

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

**ESTUDO DA PERMEABILIDADE DO EPITÉLIO  
PULMONAR ATRAVÉS DA DEPURAÇÃO DO  
RADIOAEROSSOL DIETILENOTRIAMINOPENTACÉTICO  
(DTPA) COM O USO DE PRESSÃO POSITIVA  
EXPIRATÓRIA NAS VIAS AÉREAS (EPAP)**

**ISABELLA MARTINS DE ALBUQUERQUE**

**ORIENTADOR: Prof. Sérgio Saldanha Menna-Barreto**

**TESE DE DOUTORADO**

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

**Porto Alegre**

**2009**

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

**ESTUDO DA PERMEABILIDADE DO EPITÉLIO  
PULMONAR ATRAVÉS DA DEPURAÇÃO DO  
RADIOAEROSSOL DIETILENOTRIAMINOPENTACÉTICO  
(DTPA) COM O USO DE PRESSÃO POSITIVA  
EXPIRATÓRIA NAS VIAS AÉREAS (EPAP)**

**ISABELLA MARTINS DE ALBUQUERQUE**

**ORIENTADOR: Prof. Sérgio Saldanha Menna-Barreto**

**TESE DE DOUTORADO**

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

**Porto Alegre**

**2009**

## Ficha Catalográfica

**A345e** Albuquerque, Isabella Martins de

Estudo da permeabilidade do epitélio pulmonar através da depuração do radioaerossol dietilenotriaminopentacético (DTPA) com o uso de pressão positiva expiratória nas vias aéreas (*EPAP*) / Isabella Martins de Albuquerque ; orient. Sérgio Saldanha Menna-Barreto. – 2009.

109 f. : il. color.

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. Respiração com pressão positiva 2. Pentetato de tecnécio Tc 99m 3. Pulmão 4. Permeabilidade 5. Ácido pentético I. Menna Barreto, Sérgio Saldanha II. Título.

NLM: WF 145

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

*Não há Sabedoria sem Esforço*

(Lucius Annaeus Seneca)

## Agradecimentos e Dedicatória

- Ao meu orientador, Prof. **Sérgio Saldanha Menna-Barreto**, que depositou confiança em minha pessoa, auxiliando-me de maneira exemplar em todas as etapas dessa jornada, sendo além de um excelente mestre, um ser humano incrível. Obrigada pela oportunidade de ter convivido com o senhor!
- Ao Prof. **Bernardo Leão Spiro**, Médico do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por sua intensa dedicação na execução desse projeto.
- Ao médico e amigo, **Genocir Franke**, por toda ajuda na análise dos exames cintográficos.
- À **equipe do Serviço de Medicina Nuclear** do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por terem acolhido-me de maneira muito carinhosa durante a etapa da coleta de dados, em especial à **Estela Fernandes** e à **Elaine Maria Lopes dos Santos**, pela importantíssima contribuição na execução e no agendamento com extrema eficiência dos exames cintográficos.
- À **equipe do Serviço de Pneumologia** do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial à **Cleonisse Klanne**, ao **Júlio César Salvador** e à **Luciana Tesser**.
- Ao **médicos do Serviço de Medicina Nuclear** do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, **Flávio Zelmanovitz**, **Paulo Masiero** e **Renato Cunha** pelas importantes contribuições dadas a esse estudo.
- À **Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC)**, por conceder-me bolsa afastamento das minhas atividades docentes para cursar o meu doutorado.
- A todos os **voluntários** que se disponibilizaram a participar desse estudo.
- Ao fisioterapeuta e amigo **Dannuey Machado Cardoso** por toda contribuição.
- À fisioterapeuta, colega e amiga **Dulciane Paiva**, responsável pela apresentação ao Prof. Sérgio Saldanha Menna Barreto e pelas preciosas sugestões dadas no projeto e no artigo final da tese, meus sinceros votos de agradecimento!
- Ao **Alexandre** e ao **João Pedro** pelo amor, carinho e acima de tudo por compreenderem as minhas ausências durante toda essa etapa. João Pedro, meu filho amado, obrigado pelