI: 0.25 – 0.94; P = 0.01) and TLC (r = 0.86, CI: 0.5 – 0.97; P = 0.001), but a correlation was not detected with RV (r = 0.40, CI: -0.31 – 0.82; P = 0.25). No correlation was detected between PLV and lung volumes measured by whole-body plethysmography within the COPD group. Within the restrictive lung disease group a correlation was detected between PLV and TLC (r = 0.84, CI: 0.40 – 0.97; P = 0.004). Mean PLV was similar to FRC in the restrictive lung disease and control group, but it was significantly smaller than FRC in the COPD group (Figure 3).

#### *Normalized PLV in individuals with or without emphysema*

PLV<sub>n</sub> was 0.73 (± 0.08) in the group of patients with emphysema (n = 11) compared to 0.96 (± 0.18) in the group of individuals without radiographic or tomographic evidence of emphysema (n = 13) (P < 0.001).

#### *Subjective comparison of threshold techniques*

On visual analysis the *mean+1.5SD* edge detection technique adequately detected lung edges in 46.4 % of cases, compared to 17.9 % of the *30%max* technique (not significant). The proportion of scores accounting together adequate and slightly under or overestimated lung edges were 82.1 % and 67.9 % in the *mean+1.5SD* and *30%max*, respectively.

## **Discussion**

Perfused lung volume measured from SPECT images was significantly different between study groups. It also significantly correlated with static lung volumes measured by whole-body plethysmography. PLV measures the volume of lung parenchyma receiving blood supply from the pulmonary artery. Thus it may provide additional data on lung function.

Other imaging techniques have been evaluated in the measurement of lung volume. In a study of 48 normal subjects which compared chest x-ray lung volume measurements utilizing ellipsoid and planimetry techniques with measurements done by variable pressure body plethysmography, high correlation coefficients with plethysmography ( $r = 0.93$  for ellipsoid and  $0.97$  for planimetry) and similar means for total lung capacity (TLC) measurements by these three techniques (6.09, 6.06 and 6.17 L, respectively) were noted [2].

Multiple approaches have also successfully evaluated the measurement of lung volume from CT scan images. In a study performed on a sample of thirty-one patients with severe emphysema inspiratory lung volume measured by CT correlated with TLC ( $r = 0.9$ ) and expiratory lung volume with intrathoracic gas volume ( $r = 0.87$ ) and RV ( $r = 0.83$ ). In this study there were also correlations between emphysema volume and index and pulmonary function tests [3]. Additionally with the use of density masks CT can estimate the volume of different tissues or pathological structures within the lung fields [8]. CT usually measures lung volume during forced inspiratory or expiratory maneuvers. One



disadvantage of CT is that the inspiratory level achieved in the imaging department setting may be less deep than in a clinical laboratory where trained technologists perform multiple measurements to obtain optimum and reliable results [4,13]. Another relevant drawback is the radiation exposure. In the case of chest CT, it is clear that the organ at greatest risk is the female breast. It was estimated that 64-slice coronary artery CT angiography delivers a dose of 50 to 80 millisieverts to the breast [14]. Patient effective doses in standard chest computed tomography examinations range from approximately 1.7 millisieverts in newborns to approximately 5.4 millisieverts in adults [15]. Patient effective doses in standard lung perfusion scintigraphic study delivers about 1.3 millisieverts [16].

During recent years MRI using hyperpolarized gas has emerged as a new method that provides physiological insights into de structure and function of the lung, with superior spatial and temporal resolution when compared to nuclear medicine studies. Ventilation defect scores assessed from HP  $^3\text{He}$  MRI and  $^{81\text{m}}\text{Kr}$  SPECT are comparable in both COPD and healthy volunteers. Also the defect scores of the two imaging methods are well correlated with pulmonary function tests and high-resolution CT. In addition the very detailed ventilation distribution images provided by HP gas MRI provides new insights into the regional pulmonary microstructure via apparent diffusion coefficient measure. In contrast to both scintigraphy and CT, MRI involves no ionizing radiation [6]. However the lack of technical expertise, breath-hold maneuvers, and cost may be limiting factors on its widespread application.

Measurements of absolute lung volumes (RV, FRC and TLC) are technically more challenging than volumes measured by spirometry, which limits their use in clinical practice [8]. No ventilatory maneuver is performed during the SPECT examination. These could be of great benefit when considering uncooperative patients. However, since lung volume is measured by SPECT during tidal breathing at FRC we don't exactly know what volume is being measured. We may hypothesize that the PLV lies somewhere between end-expiratory lung volume and end-inspiratory lung volume (Figure 4). Therefore, since most pathological conditions affecting lung volumes results in abnormalities at the level of FRC, lung volume changes may be adequately assessed by perfusion SPECT volume.

Changes in absolute lung volumes are an important outcome of many different types of lung disease and dysfunction. Restriction is a lung condition in which TLC is reduced, that may be accompanied by decreases in FRC and RV. COPD is the most common cause of lung hyperinflation [17]. PLV was significantly different between groups adequately characterizing obstructive and restrictive pathophysiological processes.

The correlation between PLV and static lung volumes could be adversely affected by the position of the subject performing lung volume measurements. The individual is seated during whole-body plethysmography and supine during SPECT. Functional residual capacity has been shown to be slightly decreased on supine compared to the seated position particularly in normal volunteers [18-20]. However this is a potential technical limitation that is also present on most publications using MRI or CT.

The lack of significant correlations between PLV and static lung volumes within the COPD group could be explained by a variable loss of functioning lung parenchyma. COPD patients may demonstrate defects on perfusion scans that translate into perfused lung volume changes [21,22]. The loss of functioning lung parenchyma due to COPD may result in a variable decrease in the lung volume measured by perfusion SPECT (emphysematous bubbles or poorly perfused areas may not be included in the lung perfusion SPECT measurement algorithm but are included in the whole-body plethysmography measurement). That same pathophysiological aspect probably translated into a smaller PLVn in the group of subjects with radiographic evidence of emphysema.

Evaluation of the agreement between SPECT and plethysmographic lung volumes was not our main objective since they measure inherently different volumes. SPECT measures the volume of perfused lung parenchyma not the thoracic gas volume. It measures supine lung volume while plethysmographic lung volumes are measured in the seated position. Finally it measures lung volume during tidal breathing while plethysmographic volumes are measured at a specific time point of the volume versus time ventilatory curve. However we have tested if PLV could reproduce any of the static lung volumes measured by whole-body plethysmography. The figure 4 shows the comparison between both measures.

SPECT images were reconstructed on three planes without any operator interaction. Thus all 64 slices from the coronal plane were exported from the workstation to a PC, than it was loaded to the segmentation application and the volume measurement was performed automatically. That same routine was performed by two operators on ten SPECT studies to evaluate its repeatability. Both measurements gave exactly the same results (not shown), as could be expected since absolutely no image manipulation did occur during the processing routine.

In this study we have proposed a different approach on the segmentation of lung volume from SPECT images. A previous report has applied a threshold based on maximum pixel value. That study aimed to detect an improvement in lung volume after surgery for *pectus excavatum*. A phantom with known volume was used to define the threshold level that achieved the best volume estimate. A threshold of 30 % of maximum pixel value was the most accurate [12]. Despite not statistically significant, the *mean+1.5SD* technique was superior to the previously described threshold technique on a subjective blinded scoring analysis. An explanation could be attributed to counting statistics. In our study the mean maximum pixel count was 331 counts (i.e., 331 events recorded in that pixel during study time). An essential feature of the Poisson distribution is that if N events are observed the standard deviation associated with that count is square root of N [23]. Performing exactly the same study with the same acquisition parameters considering only one standard deviation that same pixel value would range hypothetically from 313 to 349 counts (events) in 68.5 % of the measurements performed. The *mean+1.5SD* approach is

somehow more robust since it takes into account the whole population of pixels and not a single pixel value that is subject to random error.

Lung volume measured from perfusion SPECT images was able to detect volumetric differences between COPD, RLD and healthy volunteers groups. PLV showed correlation with static lung volumes measured by whole body plethysmography. Since no ventilatory maneuver is performed during examination it may have a role in lung volume measurement of uncooperative and bedridden patients. The *mean+1.5SD* threshold technique seems to perform better than the segmentation technique based on maximum pixel value.

## References

1. Clausen JL. Measurement of absolute lung volumes by imaging techniques. *Eur Respir J* 1997;10:2427–31.
2. Harris TR, Pratt PC, Kilburn KH. Total lung capacity measured by roentgenograms. *Am J Med* 1971;50:756–63.
3. Zaporozhan J, Ley S, Eberhardt R, Weinheimer O, Iliyushenko S, Herth F. Paired Inspiratory/Expiratory Volumetric Thin-Slice CT Scan for Emphysema Analysis *Chest* 2005;128:3212-20.
4. HU Kauczor, CP Heussel, B Fischer, R Klamm, P Mildemberger, M Thelen. Assessment of lung volumes using helical CT at inspiration and expiration: comparison with pulmonary function tests. *AJR* 1998;171:1091-95.
5. Becker MD, Berkmen YM, Austin JHM, Mun IK, Romney BM, Rozenshtein A, et al. Lung volumes before and after lung volume reduction surgery: quantitative CT analysis. *Am J Respir Crit Care Med* Volume 1998;157:1593-9 .
6. Stavngaard T, Søgaard LV, Mortensen J, Hanson LG, Schmiedeskamp J, Berthelsen AK, et al. Hyperpolarised <sup>3</sup>He MRI and <sup>81m</sup>Kr SPECT in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:448-57.
7. Salerno M, Lange EE, Altes TA, Truwit JD, Brookeman JR, Mugler JP. Emphysema: Hyperpolarized Helium 3 Diffusion MR Imaging of the Lungs Compared with Spirometric Indexes—Initial Experience. *Radiology* 2002;222:252-60.
8. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005;26:511-22.

9. Tow DE, Wagner HN Jr, Lopes-Majano V, Smith EM, Migita T. Validity of measuring regional pulmonary arterial blood flow with macroaggregates of human serum albumin. *Am J Roentgenol* 1966;96:664-76.
10. GOLD. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Executive summary, updated 2007. Available at: <http://www.goldcopd.com/download.asp?intId=445>. Accessed October 2008
11. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26:319–38.
12. Kinuya K, Ueno T, Kobayashi T, Tuji T, Yamamoto Y, Kinuya S. Tc-99m MAA SPECT in Pectus Excavatum: Assessment of Perfusion Volume Changes After Correction by the Nuss Procedure. *Clin Nucl Med* 2005;30:779-82.
13. Crapo RO, Montague T, Armstrong JD. Inspiratory lung volumes achieved on routine chest films. *Invest Radiol* 1979;14: 137–40.
14. Einstein AL, Henzlova MJ, Rajagopalan S. Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *JAMA* 2007;298:317-23.
15. Huda W. Radiation Doses and Risks in Chest Computed Tomography Examinations. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:316-20.
16. Huda W, Scriver JW. Irradiation of Volunteers in Nuclear Medicine. *J Nucl Med* 1989;30:260-4.
17. Bancalari E, Clausen J. Pathophysiology of changes in absolute lung volumes. *Eur Respir J* 1998;12:248–58.

18. Watson RA, Pride NB. Postural changes in lung volumes and respiratory resistance in subjects with obesity. *J Appl Physiol* 2005;98:512-7.
19. Stam H, Kreuzer FJ, Versprille A. Effect of lung volume and positional changes on pulmonary diffusing capacity. *J Appl Physiol* 1991;71:1477-88.
20. Kauppinen-Walin K, Sovijärvi AR, Muittari A, Uusitalo A. Determination of functional residual capacity with <sup>133</sup>-xenon radiospirometry. Comparison with body plethysmography and helium spirometry. Effect of body position. *Scand J Clin Lab Invest* 1980;40:347-54.
21. Uchida K, Miyasaka T, Nakayama H, Shimizu K, Takahashi H, Takano M. Quantitative evaluation of pulmonary perfusion volume using <sup>99m</sup>Tc-MAA SPECT: a comparison of COPD patients and healthy volunteers *Kaku Igaku* 1997;34:465-70.
22. Kaneta T, Yamazaki T, Maruoka S, Abe Y, Takai Y, Takahashi S, et al. Correlation of pulmonary perfusion volume analysis with pulmonary function in emphysema. *Kaku Igaku* 2000;37:359-64.
23. Rzeszortarski M. Counting Statistics. *Radiographics* 1999;19:765-82.



Table 1. Group characteristics

	COPD	RLD	Healthy Volunteers
N	9	9	10
Age (years)	59.1 ( $\pm$ 16.8)	48.4 ( $\pm$ 20.9)	25.6 ( $\pm$ 3.9)
Male gender*	6 (67 %)	2 (22 %)	5 (50 %)
Weight (kg)	61.9 ( $\pm$ 14.1)	65.6 ( $\pm$ 21.2)	66.46 ( $\pm$ 18.07)
Height (cm)	165.4 ( $\pm$ 10.4)	158.1 ( $\pm$ 10.4)	170.9 ( $\pm$ 11.7)
FEV <sub>1</sub> (L)	1.51 ( $\pm$ 0.92)	1.44 ( $\pm$ 0.31)	3.67 ( $\pm$ 1.02)
FEV <sub>1</sub> (% predicted)	48.89 ( $\pm$ 19.05)	53.18 ( $\pm$ 12.12)	96.1 ( $\pm$ 9.31)
FVC (L)	2.58 ( $\pm$ 1.21)	1.64 ( $\pm$ 0.40)	4.51 ( $\pm$ 1.4)
FEV <sub>1</sub> /FVC	0.56 ( $\pm$ 0.11)	0.89 ( $\pm$ 0.07)	0.86 ( $\pm$ 0.07)
TLC (L)	6.96 ( $\pm$ 0.88)	3.30 ( $\pm$ 0.75)	6.33 ( $\pm$ 1.52)
FRC (L)	5.26 ( $\pm$ 0.54)	2.22 ( $\pm$ 0.48)	3.41 ( $\pm$ 0.84)
RV (L)	4.39 ( $\pm$ 1.02)	1.55 ( $\pm$ 0.48)	1.85 ( $\pm$ 0.45)

n (%)

COPD COPD group

RLD RLD group

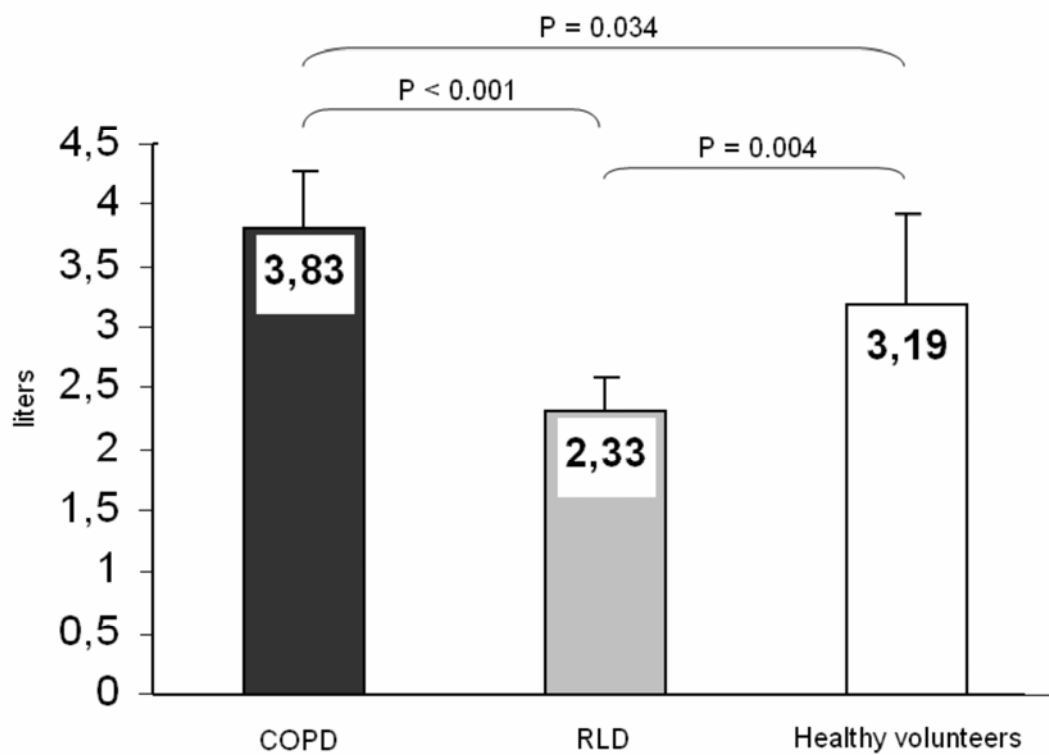


Figure 1 Comparison of perfused lung volume (PLV) between the chronic obstructive pulmonary disease group (COPD), restrictive lung disease group (RLD) and healthy volunteers group.

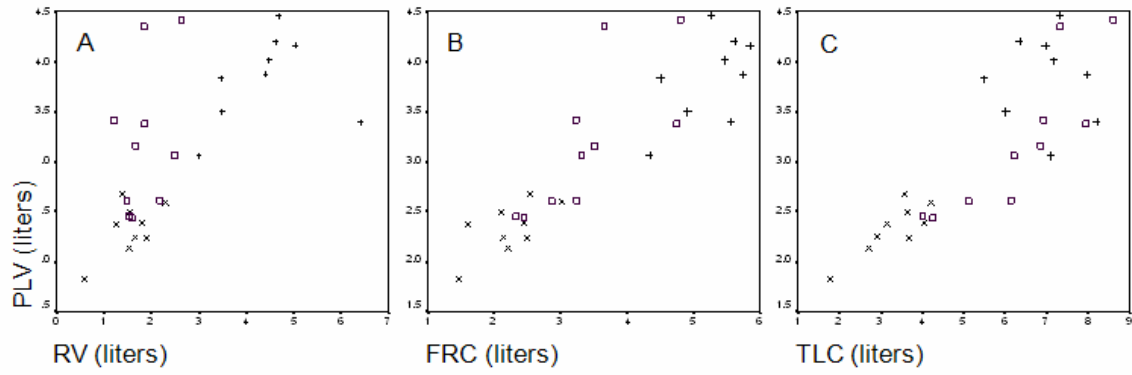


Figure 2 Scatter plot of perfused lung volume (PLV) versus residual volume (RV) (A), functional residual capacity (FRC) (B) and total lung capacity (TLC) (C). Control group ( $\square$ ), chronic obstructive lung disease (COPD) group (+) and restrictive lung disease group (x)

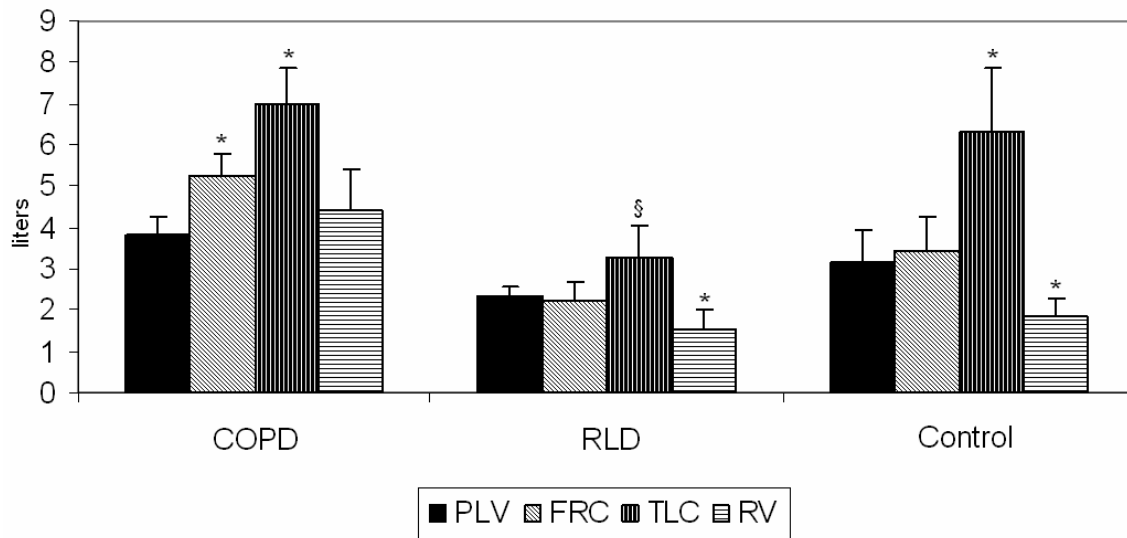


Figure 3 Comparison between perfused lung volume (PLV) and functional residual capacity (FRC), total lung capacity (TLC) and residual volume (RV) in the COPD group (COPD), restrictive lung disease group (RLD) and control group. Note the closer relationship between PLV and FRC in the RLD and control groups (PLV is measured during tidal volume at FRC). In the COPD group PLV is significantly smaller than FRC and even RV (not significant) probably due to gas containing perfusion defects.

\*  $P < 0.001$

§  $P = 0.004$

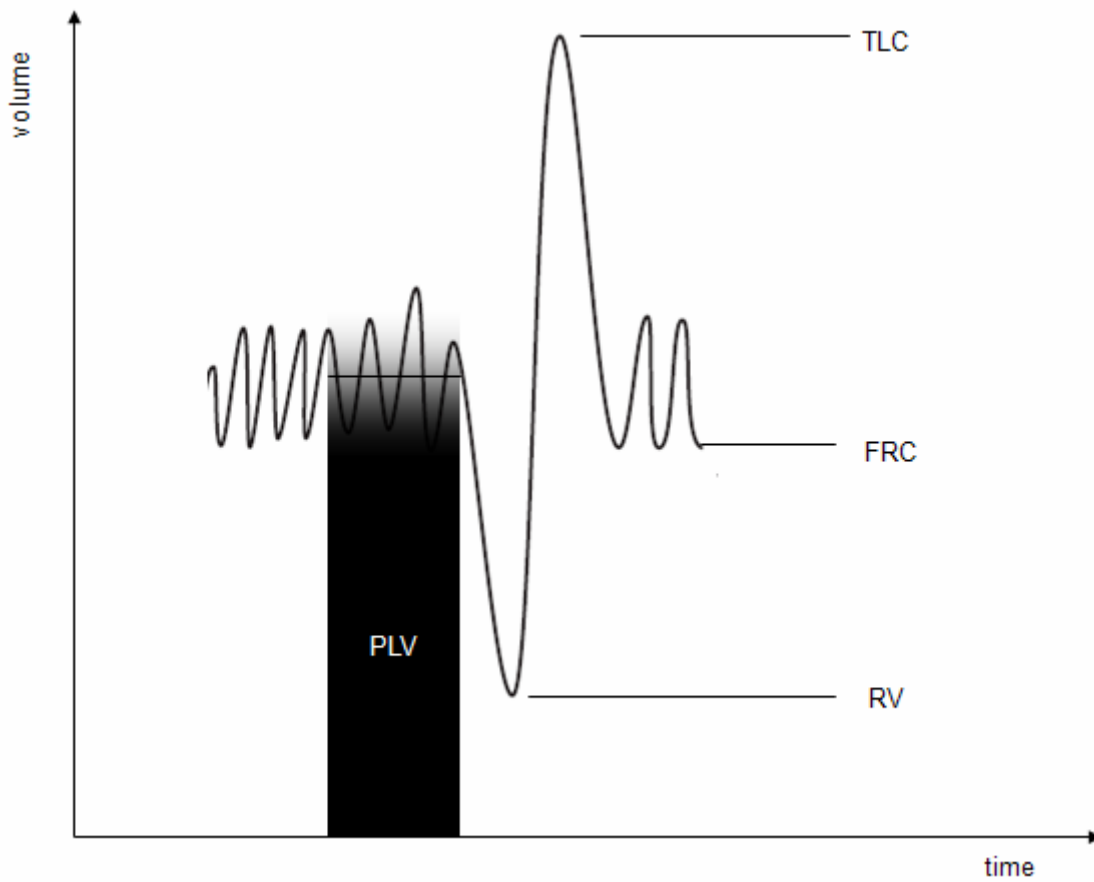


Figure 4 Illustrative volume versus time spirogram during tidal breathing and forced maneuvers. Perfused lung volume (PLV), Total lung capacity (TLC), Functional residual capacity (FRC) and residual volume (RV).

## 7.2 Segundo artigo em inglês

### **Perfused lung volume to thoracic gas volume ratio (perfused lung fraction) in subjects with COPD and controls**

Running head: Perfused lung fraction in COPD patients and controls

Paulo R Masiero, Sergio S Menna-Barreto, Maria A F Moreira, Marcos Pretto Mosmann, Caroline M Mayer, Bernardo L Spiro

### **Nuclear Medicine Communications; no prelo**

NMC-05-1025R1

## **Abstract**

### **Background**

The deterioration of the ventilation to perfusion distribution in COPD patients reflects structural changes affecting both the airways and the blood vessels. Those changes result in lung perfusion abnormalities that may be quantified by lung perfusion SPECT.

### **Objective**

Compare the perfused lung fraction (PLF) in patients with airflow obstruction and controls.

### **Methods**

Fourteen COPD patients and 21 controls performed spirometry, whole-body plethysmography and lung perfusion SPECT. Perfused lung fraction was derived from the ratio of perfused lung volume (measured by SPECT) to thoracic gas volume (measured by whole-body plethysmography).

### **Results**

In the whole study sample there were 18 (51 %) females and 17 (49 %) males, mean age was 46.2 ( $\pm$  20.3) years (ranging from 18 to 80 years old). In the COPD group PLF was 0.74 ( $\pm$  0.08) while in the control group PLF was 0.99 ( $\pm$  0.18) ( $P < 0.001$ ). PLF correlated directly with FEV<sub>1</sub>/FVC ( $r = 0.597$ ,  $P < 0.001$ ). Perfused lung volume was 3.66 ( $\pm$  0.64) liters in the COPD group compared to 2.71 ( $\pm$  0.70) liters in the control group ( $P < 0.001$ ).

### **Conclusion**

The fraction of lung volume receiving blood from the pulmonary artery is reduced in subjects with COPD. The degree of under-perfusion seems to correlate with the degree of airflow limitation.

**Keywords:** scintigraphy; whole-body plethysmography; functional lung volume;



## **Introduction**

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a highly prevalent disease that has a large impact on quality of life and is one of the most important causes of morbidity and mortality worldwide [1,2]. Inhaled cigarette smoke and other noxious particles cause lung inflammation, a response which appears to be amplified in patients who develop COPD. This abnormal inflammatory response may induce parenchymal tissue destruction (resulting in emphysema), and disrupt normal repair and defense mechanisms (resulting in small airway fibrosis). These pathological changes lead to air trapping and progressive airflow obstruction [3]. In general, the inflammatory and structural changes in the airways increase with disease severity and persist on smoking cessation [4].

Lung perfusion SPECT may be used to quantify the volume of lung parenchyma receiving blood from the pulmonary artery. COPD patients may demonstrate lung perfusion defects on scintigraphic images [5-7]. Even clinically stable or moderate COPD patients exhibit ventilation to perfusion mismatching. It is accepted that the deterioration of the ventilation to perfusion distribution with time reflects progressive structural changes of the lung affecting both the airways and the blood vessels [8]. Therefore the degree of lung perfusion abnormalities should correlate with the degree of airflow obstruction.

Discrepancies in the measurement of lung volume between plethysmographic and gas dilution techniques correlate with the severity of airflow obstruction [9]. That finding is attributed to the fact that plethysmographic methods measure the volume of gas within the thorax (including nonventilated gas containing areas) while gas dilution methods

depends on the integrity of the airways (poorly ventilated areas not accessible to the inert gas may not be included in the measured volume).

Since lung perfusion scan may be influenced directly by the destruction of lung parenchyma or indirectly by disturbances of regional ventilation we hypothesized that the perfused lung volume (PLV) to thoracic gas volume ratio, perfused lung fraction (PLF), could be affected by COPD. Our main objectives are: (a) to compare PLF in patients with COPD and subjects without this condition and (b) evaluate the correlation between PLF and the degree of airflow obstruction.

## **Methods**

A transversal study was carried out on the Pneumology Department and Nuclear Medicine Department of the *Hospital de Clínicas de Porto Alegre* from April 2006 to December 2007.

### **Subjects**

The study group included patients from the pulmonary function laboratory with clinical history of COPD and post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 s ( $FEV_1$ ) to forced vital capacity (FVC) ratio ( $FEV_1/FVC$ ) less than 0.70 and no reversibility compared to pre-bronchodilator data (defined as an increase in  $FEV_1$  that is both greater than 200 ml and 12%).

The control group included individuals with no airflow obstruction ( $FEV_1/FVC \geq 0.70$ ). Exclusion criteria were pregnancy and lactation. All individuals gave written informed consent and study protocol was approved by the institution ethical committee.

### Whole-body plethysmography

Lung volume studies were performed on a whole-body plethysmograph, Jaeger Masterlab®, Wurzburg, Germany by a trained and certified technician according to ATS/ERS standardization of lung function testing [10]. Thoracic gas volume at functional residual capacity (FRC), in liters, was recorded for comparison with lung volume derived from SPECT.

### Spirometry

Spirometry was performed on a Jaeger Masterlab® spirometer, Wurzburg, Germany by a trained and certified technician according to ATS/ERS standardization of lung function testing [11]. Forced vital capacity and forced expiratory volume in the first second were recorded. Airflow obstruction was defined by a ratio of FEV<sub>1</sub> to FVC of less than 0.70.

### Lung perfusion SPECT protocol

A standard dose of approximately 148 MBq (4 mCi) of <sup>99m</sup>Tc labeled albumin macroaggregated (Instituto de Pesquisas Energéticas Nacional®), particle size of 10-100 μm (≥ 90 % of particles), was administered intravenously on supine position during 3 respiratory cycles. SPECT was obtained on supine position, during quiet breathing at FRC with a single headed GE model Millenium® gamma-camera, on a circular orbit, as close as possible to the chest, 64 projections, 64 x 64 matrix (0,678mm pixel size), 1.33 zoom factor and time required for a total of 3,600 Kcounts as estimated from the count rate in the anterior projection.

### Perfused lung volume determination

SPECT images were reconstructed with filtered backprojection without attenuation correction. A Butterworth filter was applied to reconstructed images using a critical frequency of 0.4 cycles/cm and order of 10.

PLV was determined from coronal slices SPECT images with an automatic edge detection algorithm running on Matlab® version R2006b. A threshold selection technique derived from mean and standard deviation of the counts per pixel from SPECT slices was applied. Pixels with at least 1.5 standard deviations above mean pixel counts were considered perfused lung tissue. Perfused lung volume was reported in liters.

### Perfused lung fraction determination

PLF was calculated dividing the perfused lung volume derived from SPECT images by the thoracic gas volume at FRC obtained from whole-body plethysmography ( $PLF = PLV / \text{thoracic gas volume at FRC}$ ).

### Statistical analysis

Quantitative continuous variables were described as their means and standard deviation ( $\pm$  SD) and discrete variables as absolute numbers and percentual. Data correlation was assessed by Pearson correlation coefficient ( $r$ ) and 95 % confidence interval (CI). Student t test was applied to compare means between groups. All tests were two-tailed. A P value less than 0.05 was considered significant. All data analyses were performed using SPSS version 14.0.

## Results

A total of thirty-five individuals (14 COPD patients and 21 controls) performed spirometry, whole-body pletysmography and lung perfusion SPECT. There were 18 (51 %) female, mean age was 46.2 ( $\pm$  20.3) years (ranging from 18 to 80 years old). In the control group 11 individuals had no history of pulmonary disease and 10 subjects had clinical history of a restrictive lung disease (4 had idiopathic pulmonary fibrosis, 5 connective tissue disease and 1 sickle cell disease). Group characteristics are summarized in Table 1.

In the airflow obstruction group PLF was 0.74 ( $\pm$  0.08) while in the control group PLF was 0.99 ( $\pm$  0.18) ( $P < 0.001$ ). Within the control group PLF was 1.02 ( $\pm$  0.22) in the restrictive lung disease subgroup and 0.95 ( $\pm$  0.14) in the healthy volunteers subgroup ( $P = 0.351$ ). PLF correlated directly with FEV<sub>1</sub>/FVC ( $r = 0.597$ , CI: 0.33 – 0.78;  $P = 0.001$ ; Fig. 1).

Despite having a smaller fraction of lung volume with preserved perfusion, perfused lung volume was larger in the COPD group, 3.66 ( $\pm$  0.64) liters, compared to 2.71 ( $\pm$  0.70) liters in the control group ( $P < 0.001$ ).

In the group of subjects with airflow obstruction, right lung volume was 2.00 ( $\pm$  0.32) liters and left lung volume was 1.71 ( $\pm$  0.60) liters ( $P = 0.252$ ). In the control group right lung volume was 1.47 ( $\pm$  0.39) liters and left lung volume was 1.25 ( $\pm$  0.41) liters ( $P = 0.019$ ).

## Discussion

The results of the current study demonstrate that perfused lung fraction is smaller in individuals with COPD compared to subjects without evidence of airflow obstruction. This finding probably reflects lung perfusion changes due to parenchymal destruction in patients with airflow obstruction since areas of lung tissue disruption are not included in the SPECT volume but are included in the plethysmographic measurement (Fig. 2).

We decided to use lung perfusion SPECT to evaluate COPD patients because ultimately the blood-gas transfer pulmonary function will only take place in areas of preserved perfusion. SPECT images have been described to show abnormalities in airway diseases [7,12]. Smoking patients with or without low attenuation areas on high-resolution computed tomography demonstrate abnormalities on perfusion scans [7]. Perfusion abnormalities may be even more prevalent than ventilatory alterations in patients with emphysema [12]. Ventilatory abnormalities may result in perfusion defects due to reflex vasoconstriction but primarily vascular abnormalities will not directly translate into ventilation defects.

Inspired and expired lung volumes measured by spirometry are useful for detecting, characterizing and quantifying the severity of lung disease [10]. In the COPD scenario that is useful in the diagnosis and severity grading but provides no data on pathological anatomy. Lung perfusion SPECT may provide quantitative information on lung volume and also topographical data on lung volume and function. Lung perfusion information was shown to be useful in the evaluation of lung volume reduction surgery candidates [13]. Similar information may be provided by computed tomography but at the expense of a higher radiation exposure. A lung perfusion study delivers about 1.3 millisieverts [14]. On the other hand patient effective doses in standard chest computed

tomography examinations range from approximately 1.7 millisieverts in newborns to approximately 5.4 millisieverts in adults [15].

Plethysmographic FRC was chosen as the gas volume reference because perfusion SPECT measurement was performed during quiet breathing at FRC, and also because there are multiple evidences on its accuracy in thoracic gas volume measurements, and finally the absence of radiation exposure [10]. Alternative methods that could have been used include inhalation scintigraphy studies (in our department performed with  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA aerosol) or chest computed tomography. Aerosol studies were not used due to its heterogeneous distribution in the lung fields (particularly in COPD patients) since this pattern of distribution could adversely influence the lung segmentation algorithm. Computed tomography was not performed in the determination of ventilated lung volume due to the additional radiation exposure.

Discrepancies between different methodologies of lung volume measurement have been described in patients with airflow obstruction. Lung volume measurements performed by gas dilution techniques are based on the wash-in of a tracer gas into the lungs. Since gas dilution involves the wash-in of the inspired gas into the lungs, it is able to measure only the volume of gas in the lungs that is in direct communication with the airways. It is well known that patients with COPD have a significant amount of noncommunicating or trapped gas in their lungs. Gas dilution methods, in general, are unable to measure the volume of trapped gas, and these methods yield estimates of lung volumes that are lower than those obtained by body plethysmography or radiography [16-19]. In contrast to gas dilution, body plethysmography and radiography are not limited in their ability of measuring only the volume of communicating gas. Both methods provide

a measurement of the total volume of gas in the thorax whether it is in direct communication with the airways or not. A limitation of this technique is that plethysmography may overestimate the lung volume in obstructed patients because of the incomplete transmission of the alveolar pressure swings to the mouth. Since body plethysmography may overestimate lung volumes in severely obstructed patients, the observed discrepancy in lung volume measurements by plethysmography and gas dilution may be a combined effect of the underestimation by the gas dilution technique and the overestimation by plethysmography [18].

Lung perfusion abnormalities due to COPD may be the vascular counterpart of the ventilation abnormalities detected by gas dilution techniques. Pathophysiological aspects that influence the measurement of lung volume by gas dilution techniques may also influence lung volume measurements from perfusion SPECT images. Therefore, comparisons between perfused lung volume measured by SPECT and thoracic gas volume measured by whole-body plethysmography should have a similar behavior to that of comparisons between gas dilution and plethysmographic or radiographic techniques. The smaller PLF in the group of patients with airflow obstruction probably reflects this phenomenon. Healthy controls and RLD patients showed similar perfused lung fractions reinforcing that the discrepancy between the scintigraphic and plethysmographic volume measurements may be attributed to COPD.

We have found a correlation between  $FEV_1/FVC$  ratio and PLF demonstrating that the greater the obstruction to airflow the smaller the fraction of perfused lung. This finding suggests a possible role for lung perfusion SPECT in the quantitation of perfusion abnormalities due to COPD.



Perfused lung volume measured by SPECT was significantly larger in the COPD group when compared to controls. Despite showing perfusion defects due to parenchymal or airflow abnormalities, COPD patients have variable grades of hyperinsufflation resulting in larger lung volumes when compared to the control group which included individuals with normal lung volumes and patients with restrictive ventilatory disorders. This finding may be artefactual or exaggerated because eleven of the twenty-one non COPD patients had a restrictive lung disorder (48 %).

Another significant finding of our study is that right lung volume was larger than left lung volume in the control group. The right lung is usually larger than the left, receives more blood from pulmonary artery and is proportionally more ventilated [20,21]. However, in the group of subjects with airflow obstruction this difference was not detected. A possible explanation for that result could be the presence multiple perfusion defects compromising both lungs in a virtually random distribution. Those defects probably alter the normal volume relationship.

In summary, our study demonstrate that in subjects with airflow obstruction the fraction of lung volume receiving blood from the pulmonary artery is reduced when compared to controls. That perfusion deficit seems to correlate with the degree of airflow limitation. Those findings suggest a role for lung perfusion SPECT in the quantitative evaluation of lung perfusion abnormalities due to COPD.

## References

- 1 Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367:1747-1757.
- 2 Viegi G, Pistelli F, Sherrill DL, Maio S, Baldacci S, Carrozzi L. Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur Respir J* 2007; 30:993-1013.
- 3 Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27:397-412.
- 4 Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003; 22:672-688.
- 5 Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364:709-721.
- 6 Hartmann IJ, Hagen PJ, Melissant CF, Postmus PE, Prins MH. Diagnosing acute pulmonary embolism: Effect of chronic obstructive pulmonary disease on the performance of D-dimer testing, ventilation/perfusion scintigraphy, spiral computed tomographic angiography, and conventional angiography. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2232–2237.
- 7 Suga K, Yasuhiko K, Iwanaga H, Hayashi N, Yamashita T, Matsunaga N. Enhanced perfusion defect clarity and inhomogeneity in smokers' lungs with deep-inspiratory breath-hold perfusion SPECT images. *Nucl Med Commun* 2005; 26:801-807.

8 Capderou A, Aurengo A, Derenne JP, Similowski T, Zelter M. Pulmonary blood flow distribution in stage 1 chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2073-2078.

9 Burns CB, Scheinhorn DJ. Evaluation of single-breath helium dilution total lung capacity in obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:580-583

10 Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, *et al.* Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; 26:511-522.

11 Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, *et al.* Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26:319–338.

12 Suga K, Kawakami Y, Iwanaga H, Tokuda O, Matsunaga N. A stripe sign on <sup>99m</sup>Tc-Technegas SPECT in pulmonary emphysema. *Nucl Med Commun* 2008;29:553-561.

13 Cederlund K, Högberg S, Jorfeldt L, Larsen F, Norman M, Rasmussen E. Lung perfusion scintigraphy prior to lung volume reduction surgery. *Acta Radiol* 2003;44:246-251.

14 Huda W, Scringier JW. Irradiation of Volunteers in Nuclear Medicine. *J Nucl Med* 1989;30:260-264.

15 Huda W. Radiation Doses and Risks in Chest Computed Tomography Examinations. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:316-320.

16 Kendrick AH. Comparison of methods of measuring static lung volumes. *Monaldi Arch Chest Dis* 1996; 51:431-439.

17 Pare PD, Wiggs BJR, Coppin CA. Errors in the measurement of total lung capacity in chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1983; 38:468-471.

18 Rodenstein DO, Stanescu DC. Reassessment of lung volume measurement by helium dilution and body plethysmography in chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:1040-1044.

19 Schaanning CG, Gulsvik A. Accuracy and precision of helium dilution technique and body plethysmography in measuring lung volumes. *Scand J Clin Lab Invest* 1973; 32:271-277.

20 Rogers RM, Kuhl DE, Hyde RW, Mayock RL. Measurement of the vital capacity and perfusion of each lung by fluoroscopy and macroaggregated albumin lung scanning. *Ann Int Med* 1967; 67:947-956.

21 Serino T, MacDonell K, Ishikawa S, Braverman L, Abreau CM, Johnston RP, Cloona E. Differential residual volume determinations with radioactive xenon. *J Lab Clin Med* 1975; 86:160-163

Table 1. Group Characteristics

Group (n)	COPD (14)	Control (21)
Age*	59.9 (23 – 80)	38.3 (18 – 76)
Male gender	9 (64 %)	8 (38 %)
Height	164 (± 1.7)	164.5 (± 12.3)
Weight	62.8 (± 13.6)	66.2 (± 18.6)
Smokers <sup>#</sup>	14 (100 %)	6 (29 %)
FEV1	1.42 (± 0.83)	2.54 (± 1.41)
FVC	2.50 (± 1.17)	2.99 (± 1.78)
RV	4.21 (± 1.14)	1.54 (± 0.72)
FRC	5.03 (± 0.87)	2.84 (± 0.86)
TLC	6.76 (± 1.05)	4.78 (± 1.91)

\* mean (range)

<sup>#</sup> Past or current

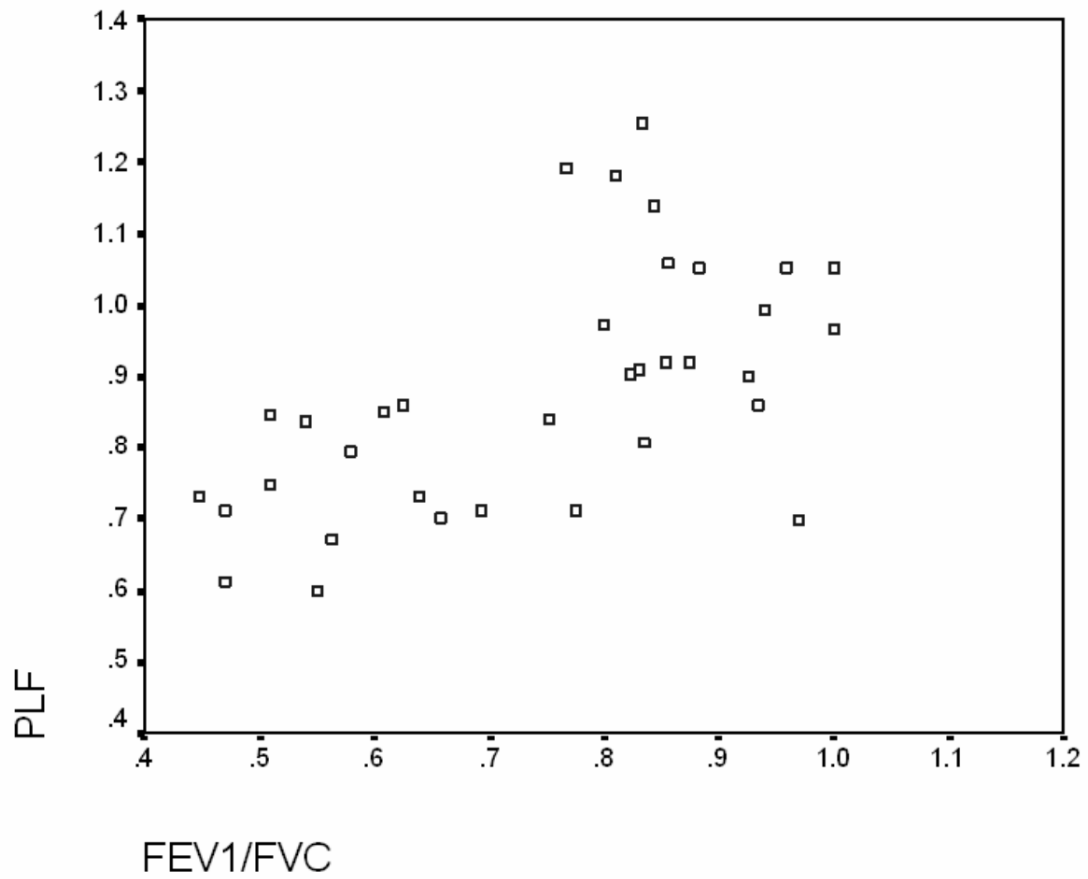


Fig. 1. Scatter plot of perfused lung fraction (PLF) versus forced expiratory volume in the first second divided by forced vital capacity (FEV1/FVC) showing a correlation between airflow obstruction and perfused lung fraction.

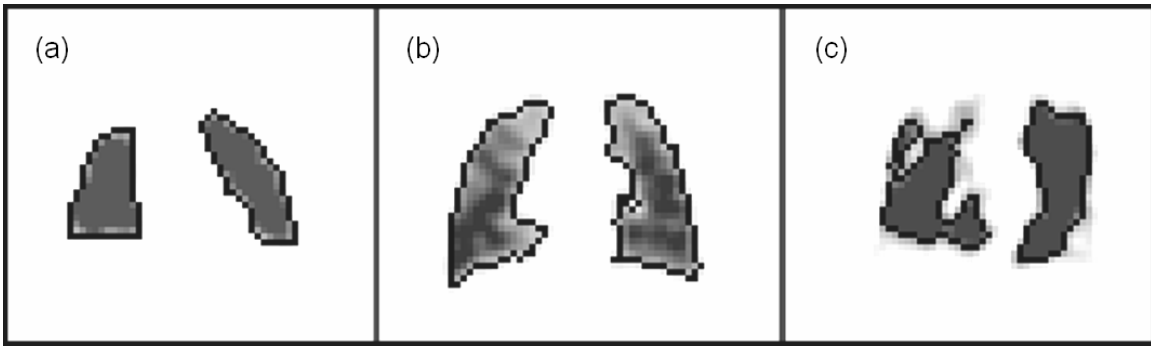


Fig. 2. Mid coronal SPECT slices from a patient with a restrictive lung disease (a), a normal volunteer (b) and a COPD patient (c). Note the heterogeneous pattern of lung perfusion in COPD with areas not included in the measured volume (dark line) due to absent or severely reduced blood flow.

## **8 Artigos em português**

### **8.1 Primeiro artigo em português**

**Mensuração do volume de perfusão pulmonar com SPECT em pacientes com DPOC, pacientes com doença pulmonar restritiva e voluntários saudáveis**

Paulo Ricardo Masiero, Sérgio Menna Barreto, Jacob Scharkansky, Mônica Marcuzzo, Caroline Muller Mayer, Bernardo Leão Spiro

**Annals of Nuclear Medicine: submetido**

ANME-D-09-00001



## **Resumo**

**Objetivos** Os volumes pulmonares podem ser mensurados através de várias técnicas de imagem. O objetivo principal deste estudo é comparar o volume pulmonar mensurado por SPECT perfusional em pacientes com DPOC, doença pulmonar restritiva e voluntários saudáveis. Também pretendemos comparar a técnica de detecção do contorno pulmonar proposta (*média+1,5DP*) com um algoritmo previamente relatado.

**Métodos** Foram realizados prospectivamente SPECT de perfusão pulmonar, pletismografia de corpo inteiro e espirometria em pacientes com DPOC (n = 9), com doença pulmonar restritiva (n = 9) e voluntários saudáveis (n = 10). A técnica de detecção do contorno pulmonar foi avaliada de forma subjetiva (escore visual) por três examinadores cegados para a técnica de segmentação.

**Resultados** O VPP foi significativamente diferente entre os grupos. O VPP foi de 3,83 (0,44) litros no grupo com DPOC, 2,33 (0,26) litros nos pacientes com doença pulmonar restritiva e 3,20 (0,73) litros no grupo de voluntários saudáveis (ANOVA,  $P < 0,001$ ). O volume de perfusão pulmonar (VPP) mostrou correlação com a capacidade residual funcional ( $r = 0,87$ ,  $P < 0,001$ ), capacidade pulmonar total ( $r = 0,87$ ,  $P < 0,001$ ) e volume residual ( $r = 0,68$ ,  $P < 0,001$ ). Apesar de não estatisticamente significativo, na avaliação subjetiva (visual) a técnica de detecção do contorno pulmonar proposta, *média+1,5DP*, foi melhor do que a técnica utilizada previamente.

**Conclusões** O volume de perfusão pulmonar foi capaz de detectar a diferença de volume pulmonar entre os grupos em estudo. Houve correlação com os volumes pulmonares estáticos mensurados pela pletismografia de corpo inteiro. Além disso, pode-

se concluir que o ponto de corte  $média+1.5DP$  aparenta funcionar melhor do que a técnica de segmentação previamente descrita.

**Palavras-chave:** SPECT, volume pulmonar, contorno pulmonar

## **Introdução**

A mensuração do volume pulmonar por SPECT perfusional pode fornecer dados adicionais sobre a função pulmonar por quantificar o volume pulmonar perfundido pela artéria pulmonar. Os volumes pulmonares podem ser medidos por várias técnicas [1].

Em radiografias de tórax, os pulmões são delimitados nas projeções ântero-posterior e lateral; a seguir, o volume pulmonar é mensurado assumindo-se uma determinada geometria ou por planímetros. Ajustes são feitos para fatores de magnificação, volume cardíaco, sangue e tecidos intratorácicos e espaços infradiafragmáticos. Forte correlação foi detectada entre técnicas radiográficas e pletismográficas [1,2].

A tomografia computadorizada (TC) pode estimar o volume de tecido e de ar dos pulmões e pode também estimar o volume de estruturas específicas. Fortes correlações foram observadas entre as medidas da TC e volumes pletismográficos [3,4,5].

É possível também medir o volume pulmonar pela ressonância nuclear magnética (RNM), como demonstrado por medidas realizadas pela inalação de gases que funcionam como agentes de contraste. As imagens pulmonares de densidade do gás são obtidas durante a interrupção da ventilação após inalação de gás hiperpolarizado [6]. Em estudos com humanos, foi detectada correlação com testes de função pulmonar [6,7]. Assim como a TC, a RNM oferece o potencial para visualizar regiões específicas do pulmão, bem como tecidos e líquidos pulmonares [8]. Entretanto, apesar das vantagens da ausência de exposição à radiação, o uso da RNM é limitado pelo seu custo considerável, necessidade de alta capacitação técnica e cooperação dos pacientes.

Imagens da perfusão pulmonar são uma representação gráfica da distribuição do fluxo sanguíneo pulmonar e de tecido pulmonar funcionante. Cada pixel representa a quantidade de radiação em uma determinada área e é proporcional ao fluxo sanguíneo proveniente da artéria pulmonar [9]. Como as imagens obtidas por SPECT são especialmente propícias para a medida do volume (tridimensional), decidimos comparar o VPP em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença pulmonar restritiva (DPR) e em voluntários saudáveis. Também pretendemos avaliar a correlação entre o VPP e os volumes pulmonares estáticos, comparar o volume de perfusão pulmonar entre indivíduos com e sem enfisema pulmonar e comparar a técnica proposta para segmentação pulmonar com uma técnica previamente relatada.

### **Materiais e Métodos**

Trata-se de um estudo transversal com coleta prospectiva de dados realizado nos departamentos de Medicina Nuclear e Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre de abril de 2006 a dezembro de 2007. O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética da instituição e todos os indivíduos preencheram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

#### *Amostra*

Vinte e oito pacientes entre 18 e 80 anos foram incluídos no estudo. O grupo controle foi constituído por contatos do autor que preencheram os critérios de inclusão: não-fumantes, sem história de doença cardiopulmonar crônica e espirometria normal

( $VEF_1 > 80\%$  do previsto). Os grupos de DPOC e DPR incluíram consecutivamente pacientes selecionados do laboratório de função pulmonar do hospital que preencheram os seguintes critérios: diagnóstico de DPOC de acordo com o *Global Initiative for COPD* (história clínica compatível,  $VEF_1/CVF < 0,7$  e  $VEF_1 < 80\%$  do previsto, pós-broncodilatador)[10] e elevação na capacidade residual funcional (CRF) ou volume residual (VR) ou história clínica DPR e redução da capacidade pulmonar total (CPT) na pletismografia de corpo inteiro. Gestação e lactação foram critérios de exclusão para todos os grupos. O grupo controle incluiu 10 indivíduos saudáveis. O grupo com DPOC incluiu 9 pacientes (3 com doença leve, 4 com doença moderada e 2 com doença grave). O grupo com DPR incluiu 9 pacientes (4 com fibrose pulmonar idiopática, 4 com doença do tecido conectivo e 1 com anemia falciforme). As características dos grupos são mostradas na Tabela 1.

#### *Testes de função pulmonar*

##### *Espirometria*

A espirometria foi realizada com espirômetro MasterLab® (Jaeger, Alemanha) por técnico treinado e certificado de acordo com as normas da American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) para testes de função pulmonar (11). Capacidade vital forçada (CVF) e volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ) foram obtidos. Obstrução ao fluxo aéreo foi definida pela razão entre  $VEF_1$  e  $CVF < 0,7$ .

##### *Pletismografia de corpo inteiro*

Estudos de volume pulmonar foram realizados com oclusão nasal e com o paciente sentado em pletismógrafo de volume constante (MasterLab®, Jaeger, Alemanha) durante ventilação com frequência de menos de 1 ciclo/segundo, realizado por técnico treinado e certificado, de acordo com as normas da ATS/ERS (8). CPT, CRF e VR foram obtidos para comparação com o volume pulmonar calculado com SPECT.

#### *SPECT de perfusão pulmonar*

Uma dose padronizada de 148 mBq (4 mCi) de macroagregado de albumina marcado com <sup>99m</sup>Tc (Instituto de Pesquisas Energéticas Nacional), partículas de 10 a 100 µm (>90% das partículas), foi administrada intravenosamente em posição supina durante 3 ciclos ventilatórios. O SPECT foi realizado em posição supina durante respiração tranqüila em CRF com gama-câmara Millenium MG (General Electric, EUA) em órbita circular, o mais próximo possível do tórax, com colimador de baixa energia e alta resolução, em 64 projeções (360 graus), com magnificação de 1,33 vezes, matriz de 64 x 64 (tamanho do pixel: 6,78 mm) e tempo necessário para um total de 3.600 Kcontagens como estimado pela taxa de contagens na projeção anterior. Imagens de SPECT foram reconstruídas com retroprojeção linear filtrada, sem correção de atenuação, aplicando um filtro Butterworth (frequência crítica de 0,4 ciclos/cm e ordem de 10). Não houve interação do operador durante a reconstrução dos cortes do SPECT.

#### *Determinação automática do volume de perfusão pulmonar e análise de imagens*

##### *Técnica de média+1,5DP como ponto de corte*

Esta é a técnica proposta pelos autores. O volume pulmonar foi determinado em imagens de SPECT nos cortes coronais com um algoritmo de detecção do contorno pulmonar desenvolvido pelos autores no MatLab® versão R2006b (*The Mathworks, Inc.*

EUA). Uma técnica de seleção de ponto de corte derivada da média e desvio-padrão (DP) das contagens por pixel nos cortes de SPECT foi aplicada. Pixels com valores maiores do que 1,5 DP acima da média de contagens por pixel foram considerados tecido pulmonar perfundido. A segmentação pulmonar também foi realizada sem interferência do operador.

#### *Técnicas de ponto de corte de 30%max*

O volume pulmonar também foi determinado em imagens dos cortes coronais do SPECT com um algoritmo de detecção do contorno pulmonar automatizado desenvolvido pelos autores no programa MatLab® versão R2006b (*The Mathworks, Inc.* EUA). Uma técnica de seleção do ponto de corte derivada de um percentual do valor do pixel de contagem máxima foi aplicado. Pixels com no mínimo 30 % do valor máximo de pixel (técnica *30% max*) foram considerados tecido pulmonar perfundido. Essa segmentação pulmonar também foi realizada sem interferência do operador. Esse nível de ponto de corte foi selecionado tendo em vista estudos prévios que usaram o nível de 30 % em imagens de SPECT perfusional (12).

#### *Avaliação do VPP em pacientes com evidência radiológica de enfisema*

A razão do VPP pela CRF foi calculada para determinar o VPP normalizado ( $VPPn = VPP / CRF$ ). O VPPn de indivíduos com evidência radiológica de enfisema foi comparado com o VPPn daqueles sem evidência radiológica de enfisema para avaliar a influência do enfisema na mensuração do VPP.

#### *Comparação das técnicas de segmentação*

A técnica proposta, média + 1,5 DP, foi comparada com a técnica de *30%max* por escore visual (análise subjetiva). A técnica de detecção do contorno pulmonar foi avaliada independentemente por 3 médicos nucleares cegados conforme critérios pré-definidos: 0 – contorno pulmonar subestimado, 1 – contorno pulmonar levemente subestimado, 2 – detecção adequada do contorno pulmonar, 3 – contorno pulmonar levemente superestimado e 4 – contorno pulmonar superestimado. O escore final foi dado quando no mínimo 2 examinadores concordaram ou o escore intermediário quando não houve concordância entre os examinadores.

#### *Análise estatística*

A análise estatística foi feita com o programa SPSS versão 14.0 (Chigago, EUA). A correlação com provas de função pulmonar foi mensurada pelo coeficiente de correlação de Pearson. A comparação de médias entre dois grupos foi feita usando teste t de Student e a comparação entre três grupos foi feita utilizando teste ANOVA e análise *post-hoc* com teste de Tukey. Para todos os testes  $P < 0,005$  foi considerado significativo.

### **Resultados**

Todos os pacientes incluídos no estudo realizaram SPECT de perfusão pulmonar, espirometria e pletismografia de corpo inteiro. Os dois últimos foram realizados no mesmo dia. A maior proporção dos estudos de SPECT (71,5 %) foram realizados no mesmo dia da pletismografia (variando de 0 a 14 dias). Resultados de raio-x e tomografia computadorizada do tórax foram obtidos de todos os pacientes e de 6 voluntários saudáveis (85,7 % da população do estudo. A moda do intervalo entre SPECT e TC ou raio-x de tórax foi de 15 dias (variando de 0 – 84 dias). Onze pacientes apresentaram



enfisema pulmonar (todos os pacientes do grupo de DPOC e dois pacientes com distúrbio ventilatório restritivo do grupo controle). Seis indivíduos apresentaram alterações não-enfisematosas e os restantes apresentavam quadro radiográfico normal.

#### *Comparação do VPP entre os grupos*

VPP foi significativamente diferente entre os grupos em estudo. O volume mensurado por SPECT foi de 3,83 (0,44) litros no grupo com DPOC, 3,20 (0,73) litros no grupo de voluntários saudáveis e 2,33 (0,26) litros no grupo com DVR (Figura 1).

#### *Correlação entre VPP e volumes pulmonares estáticos*

Em toda a amostra (n = 28) o VPP mostrou correlação com a CRF (r = 0,87, CI: 0,74 – 0,94; P < 0,001), CPT (r = 0,85, CI: 0,7 – 0,93; P < 0,001), e VR (r = 0,68, CI: 0,41 – 0,84; P < 0,001)(Figura 2). No grupo de voluntários saudáveis o VPP mostrou correlação com CRF (r = 0,76, CI: 0,25 – 0,94; P = 0,01) e CPT (r = 0,86, CI: 0,5 – 0,97; P = 0,001), mas não foi detectada correlação com o VR (r = 0,40, CI: -0,31 – 0,82; P = 0,20). No grupo de pacientes com distúrbio ventilatório restritivo foi detectada correlação entre VPP e CPT (r = 0,84, CI: 0,40 – 0,97; P = 0,004). Não foi detectada correlação entre VPP e volumes pulmonares mensurados por pletismografia de corpo inteiro no grupo de pacientes com DPOC. VPP foi similar à CRF no grupo de pacientes com doenças pulmonares restritivas e grupo controle, mas foi significativamente menor do que a CRF no grupo de pacientes com DPOC (Figura 3).

#### *VPP normalizado em indivíduos com ou sem enfisema*

O VPPn foi de 0,73 ( $\pm$  0,08) no grupo de pacientes com enfisema (n = 11) comparado com 0,96 ( $\pm$  0,18) no grupo de indivíduos sem evidência radiográfica ou tomográfica de enfisema (n = 13)(P < 0,001).

### *Comparação subjetiva das técnicas de segmentação*

A técnica *média+1,5DP* detectou adequadamente o contorno pulmonar em 46,4 % dos casos, comparado com 17,9 % da técnica de *30%max* (não significativo). A proporção de escores classificados como com detecção adequada ou levemente sub ou superestimado foi de 82,1 % e 67,9 % com as técnicas *média+1,5SD* e *30%max*, respectivamente. Apesar de não atingir significância estatística, na avaliação subjetiva da técnica de detecção do contorno pulmonar, o algoritmo proposto (*média+1,5DP*) funcionou melhor do que o método previamente descrito.

### **Discussão**

O volume de perfusão pulmonar mensurado por SPECT foi capaz de detectar a diferença de volume pulmonar entre os grupos DPOC, DPR e indivíduos saudáveis. Encontramos uma correlação entre o volume de perfusão pulmonar mensurado por imagens de SPECT e os volumes pulmonares estáticos mensurados por pletismografia de corpo inteiro. O VPP mede o volume de parênquima pulmonar que recebe suprimento sanguíneo da artéria pulmonar e pode fornecer informações adicionais sobre a função pulmonar.

Outras técnicas de imagem têm sido avaliadas na mensuração do volume pulmonar. Em um estudo com 48 indivíduos normais que comparou a medida do volume pulmonar com raio-x de tórax utilizando a técnica planimétrica e elipsóide com medidas obtidas por pletismografia de pressão variável, foi encontrada correlação com a

pletismografia ( $r = 0,93$  para elipsóide e  $0,97$  para a planimétrica) e médias similares para CPT medida por essas técnicas (6,09, 6,06 e 6,17 litros, respectivamente)[2].

Múltiplos estudos avaliaram com sucesso a mensuração do volume dos pulmões com imagens de tomografia computadorizada. Em estudo com amostra de 31 pacientes com enfisema grave, o volume pulmonar de final de inspiração mensurado por TC mostrou correlação com a CPT ( $r = 0,9$ ) e o volume pulmonar de final de expiração com a CRF ( $r = 0,87$ ) e VR ( $r = 0,83$ ). Neste estudo também houve correlação entre índices de enfisema e provas de função pulmonar [3]. Com o uso de máscaras de densidade é possível estimar o volume de diferentes tecidos ou estruturas patológicas [8]. A TC geralmente mede o volume pulmonar durante a inspiração forçada ou manobras de expiração. Uma desvantagem da TC é que o nível inspiratório atingido pode ser menos profundo do que o alcançado em laboratórios de função pulmonar com técnicos treinados para orientarem múltiplas manobras para obter resultados ótimos. [4,13]. Outra desvantagem relevante é a exposição à radiação. No caso da TC de tórax, o órgão em maior risco é a mama. Foi estimado que uma angiotomografia de coronárias com 46 cortes resulta em uma dose de 50 a 80 mSv para a mama [14]. Doses efetivas para o paciente em procedimentos padrão de tomografia computadorizada do tórax foram de aproximadamente 1,7 millisievert em recém-nascidos à 5,4 millisievert em adultos [15]. Doses efetivas para o paciente em estudos de rotina de perfusão pulmonar expõe os pacientes à cerca de 1,3 millisieverts [16].

A RNM usando gás hiperpolarizado surgiu como um novo método que fornece informações fisiológicas, da estrutura e função dos pulmões com resolução espacial e temporal superior quando comparado com estudos de medicina nuclear. Escores para

defeitos de ventilação obtidos com estudos de RNM com  $^3\text{He}$  hiperpolarizado e SPECT com  $^{81\text{m}}\text{Kr}$  são comparáveis tanto em pacientes com DPOC como em indivíduos saudáveis. Os escores de defeitos ventilatórios também se correlacionam com testes de função pulmonar e TC de alta resolução. Adicionalmente, imagens detalhadas da distribuição da ventilação obtidas por RNM com gás hiperpolarizado fornecem novos dados sobre a microestrutura pulmonar regional através da mensuração dos coeficientes de difusão aparente. Em contraste com a cintilografia e a TC, a RNM não envolve o uso de radiação ionizante (6). Entretanto, limitações técnicas, o uso de manobras respiratórias e o custo são fatores que limitam seu uso.

Mensurações do volume absoluto dos pulmões (VR, CRF e CPT) são tecnicamente mais trabalhosas do que os volumes mensurados por espirometria, o que limita seu uso na prática clínica [8]. Como nenhuma manobra ventilatória é realizada durante o SPECT, este pode ser um grande benefício quando se considera pacientes não cooperativos. Contudo, como o volume pulmonar é medido pelo SPECT durante o volume corrente, nós não sabemos exatamente qual volume está sendo medido. É possível considerar que o VPP está entre o volume de final de expiração e o volume de final de inspiração (Figura 4). Entretanto, como a maioria das condições patológicas que afetam o volume pulmonar resultam em anormalidades na CRF, alterações no volume pulmonar podem ser adequadamente acessadas pelo SPECT perfusional.

Alterações nos volumes pulmonares estáticos são um desfecho importante para diferentes doenças e disfunções pulmonares. Restrição é uma condição pulmonar na qual a CPT está reduzida, mais comumente acompanhada da diminuição na CRF e VR. DPOC é uma causa comum de hiperinsuflação pulmonar (elevações dos volumes pulmonares

estáticos) (17). O VPP foi significativamente diferente entre os grupos, caracterizando adequadamente processos fisiopatológicos de obstrução e restrição.

Outro fator que pode afetar adversamente os resultados do estudo é a posição do paciente durante o exame. O indivíduo fica sentado durante a pletismografia de corpo inteiro e em posição supina durante o SPECT. A CRF diminui em posição supina quando comparada à posição sentada, particularmente em indivíduos normais (18-20). Esta limitação técnica também está presente na maioria das publicações com RNM e TC.

A falta de correlações significativas entre VPP e volumes pulmonares estáticos no grupo com DPOC pode ser explicada por uma variável perda de parênquima pulmonar funcional. Pacientes com DPOC podem demonstrar defeitos nos exames de perfusão que se traduzem em alterações no volume pulmonar perfundido (21,22). A perda de função do parênquima devido à DPOC pode resultar em uma diminuição variável do volume pulmonar medido pelo SPECT perfusional (bolhas enfisematosas ou áreas pobremente perfundidas podem não ser incluídas no algoritmo do SPECT perfusional, mas são incluídas na medida da pletismografia de corpo inteiro). Este mesmo aspecto fisiopatológico pode ter tradução em um menor VPPn no grupo de indivíduos com evidência radiográfica de enfisema.

A concordância entre os volumes mensurados por SPECT e pletismografia de corpo inteiro não foi um objetivo deste estudo, pois as duas técnicas medem volumes essencialmente distintos. As mensurações do SPECT incluem o parênquima pulmonar perfundido e não o volume de gás torácico. Mede o volume pulmonar supino enquanto a pletismografia mede o volume pulmonar na posição sentada. Finalmente, o SPECT mede o volume pulmonar em volume corrente enquanto os volumes pletismográficos são

mensurados em um momento específico da curva ventilatória de volume versus tempo. Entretanto, nós avaliamos se o VPP poderia reproduzir algum dos volumes estáticos mensurados por pletismografia, como mostra a figura 4, que demonstra a comparação entre estes métodos.

Imagens de SPECT foram reconstruídas em três planos sem qualquer interferência do operador, então, todos os 64 cortes do eixo coronal foram exportados para um computador pessoal. Após, foram carregadas no aplicativo de segmentação pulmonar e a mensuração do VPP foi efetuada automaticamente. Esta rotina foi realizada por dois médicos nucleares em dez exames para avaliar a repetibilidade do processamento. As mensurações forneceram exatamente os mesmos valores (não citados), como poderia ser esperado já que não ocorreu nenhuma manipulação nos parâmetros das imagens durante a rotina de processamento.

Neste estudo, propusemos uma segmentação diferente do volume pulmonar pelas imagens de SPECT. Relatos prévios aplicaram pontos de corte baseados no pixel de maior valor. Em estudo que detectou melhora do volume pulmonar após cirurgia para correção de *pectus excavatum*, um simulador com volume conhecido foi usado para definir o ponto de corte com a melhor estimativa de volume. O ponto de corte de 30% do valor do pixel máximo foi o mais acurado [12].]. Entretanto, o algoritmo *média+1,5DP* funcionou melhor do que a técnica prévia, tanto na avaliação subjetiva quanto objetiva. Uma explicação para este fato pode ser atribuída à estatística de contagens. Em nosso estudo, a média de valor máximo do *pixel* foi de 331 contagens; isto é, 331 eventos registrados naquele *pixel* durante o tempo de estudo. Uma característica essencial da distribuição de Poisson é que se N eventos são observados, o DP associado àquela

contagem é a raiz quadrada de  $N$  [23]. Realizando exatamente o mesmo estudo, com os mesmos parâmetros de aquisição e considerando apenas um DP, em 68,5 % das vezes nós obteríamos para aquele mesmo *pixel* de 313 a 349 contagens (eventos). A técnica *média+1,5DP* é, de certa forma, mais robusta; já que, considera todos os *pixels* e não apenas um valor de *pixel*, que está sujeito a erros aleatórios.

O volume pulmonar mensurado por imagens de SPECT foi capaz de detectar diferenças volumétricas entre os grupos DPOC, DPR e voluntários saudáveis. VPP também mostrou correlação com as medidas de volumes pulmonares estáticos obtidos pela pletismografia de corpo inteiro. Como não é necessário realizar manobras ventilatórias durante o exame, o método pode ser útil na mensuração do volume pulmonar de pacientes não-cooperativos e de acamados. Nós também concluímos que a segmentação pulmonar baseada no ponto de corte determinado pela *média+1,5DP* aparenta funcionar melhor do que a técnica baseada no *pixel* de valor máximo.

## Referências

1. Clausen JL. Measurement of absolute lung volumes by imaging techniques. *Eur Respir J* 1997;10:2427–31.
2. Harris TR, Pratt PC, Kilburn KH. Total lung capacity measured by roentgenograms. *Am J Med* 1971;50:756–63.
3. Zaporozhan J, Ley S, Eberhardt R, Weinheimer O, Iliyushenko S, Herth F. Paired Inspiratory/Expiratory Volumetric Thin-Slice CT Scan for Emphysema Analysis *Chest* 2005;128:3212-20.
4. HU Kauczor, CP Heussel, B Fischer, R Klamm, P Mildenerger, M Thelen. Assessment of lung volumes using helical CT at inspiration and expiration: comparison with pulmonary function tests. *AJR* 1998;171:1091-95.
5. Becker MD, Berkmen YM, Austin JHM, Mun IK, Romney BM, Rozenshtein A, et al. Lung volumes before and after lung volume reduction surgery: quantitative CT analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1593-9 .
6. Stavngaard T, Sogaard LV, Mortensen J, Hanson LG, Schmiedeskamp J, Berthelsen AK, et al. Hyperpolarised  $^3\text{He}$  MRI and  $^{81\text{m}}\text{Kr}$  SPECT in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:448-57.
7. Salerno M, Lange EE, Altes TA, Truwit JD, Brookeman JR, Mugler JP. Emphysema: Hyperpolarized Helium 3 Diffusion MR Imaging of the Lungs Compared with Spirometric Indexes—Initial Experience. *Radiology* 2002;222:252-60.
8. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005;26:511-22.



9. Tow DE, Wagner HN Jr, Lopes-Majano V, Smith EM, Migita T. Validity of measuring regional pulmonary arterial blood flow with macroaggregates of human serum albumin. *Am J Roentgenol* 1966;96:664-76.
10. GOLD. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Executive summary, updated 2007. Available at: <http://www.goldcopd.com/download.asp?intId=445>. Accessed October 2008
11. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26:319–38.
12. Kinuya K, Ueno T, Kobayashi T, Tuji T, Yamamoto Y, Kinuya S. Tc-99m MAA SPECT in Pectus Excavatum: Assessment of Perfusion Volume Changes After Correction by the Nuss Procedure. *Clin Nucl Med* 2005;30:779-82.
13. Crapo RO, Montague T, Armstrong JD. Inspiratory lung volumes achieved on routine chest films. *Invest Radiol* 1979;14: 137–40.
14. Einstein AL, Henzlova MJ, Rajagopalan S. Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *JAMA* 2007;298:317-23.
15. Huda W. Radiation Doses and Risks in Chest Computed Tomography Examinations. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:316-20.
16. Huda W, Scriver JW. Irradiation of Volunteers in Nuclear Medicine. *J Nucl Med* 1989;30:260-4.
17. Bancalari E, Clausen J. Pathophysiology of changes in absolute lung volumes. *Eur Respir J* 1998;12:248–58.

18. Watson RA, Pride NB. Postural changes in lung volumes and respiratory resistance in subjects with obesity. *J Appl Physiol* 2005;98:512-7.
19. Stam H, Kreuzer FJ, Versprille A. Effect of lung volume and positional changes on pulmonary diffusing capacity. *J Appl Physiol* 1991;71:1477-88.
20. Kauppinen-Walin K, Sovijärvi AR, Muittari A, Uusitalo A. Determination of functional residual capacity with <sup>133</sup>-xenon radiospirometry. Comparison with body plethysmography and helium spirometry. Effect of body position. *Scand J Clin Lab Invest* 1980;40:347-54.
21. Uchida K, Miyasaka T, Nakayama H, Shimizu K, Takahashi H, Takano M. Quantitative evaluation of pulmonary perfusion volume using <sup>99m</sup>Tc-MAA SPECT: a comparison of COPD patients and healthy volunteers *Kaku Igaku* 1997;34:465-70.
22. Kaneta T, Yamazaki T, Maruoka S, Abe Y, Takai Y, Takahashi S, et al. Correlation of pulmonary perfusion volume analysis with pulmonary function in emphysema. *Kaku Igaku* 2000;37:359-64.
23. Rzeszortarski M. Counting Statistics. *Radiographics* 1999;19:765-82.

Tabela 1. Características dos grupos

	DPOC	DPR	Controle
n	9	9	10
Idade (anos)	59.1 (± 16.8)	48.4 (± 20.9)	25.6 (± 3.9)
Masculino*	6 (67 %)	2 (22 %)	5 (50 %)
Peso corporal (kg)	61.9 (± 14.1)	65.6 (± 21.2)	66.46 (± 18.07)
Altura (cm)	165.4 (± 10.4)	158.1 (± 10.4)	170.9 (± 11.7)
VEF <sub>1</sub> (L)	1.51 (± 0.92)	1.44 (± 0.31)	3.67 (± 1.02)
VEF <sub>1</sub> (% previsto)	48.89 (± 19.05)	53.18 (± 12.12)	96.1 (± 9.31)
CVF (litros)	2.58 (± 1.21)	1.64 (± 0.40)	4.51 (± 1.4)
VEF <sub>1</sub> /CVF	0.56 (± 0.11)	0.89 (± 0.07)	0.86 (± 0.07)
CPT (L)	6.96 (± 0.88)	3.30 (± 0.75)	6.33 (± 1.52)
CRF (L)	5.26 (± 0.54)	2.22 (± 0.48)	3.41 (± 0.84)
VR (L)	4.39 (± 1.02)	1.55 (± 0.48)	1.85 (± 0.45)

\* n (%); doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); doença pulmonar restritiva (DPR); volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>); capacidade vital forçada (CVF); capacidade pulmonar total (CPT); capacidade residual funcional (CRF); volume residual (VR); litros (L)

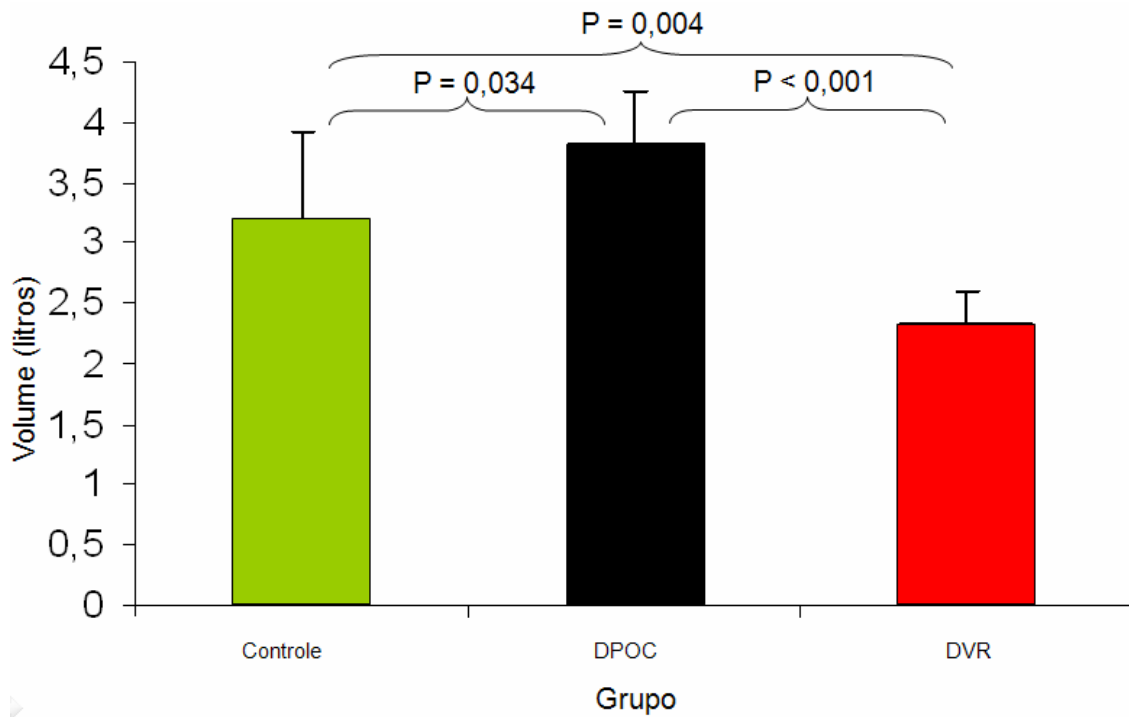


Figura 1 Comparação do volume de perfusão pulmonar (VPP) entre os grupos de pacientes com DPOC (DPOC), doença pulmonar restritiva (DPR) e voluntários saudáveis (Controle).

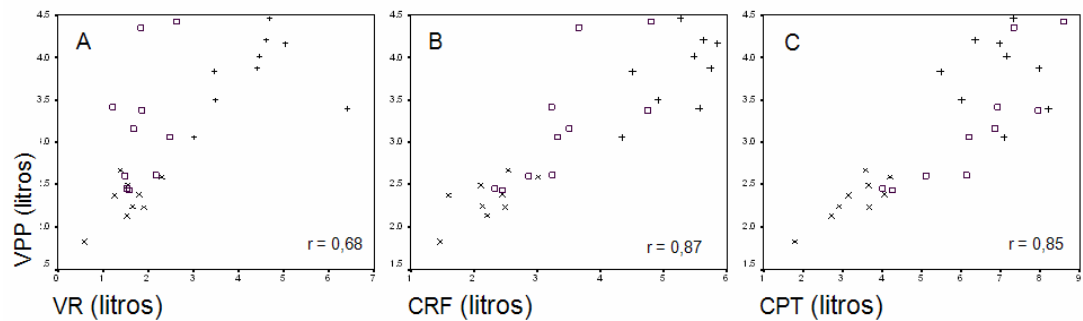


Figura 2 Diagrama de dispersão de pontos do volume de perfusão pulmonar (VPP) versus volume residual (VR), capacidade residual funcional (CRF) e capacidade pulmonar total (CPT). Grupo controle ( $\square$ ), grupo DPOC (+) e grupo de pacientes com doença pulmonar restritiva (x).

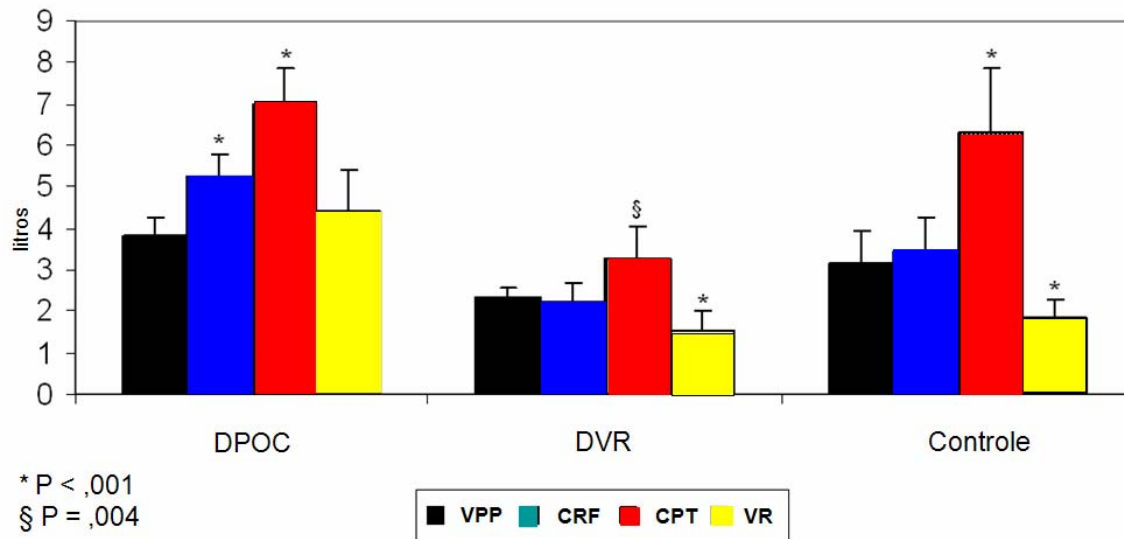


Figura 3 Comparação entre o volume de perfusão pulmonary (PLV) e capacidade residual funcional (FRC), capacidade pulmonary total (TLC) e volume residual (RV) nos grupos de pacientes com DPOC (COPD), doença pulmonar restritiva (RLD) e grupo controle (Control). Salientamos a mais próxima relação entre PLV e FRC nos grupos RLD e Controle em comparação com o grupo COPD. No grupo COPD o PLV é menor do que até mesmo o RV.

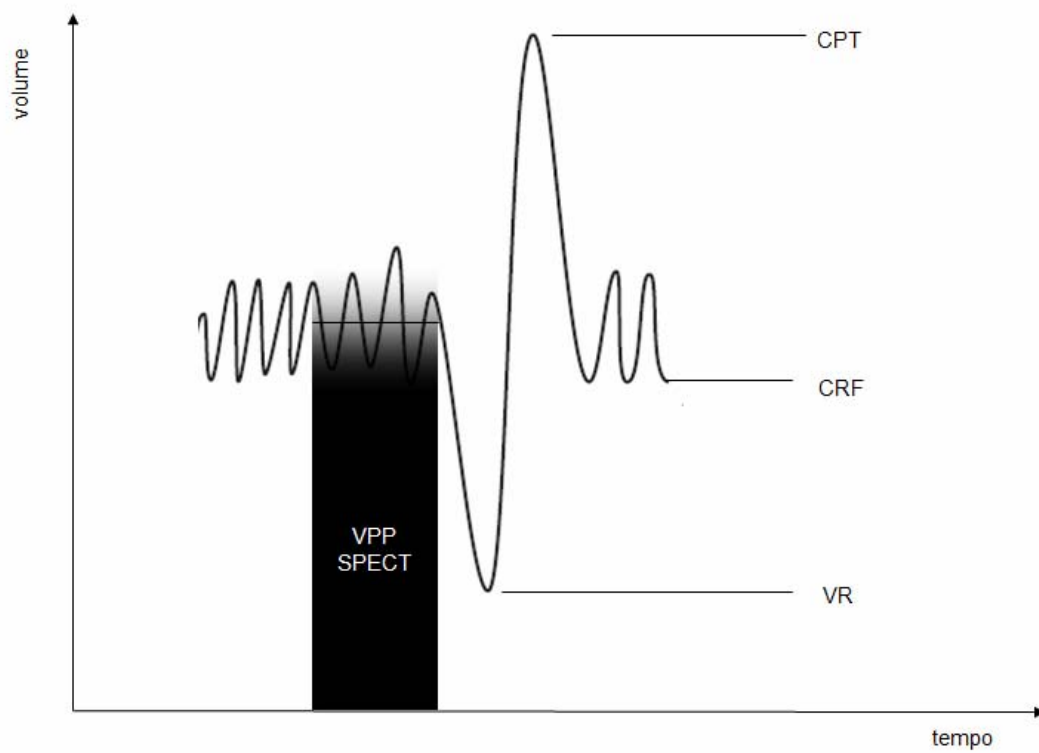


Figura 4 Espiograma ilustrativo durante volume corrente e manobras forçadas demonstrando a relação entre o volume de perfusão pulmonar (VPP) e a capacidade residual funcional (CRF), volume residual (VR) e capacidade pulmonar total (CPT).

## **8.2 Segundo artigo em português**

**Razão de volume de perfusão pulmonar por volume de gás torácico (fração de perfusão pulmonar) em indivíduos com DPOC e controles**

Paulo R Masiero, Sergio S Menna-Barreto, Maria A F Moreira, Marcos Pretto  
Mosmann, Caroline M Mayer, Bernardo L Spiro

**Nuclear Medicine Communications; no prelo**

NMC-05-1025R1



## **Resumo**

### **Introdução**

A deterioração na distribuição da ventilação e perfusão em pacientes com DPOC reflete modificações estruturais afetando vias aéreas e vasos sanguíneos. Estas modificações resultam em anormalidades de perfusão que podem ser quantificadas pelo SPECT pulmonar.

### **Objetivo**

Comparar a fração de perfusão pulmonar (FPP) em pacientes com obstrução ao fluxo aéreo e controles.

### **Métodos**

Quatorze pacientes com DPOC e 21 controles realizaram espirometria, pletismografia de corpo inteiro e SPECT da perfusão pulmonar. A fração de perfusão pulmonar deriva da razão entre o volume de perfusão pulmonar (VPP, mensurado por SPECT) e o volume de gás torácico (CRF, mensurado por pletismografia de corpo inteiro).

### **Resultados**

A população do estudo foi constituída por 18 (51%) mulheres e 17 (49 %) homens com idade média de 46.2 ( $\pm$  20.3) anos (variando de 18 à 80 anos). No grupo de pacientes com DPOC a fração de perfusão pulmonar foi de 0,74 ( $\pm$  0,08), enquanto no grupo controle a FPP foi de 0,99 ( $\pm$  0,18) ( $P < 0,001$ ). A FPP mostrou correlação com a razão VEF<sub>1</sub>/CVF ( $r = 0,597$ ;  $P < 0,001$ ). O VPP foi de 3,66 ( $\pm$  0,64) litros no grupo de pacientes com DPOC comparado com 2,71 ( $\pm$  0,70) litros no grupo controle ( $P < 0,001$ ).

### **Conclusão**

A fração do volume pulmonar com perfusão proveniente da artéria pulmonar está reduzida em indivíduos com DPOC. O grau de hipoperfusão parece ter correlação com o grau de limitação ao fluxo aéreo.

**Palavras-chave:** cintilografia; pletismografia de corpo-inteiro; capacidade residual funcional;

## **Introdução**

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é altamente prevalente, tem um grande impacto na qualidade de vida e é uma das mais importantes causas de morbidade e mortalidade no mundo [1,2]. A fumaça inalada e outras partículas nocivas causam inflamação pulmonar, uma resposta que parece estar amplificada em pacientes que desenvolvem DPOC. Esta resposta inflamatória anormal pode induzir destruição do parênquima (resultando em enfisema) e perturbar mecanismos reparativos e de defesa (resultando em fibrose de pequenas vias aéreas). Estas alterações patológicas levam ao alçapamento aéreo e obstrução progressiva ao fluxo aéreo [3]. Em geral as modificações estruturais e inflamatórias nas vias aéreas aumentam com a severidade da doença e persistem com a interrupção do hábito tabágico [4].

O SPECT da perfusão pulmonar pode ser utilizado para quantificar o volume de parênquima pulmonar recebendo fluxo sanguíneo proveniente da artéria pulmonar. Pacientes com DPOC podem demonstrar defeitos de perfusão pulmonar no estudo cintilográfico [5-7]. Mesmo pacientes clinicamente estáveis ou com DPOC moderado exibem incongruência na relação ventilação perfusão. É reconhecido que a deterioração na relação entre ventilação e perfusão reflete alterações estruturais progressivas que afetam tanto as vias aéreas como vasos sanguíneos [8]. Portanto o grau de anormalidades perfusionais deveria mostrar correlação com o grau de obstrução ao fluxo aéreo.

Discrepâncias na mensuração do volume pulmonar entre as técnicas pletismográficas e de diluição de gases apresentam correlação com a severidade de obstrução ao fluxo aéreo [9]. Este achado é atribuído ao fato de que o método pletismográfico mede o volume de gás intra-torácico (incluindo áreas não ventiladas, mas

que contém gás), enquanto métodos de diluição de gases dependem da integridade das vias aéreas (áreas pobremente ventiladas não acessíveis ao gás inerte podem não ser incluídas no volume mensurado).

Como o volume de perfusão pulmonar pode ser influenciado diretamente por destruição do parênquima pulmonar e indiretamente por distúrbios na ventilação, estabelecemos a hipótese de que a razão entre o volume de perfusão pulmonar e o volume de gás torácico poderia estar alterada na DPOC. Nossos principais objetivos foram: (a) comparar a fração de perfusão pulmonar entre pacientes com DPOC e controles e (b) avaliar a correlação entre a FPP e o grau de obstrução ao fluxo aéreo.

## **Métodos**

Trata-se de um estudo transversal realizado nos serviços de Pneumologia e Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre de abril de 2006 a dezembro de 2007.

### **Amostra**

O grupo de estudo incluiu pacientes provenientes do laboratório de função pulmonar com história de DPOC e razão de volume expiratório forçado em 1 segundo ( $VEF_1$ ) com capacidade vital forçada (CVF) menor do que 0,70. O grupo controle incluiu indivíduos sem obstrução ao fluxo aéreo ( $VEF_1/CVF \geq 0,70$ ). Critérios de exclusão foram gravidez e lactação. O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética da instituição e todos indivíduos leram e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

### **Pletismografia de corpo inteiro**

Os estudos de perfusão pulmonar foram realizados em um pletismógrafo de corpo inteiro, Jaeger Masterlab®, Wurzburg, Germany, por um técnico treinado e certificado de acordo com a padronização de testes de função pulmonar da ATS/ERS [10]. O volume de gás torácico em capacidade residual funcional, em litros, foi registrado para comparação com o volume determinado por SPECT.

#### Espirometria

A espirometria foi realizada em um espirômetro Jaeger Masterlab®, Wurzburg, Germany por um técnico treinado e certificado de acordo com a padronização de testes de função pulmonar da American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) [11]. A CVF e o volume expiratório forçado no primeiro segundo foram registrados. Obstrução ao fluxo aéreo foi definida por uma razão  $VEF_1/CVF$  menor do que 0,70.

#### Protocolo de SPECT de perfusão pulmonar

Uma dose padrão de aproximadamente 148 MBq (4 mCi) de  $^{99m}Tc$  marcado com macroagregado de albumina (Instituto de Pesquisas Energéticas Nacional®), com tamanho de partículas de 10-100  $\mu m$  ( $\geq 90$  % das partículas), foi administrada por via endovenosa na posição supina durante 3 ciclos respiratórios. O SPECT foi obtido na posição supina, durante ventilação em repouso, em CRF, com uma gama-câmara GE modelo Millenium®, em órbita circular o mais próximo do tórax possível, em 64 projeções, com matriz 64 x 64 (6,78 mm de tamanho de pixel), magnificação de 1.33 vezes, com tempo necessário para um total de 3,600 Kcontagens conforme estimado pela taxa de contagens na projeção anterior.

#### Determinação do volume de perfusão pulmonar

O VPP foi determinado em cortes coronais de imagens de SPECT com algoritmo automático de detecção do contorno pulmonar no programa Matlab® versão R2006b. Uma técnica de seleção do ponto de corte derivada da média e desvio padrão das contagens por pixel dos cortes de SPECT foi aplicada. Pixels com pelo menos 1,5 desvios-padrão acima da contagem média dos pixels foram considerados tecido pulmonar. Este algoritmo foi aplicado a imagens pré-processadas com um filtro Butterworth (frequência crítica de 0,4 ciclos por cm e ordem de 10). O volume de perfusão pulmonar foi relatado em litros.

#### Determinação da fração de perfusão pulmonar

A FPP foi calculada dividindo o volume de perfusão pulmonar derivado das imagens de SPECT pelo volume de gás torácico em CRF obtido por pletismografia de corpo inteiro ( $FPP = VPP / CRF$ ).

#### Análise estatística

Variáveis quantitativas contínuas foram descritas por suas médias e desvio-padrão ( $\pm DP$ ) e variáveis discretas como números absolutos e percentuais. O coeficiente de correlação de Pearson ( $r$ ) foi calculado para avaliar a correlação. O teste t de Student foi aplicado para comparar médias entre os grupos. Um valor P menor do que 0.05 foi considerado significativo. Toda análise dos dados foi realizada utilizando o programa SPSS versão 14.0.

## **Resultados**

Um total de 35 indivíduos (14 pacientes com DPOC e 21 controles) realizaram espirometria, pletismografia de corpo-inteiro e SPECT de perfusão pulmonar. A amostra incluiu 18 (51 %) mulheres e 17 (49 %) homens, com idade média de 46,2 ( $\pm 20,3$ ) anos

(variando de 18 a 80 anos de idade). No grupo controle 11 indivíduos não apresentavam história de doença pulmonar e 10 indivíduos apresentavam história clínica de doença pulmonar restritiva (4 apresentavam fibrose pulmonar idiopática, 5 doença do tecido conjuntivo e 1 anemia falciforme). Características dos grupos são sumarizadas na Tabela 1.

No grupo de obstrução ao fluxo aéreo a fração de perfusão pulmonar foi 0,74 ( $\pm$  0,08) enquanto no grupo controle foi de 0,99 ( $\pm$  0,18) ( $P < 0,001$ , Fig. 1). No grupo controle, a FPP foi de 1,02 ( $\pm$  0,22) no subgrupo de pacientes com doenças pulmonares restritivas e 0,95 ( $\pm$  0,14) no grupo de voluntários saudáveis ( $P = 0,351$ ). A fração de perfusão pulmonar mostrou correlação direta com o VEF<sub>1</sub>/FVC ( $r = 0,597$ , CI: 0,33 – 0,78;  $P = 0,001$ ; Fig. 2).

Apesar de apresentar uma menor fração do volume pulmonar com perfusão preservada, o volume de perfusão pulmonar foi maior no grupo de pacientes com DPOC, 3,66 ( $\pm$  0,64) litros, comparado com 2,71 ( $\pm$  0,70) litros no grupo controle ( $P < 0,001$ ).

No grupo de indivíduos com obstrução ao fluxo aéreo, o volume do pulmão direito foi de 2,00 ( $\pm$  0,32) litros e o volume do pulmão esquerdo foi de 1,71 ( $\pm$  0,60) litros ( $P = 0,252$ ). No grupo controle o volume do pulmão direito foi de 1,47 ( $\pm$  0,39) litros e do pulmão esquerdo foi de 1,25 ( $\pm$  0,41) litros ( $P = 0,019$ ).

## **Discussão**

Os resultados do presente estudo demonstram que a fração de perfusão pulmonar é menor nos pacientes com DPOC em comparação com indivíduos sem evidência de obstrução ao fluxo aéreo. Este achado possivelmente reflete anormalidades de perfusão

pulmonar secundárias à destruição do parênquima pulmonar em pacientes com obstrução ao fluxo aéreo, já que áreas de destruição tecidual não são incluídas no volume de perfusão pulmonar, mas são incluídas na mensuração pletismográfica (Fig. 2).

Decidimos utilizar o SPECT de perfusão pulmonar para avaliar pacientes com DPOC, pois em última instância a função pulmonar de trocas sangue-gás somente irá ocorrer em áreas de perfusão preservada. O SPECT perfusional é capaz de demonstrar alterações perfusionais em doenças de vias aéreas [7,12]. Pacientes tabagistas com ou sem áreas de hipoatenuação na tomografia computadorizada de alta resolução demonstram anormalidades nas imagens de perfusão [7]. Alterações perfusionais podem ser ainda mais prevalentes do que anormalidades de ventilação em pacientes com enfisema [12]. Anormalidades ventilatórias podem resultar em defeitos de perfusão devido à vasoconstrição reflexa, mas anormalidades primariamente vasculares não vão se traduzir diretamente em defeitos de ventilação.

Volumes pulmonares inspiratórios e expiratórios mensurados por espirometria são úteis na detecção, caracterização e quantificação da severidade de doenças pulmonares [10]. No contexto da DPOC é útil no diagnóstico e graduação da severidade, mas não fornece dados de anatomia patológica. O SPECT da perfusão pulmonar poderia fornecer informações quantitativas acerca do volume pulmonar e também dados topográficos de volume e função pulmonar. Dados de perfusão pulmonar são úteis na avaliação de candidatos à cirurgia redutora do volume pulmonar [13]. Informações similares podem ser obtidas por TC, porém à custa de uma maior exposição à radiação. Um estudo de perfusão pulmonar expõe o indivíduo à aproximadamente 1,3 millisieverts [14]. Por outro



lado a dose efetiva para o paciente na TC de tórax padrão varia de aproximadamente 1,7 millisieverts em recém-nascidos à aproximadamente 5,4 millisieverts em adultos [15].

A CRF obtida por pletismografia foi escolhida como volume de gás torácico de referência, pois a mensuração do volume de perfusão pulmonar é feita durante respiração de repouso em CRF, e também porque há múltiplas evidências que demonstram sua acurácia na mensuração do volume de gás torácico e, finalmente, pela ausência de exposição à radiação [10]. Métodos alternativos que poderiam ter sido utilizados incluem estudos inalatórios (em nosso serviço realizados com aerossóis de  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ ) ou TC de tórax. Estudos com aerossóis não foram utilizados devido à sua distribuição heterogênea nos campos pulmonares (particularmente em DPOC), já que este padrão de distribuição poderia influenciar adversamente o algoritmo de segmentação pulmonar. TC de tórax não foi realizada na determinação do volume pulmonar ventilado devido à exposição adicional à radiação.

Discrepâncias entre diferentes metodologias de mensuração do volume pulmonar têm sido descritas em pacientes com obstrução ao fluxo aéreo. Mensurações do volume pulmonar realizadas por técnicas de diluição de gases dependem da integridade das vias aéreas. Como a diluição do gás envolve a difusão do gás inspirado pelos pulmões seria capaz de medir apenas o volume de gás nos pulmões que está em direta comunicação com as vias aéreas. Sabemos que pacientes com DPOC têm um montante de gás aprisionado, não comunicante, nos seus pulmões. Técnicas de diluição de gases, em geral, são incapazes de medir este volume de gás aprisionado, portanto estes métodos provêm estimativas de volume pulmonares menores do que as obtidas por pletismografia de corpo inteiro ou radiografia [16-19]. Em contraste com a técnica de diluição de gases,

a pletismografia de corpo inteiro e a radiografia não são limitados a medir apenas o volume de gás em comunicação com as vias aéreas. Ambos os métodos fornecem uma medida do volume total de gás no tórax estando ou não em comunicação com as vias aéreas. Uma limitação desta técnica é de que a pletismografia pode superestimar o volume pulmonar em pacientes obstrutivos devido à transmissão incompleta das variações de pressão alveolar para a boca. Como a pletismografia de corpo inteiro pode superestimar os volumes pulmonares em pacientes obstrutivos graves, a discrepância observada entre a pletismografia e o método de diluição de gases pode ser um efeito combinado da mensuração subestimada por técnica de diluição de gases e superestimada por pletismografia [18].

Anormalidades de perfusão decorrentes da DPOC podem ser a contrapartida vascular das anormalidades de ventilação detectadas pelas técnicas de diluição de gases. Aspectos fisiopatológicos que influenciam a mensuração do volume pulmonar por técnicas de diluição de gases podem também influenciar mensurações do volume pulmonar a partir de imagens de SPECT perfusional. Portanto, comparações entre o volume de perfusão pulmonar mensurado por SPECT e o volume de gás torácico mensurado por pletismografia deveriam apresentar um comportamento semelhante ao de comparações entre técnicas de diluição de gases e técnicas pletismográficas ou radiográficas. A menor FPP no grupo de pacientes com obstrução ao fluxo aéreo provavelmente reflete este fenômeno.

Detectamos uma correlação entre a razão  $VEF_1/CVF$  e a FPP demonstrando que quanto maior a obstrução ao fluxo aéreo, menor a fração de pulmão adequadamente

perfundido. Este achado sugere um possível papel do SPECT de perfusão pulmonar na quantificação de anormalidades de perfusão devido ao DPOC.

O volume de perfusão pulmonar mensurado por SPECT foi significativamente maior em pacientes com DPOC quando comparado com os controles. Apesar de demonstrar áreas com defeitos de perfusão devido à anormalidades do parênquima ou do fluxo aéreo, pacientes com DPOC apresentam graus variados de hiperinsuflação resultando em volumes pulmonares maiores em comparação com o grupo controle que incluiu indivíduos com volumes normais e pacientes com distúrbio ventilatório restritivo.

Outro achado significativo de nosso estudo é o de que o volume do pulmão direito foi maior do que o volume do pulmão esquerdo no grupo controle. O volume do pulmão direito é geralmente maior do que o do pulmão esquerdo, recebe mais fluxo sanguíneo da artéria pulmonar e é proporcionalmente mais ventilado [20,21]. Entretanto, no grupo de indivíduos com obstrução ao fluxo aéreo esta diferença não foi observada. Uma possível explicação poderia ser a presença de múltiplos defeitos de perfusão comprometendo ambos os pulmões com uma distribuição virtualmente aleatória. Estes defeitos possivelmente alteram a relação de volume e perfusão normal.

Em suma, nosso estudo demonstra que em indivíduos com obstrução ao fluxo aéreo a fração do volume pulmonar recebendo fluxo sanguíneo proveniente da artéria pulmonar é menor do que em controles sem obstrução ao fluxo aéreo. O déficit de perfusão apresenta correlação com o grau de limitação ao fluxo aéreo. Em termos absolutos o grupo de pacientes com DPOC demonstrou um maior volume de perfusão pulmonar. Estes achados sugerem um papel para a cintilografia pulmonar perfusional na avaliação quantitativa de anormalidades de perfusão decorrentes da DPOC.



## Referências

1 Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367:1747-1757.

2 Viegi G, Pistelli F, Sherrill DL, Maio S, Baldacci S, Carrozzi L. Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur Respir J* 2007; 30:993-1013.

3 Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27:397-412.

4 Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003; 22:672-688.

5 Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364:709-721.

6 Hartmann IJ, Hagen PJ, Melissant CF, Postmus PE, Prins MH. Diagnosing acute pulmonary embolism: Effect of chronic obstructive pulmonary disease on the performance of D-dimer testing, ventilation/perfusion scintigraphy, spiral computed tomographic angiography, and conventional angiography. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2232–2237.

7 Suga K, Yasuhiko K, Iwanaga H, Hayashi N, Yamashita T, Matsunaga N. Enhanced perfusion defect clarity and inhomogeneity in smokers' lungs with deep-inspiratory breath-hold perfusion SPECT images. *Nucl Med Commun* 2005; 26:801-807.

8 Capderou A, Aurengo A, Derenne JP, Similowski T, Zelter M. Pulmonary blood flow distribution in stage 1 chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2073-2078.

9 Burns CB, Scheinhorn DJ. Evaluation of single-breath helium dilution total lung capacity in obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:580-583

10 Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, *et al.* Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; 26:511-522.

11 Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, *et al.* Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26:319–338.

12 Suga K, Kawakami Y, Iwanaga H, Tokuda O, Matsunaga N. A stripe sign on <sup>99m</sup>Tc-Technegas SPECT in pulmonary emphysema. *Nucl Med Commun* 2008;29:553-561.

13 Cederlund K, Högberg S, Jorfeldt L, Larsen F, Norman M, Rasmussen E. Lung perfusion scintigraphy prior to lung volume reduction surgery. *Acta Radiol* 2003;44:246-251.

14 Huda W, Scringier JW. Irradiation of Volunteers in Nuclear Medicine. *J Nucl Med* 1989;30:260-264.

15 Huda W. Radiation Doses and Risks in Chest Computed Tomography Examinations. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:316-320.

16 Kendrick AH. Comparison of methods of measuring static lung volumes. *Monaldi Arch Chest Dis* 1996; 51:431-439.

17 Pare PD, Wiggs BJR, Coppin CA. Errors in the measurement of total lung capacity in chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1983; 38:468-471.

18 Rodenstein DO, Stanescu DC. Reassessment of lung volume measurement by helium dilution and body plethysmography in chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:1040-1044.

19 Schaanning CG, Gulsvik A. Accuracy and precision of helium dilution technique and body plethysmography in measuring lung volumes. *Scand J Clin Lab Invest* 1973; 32:271-277.

20 Rogers RM, Kuhl DE, Hyde RW, Mayock RL. Measurement of the vital capacity and perfusion of each lung by fluoroscopy and macroaggregated albumin lung scanning. *Ann Int Med* 1967; 67:947-956.

21 Serino T, MacDonell K, Ishikawa S, Braverman L, Abreau CM, Johnston RP, Cloona E. Differential residual volume determinations with radioactive xenon. *J Lab Clin Med* 1975; 86:160-163

Tabela 1. Características dos grupos

Grupo (n)	DPOC (14)	Controle (21)
Idade*	59.9 (23 – 80)	38.3 (18 – 76)
Gênero masculino	9 (64 %)	8 (38 %)
Altura	164 (± 1.7)	164.5 (± 12.3)
Peso	62.8 (± 13.6)	66.2 (± 18.6)
Tabagistas <sup>#</sup>	14 (100 %)	6 (29 %)
VEF <sub>1</sub>	1.42 (± 0.83)	2.54 (± 1.41)
CVF	2.50 (± 1.17)	2.99 (± 1.78)
VR	4.21 (± 1.14)	1.54 (± 0.72)
CRF	5.03 (± 0.87)	2.84 (± 0.86)
CPT	6.76 (± 1.05)	4.78 (± 1.91)

\* média (mínimo - máximo); <sup>#</sup> Passado ou atual; volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>); capacidade vital forçada (CVF); capacidade pulmonar total (CPT); capacidade residual funcional (CRF); volume residual (VR); litros (L)



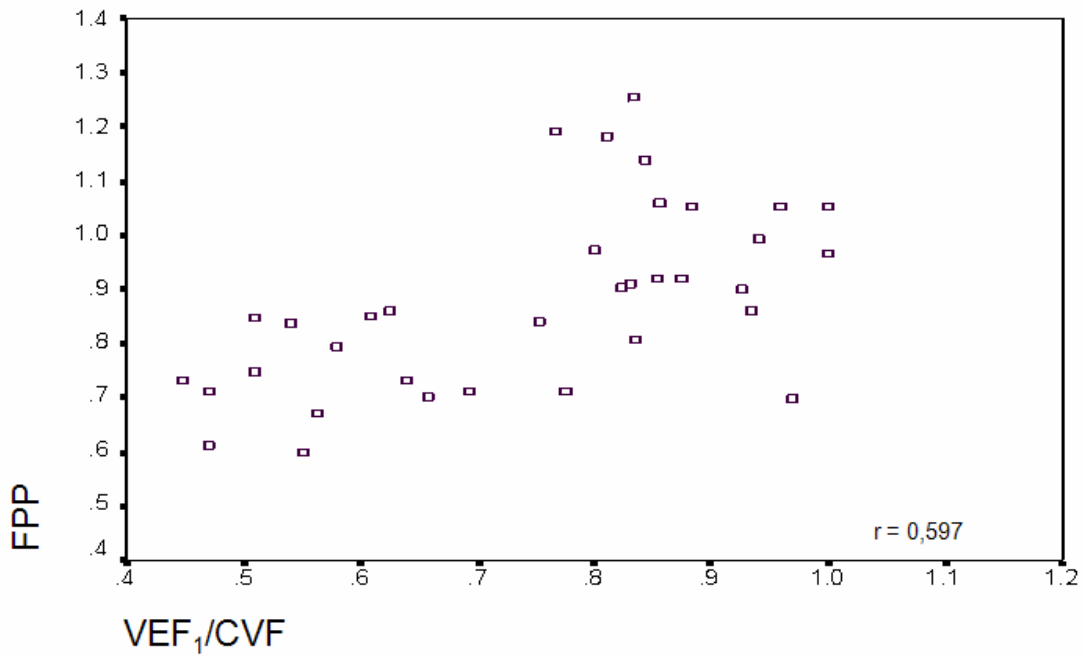


Fig. 1. Diagrama de dispersão de dados da fração de perfusão pulmonar (FPP) versus volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>/CVF) demonstrando uma correlação entre a obstrução ao fluxo aéreo e a fração de perfusão pulmonar.

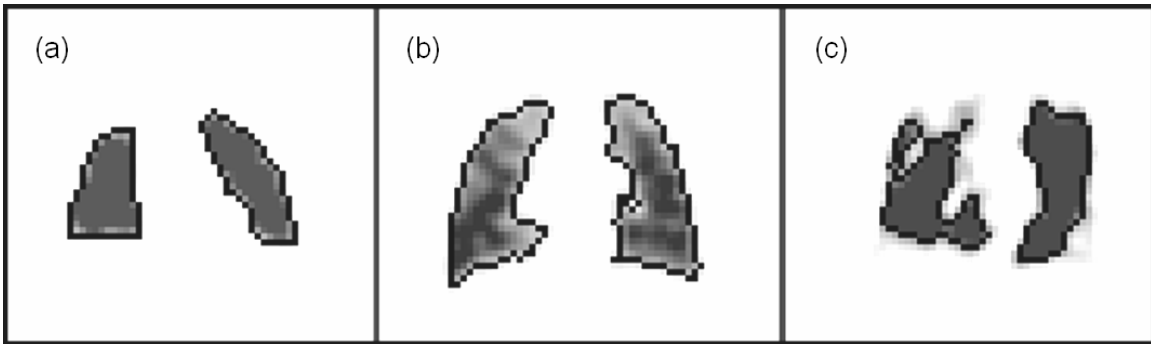


Fig. 2. Corte coronal médio de paciente com distúrbio ventilatório restritivo (a), voluntário normal (b) e paciente com DPOC (c). Note o padrão heterogêneo da perfusão pulmonar no DPOC com áreas não incluídas no volume mensurado (linha escura) devido à ausência ou grave redução de fluxo sanguíneo nestas áreas.

## 9 Considerações gerais

O volume pulmonar mensurado por imagens de SPECT foi capaz de detectar diferenças volumétricas entre os grupos DPOC, DPR e voluntários saudáveis.

O VPP mostrou correlação com as medidas de volumes pulmonares estáticos obtidos pela pletismografia de corpo inteiro. Como não é necessário realizar manobras ventilatórias durante o exame, pode ser útil na mensuração do volume pulmonar de pacientes não-cooperativos e acamados.

A segmentação pulmonar baseada no ponto de corte determinado pela média e desvios padrão dos valores de *pixel* parece apresentar melhor desempenho do que a técnica baseada no *pixel* de valor máximo.

Em indivíduos com obstrução ao fluxo aéreo a fração do volume pulmonar recebendo fluxo sanguíneo proveniente da artéria pulmonar é menor do que em controles sem obstrução ao fluxo aéreo.

O déficit de perfusão pulmonar apresenta correlação com o grau de limitação ao fluxo aéreo.

O grupo de pacientes com DPOC demonstrou um maior volume de perfusão pulmonar absoluto.

O pulmão direito foi maior do que o pulmão esquerdo em indivíduos sem obstrução ao fluxo aéreo.

Estes achados sugerem um papel para a cintilografia pulmonar perfusional na avaliação quantitativa de anormalidades de perfusão decorrentes da DPOC.

## 10 Anexos

### 10.1 Tabela de dados do primeiro artigo

Grupo	Gênero	Idade	Peso	Altura	Cor	Vol PD	Vol PE	CRF	VPP	Raio-x/CT	CPT	VR	CVF	VEF <sub>1</sub>	Escore 1,5DP	Escore 30%	VPPn	
1	1	2	25	56	167	B	1.686	1.37	3.32	3.056	1	6.2	2.48	3.49	3.05	2	2	0.92
2	1	1	29	76	176	B	1.93	1.492	3.23	3.422	-	6.92	1.22	5.51	4.71	2	1	1.06
3	1	2	18	45	156	B	1.387	1.068	2.33	2.455	1	4.01	1.52	2.63	2.63	1	1	1.05
4	1	2	32	53	168	B	1.357	1.257	3.24	2.614	1	6.14	2.18	3.96	3.31	1	0	0.81
5	1	1	22	87.5	183	B	1.676	1.482	3.5	3.158	-	6.85	1.68	5.83	4.8	2	1	0.9
6	1	2	25	55.5	160	B	1.399	1.208	2.86	2.607	1	5.1	1.49	3.49	2.9	2	1	0.91
7	1	2	24	43	156	B	1.279	1.15	2.45	2.429	-	4.24	1.59	2.64	2.48	1	0	0.99
8	1	1	28	84	181	B	1.662	1.719	4.75	3.381	1	7.94	1.85	6.09	3.52	2	1	0.71
9	1	1	26	73	172	B	2.278	2.074	3.65	4.352	-	7.33	1.84	5.49	4.21	1	1	1.19
10	1	1	27	91.6	190	B	2.329	2.091	4.81	4.42	1	8.6	2.64	5.96	5.09	2	2	0.92
11	2	1	69	65	172	B	1.797	2.212	5.48	4.009	2	7.16	4.48	1.97	0.88	0	0	0.73
12	2	1	63	65.5	167	B	1.698	1.697	5.56	3.395	2	8.22	6.42	1.64	0.77	3	2	0.61
13	2	1	63	66	168	B	2.077	1.793	5.75	3.87	2	7.97	4.41	3.54	1.99	1	0	0.67
14	2	1	23	68	185	B	1.879	1.178	4.35	3.057	2	7.08	3	5.22	3.63	2	2	0.7
15	2	2	43	52	156	B	1.705	1.794	4.91	3.499	2	6.02	3.49	2.57	1.78	0	0	0.71
16	2	2	65	47.5	155	B	2.199	1.639	4.51	3.838	2	5.5	3.46	1.84	1.32	1	1	0.85
17	2	1	69	92	170	B	2.29	2.167	5.27	4.457	2	7.32	4.69	3.12	1.59	2	2	0.85
18	2	1	80	55	165	B	2.595	1.572	5.85	4.167	2	6.98	5.03	1.79	0.84	0	1	0.71
19	2	2	57	46	151	B	1.612	2.592	5.62	4.204	2	6.36	4.61	1.57	0.8	0	0	0.75
20	3	2	21	34	135	B	0.907	0.923	1.46	1.83	1	1.78	0.58	1.2	1	2	1	1.25
21	3	2	76	99	160	B	1.225	1.019	2.13	2.244	1	2.91	1.66	0.98	0.94	2	1	1.05
22	3	2	45	48	165	B	1.478	1.195	2.54	2.673	1	3.59	1.38	1.96	1.73	1	0	1.05
23	3	1	29	71	161	B	0.991	1.393	2.45	2.384	1	4.05	1.79	2.19	1.75	1	1	0.97
24	3	2	72	48.5	147	B	1.302	0.833	2.21	2.135	1	2.73	1.53	1.24	1.24	1	0	0.97
25	3	2	65	74	165	B	1.317	1.177	2.11	2.494	-	3.64	1.55	1.85	1.5	2	1	1.18
26	3	2	31	91.8	161	B	1.357	1.013	1.6	2.37	-	3.15	1.25	1.72	1.45	2	1	1.48
27	3	2	33	56.5	163	B	1.338	0.899	2.49	2.237	2	3.67	1.91	1.75	1.62	1	0	0.9
28	3	1	64	67.5	166	B	0.931	1.661	3.01	2.592	2	4.2	2.29	1.84	1.72	2	1	0.86

Grupo: 1- controle, 2- DPOC, 3- DPR; Gênero: 1- masculino, 2- feminino; Idade: anos; Cor: B caucasiano; Peso: Kg; Altura: centímetros; Vol PD (volume do pulmão direito): litros; Vol PE (volume do pulmão esquerdo): litros; CRF (capacidade residual funcional): litros; VPP (volume de perfusão pulmonar): litros; Raio-x/CT: 1- sem enfisema, 2- enfisema; CPT (capacidade pulmonar

total): litros; VR: volume residual): litros; CVF (capacidade vital forçada): litros; VEF<sub>1</sub>(volume expiratório forçado no primeiro segundo): litros; VPPn (volume de perfusão pulmonar dividido pela capacidade residual funcional).

## 10.2 Tabela de dados do segundo artigo

	Grupo	Gênero	Idade	Peso	Altura	Cor	Vol PD	Vol PE	CRF	VPP	Contagens	CPT	VR	CVF	VEF <sub>1</sub>	VEF <sub>1</sub> /CVF	FPP
1	1	1	69	65	172	B	1.797	2.212	5.48	4.009	4369034	7.16	4.48	1.97	0.88	0.45	0.73
2	1	1	78	50	162	B	2.351	2.467	5.76	4.818	3560970	6.39	4.19	2.05	1.1	0.54	0.84
3	1	1	63	65.5	167	B	1.698	1.697	5.56	3.395	2496532	8.22	6.42	1.64	0.77	0.47	0.61
4	1	2	64	55.5	144	B	1.576	1.728	4.16	3.304	2980651	5.64	3.87	1.61	0.93	0.58	0.79
5	2	2	76	99	160	B	1.225	1.019	2.13	2.244	2752803	2.91	1.66	0.98	0.94	0.96	1.05
6	2	2	18	45	156	B	1.387	1.068	2.33	2.455	7346082	4.01	1.52	2.63	2.63	1	1.05
7	1	1	63	66	168	B	2.077	1.793	5.75	3.87	4133516	7.97	4.41	3.54	1.99	0.56	0.67
8	2	2	46	81.5	153	B	1.164	0.826	2.85	1.99	3267589	4.56	2.82	1.64	1.59	0.97	0.7
9	2	1	66	54	169	B	1.78	0.422	2.62	2.202	3120567	2.82	1.34	1.29	0.97	0.75	0.84
10	2	2	45	48	165	B	1.478	1.195	2.54	2.673	2798459	3.59	1.38	1.96	1.73	0.88	1.05
11	2	1	29	71	161	B	0.991	1.393	2.45	2.384	6961152	4.05	1.79	2.19	1.75	0.8	0.97
12	2	2	72	48.5	147	B	1.302	0.833	2.21	2.135	3820668	2.73	1.53	1.24	1.24	1	0.97
13	2	2	65	74	165	B	1.317	1.177	2.11	2.494	2808232	3.64	1.55	1.85	1.5	0.81	1.18
14	1	2	42	70.5	152	B	2.184	0.412	3.02	2.596	2980560	4.94	2.46	1.71	1.07	0.63	0.86
15	1	2	65	47.5	155	B	2.199	1.639	4.51	3.838	3066052	5.5	3.46	1.84	1.12	0.61	0.85
16	1	1	69	92	170	B	2.29	2.167	5.27	4.457	2568580	7.32	4.69	3.12	1.59	0.51	0.85
17	2	2	31	91.8	161	B	1.357	1.013	1.6	2.37	1855401	3.15	1.25	1.72	1.45	0.84	1.48
18	2	1	28	84	181	B	1.662	1.719	4.75	3.381	2433589	7.94	1.85	6.08	4.71	0.77	0.71
19	2	1	26	73	172	B	2.278	2.074	3.65	4.352	2989765	7.33	1.84	5.49	4.21	0.77	1.19
20	2	2	33	56.5	163	B	1.338	0.899	2.49	2.237	4278949	3.67	1.91	1.75	1.62	0.93	0.9
21	2	1	27	91.6	190	B	2.329	2.091	4.81	4.42	3354678	8.6	2.64	5.96	5.09	0.85	0.92
22	1	1	80	55	165	B	2.595	1.572	5.85	4.167	4744341	6.98	5.03	1.79	0.84	0.47	0.71
23	1	2	57	46	151	B	1.612	2.592	5.62	4.204	3260542	6.36	4.61	1.57	0.8	0.51	0.75
24	1	1	74	82	170	B	0.97	2.083	5.09	3.053	3420643	7.55	4.92	2.87	1.58	0.55	0.6
25	1	1	49	90.7	181	B	1.59	1.389	4.07	2.979	3670456	7.05	3.3	4.26	2.72	0.64	0.73
26	2	1	64	67.5	166	B	0.931	1.661	3.01	2.592	2890640	4.2	2.29	1.84	1.72	0.93	0.86
27	2	2	21	34	135	B	0.907	0.923	1.46	1.83	2328025	1.78	0.58	1.2	1	0.83	1.25
28	2	2	25	55.5	160	B	1.399	1.208	2.86	2.607	4858888	5.1	1.49	3.49	2.9	0.83	0.91
29	2	2	24	43	156	B	1.279	1.15	2.45	2.429	3116556	4.24	1.59	2.64	2.48	0.94	0.99

30	2	2	25	56	167	B	1.686	1.37	3.32	3.056	2623821	6.2	2.48	3.49	3.05	0.87	0.92
31	2	2	32	53	168	B	1.357	1.257	3.24	2.614	2899096	6.14	2.18	3.96	3.31	0.84	0.81
32	1	1	23	68	185	B	1.879	1.178	4.35	3.057	2326663	7.08	3	5.22	3.43	0.66	0.7
33	2	1	22	87.5	183	B	1.676	1.482	3.5	3.158	2239528	6.85	1.68	5.83	4.8	0.82	0.9
34	2	1	29	76	176	B	1.93	1.492	3.23	3.422	3282095	6.92	1.22	5.51	4.71	0.85	1.06
35	1	2	43	52	156	B	1.705	1.794	4.91	3.499	4973060	6.02	3.49	2.57	1.78	0.69	0.71

Grupo: 1- controle, 2- DPOC, 3- DPR; Gênero: 1- masculino, 2- feminino; Idade: anos; Peso: Kg; Altura: centímetros; Cor: B caucasiano; Vol PD (volume do pulmão direito): litros; Vol PE (volume do pulmão esquerdo): litros; CRF (capacidade residual funcional): litros; VPP (volume de perfusão pulmonar): litros; Contagens: contagens radioativas no estudo total; Raio-x/CT: 1- sem enfisema, 2- enfisema; CPT (capacidade pulmonar total): litros; VR: volume residual): litros; CVF (capacidade vital forçada): litros; VEF<sub>1</sub>(volume expiratório forçado no primeiro segundo): litros; FPP (fração de perfusão pulmonar): volume de perfusão pulmonar dividido pela capacidade residual funcional.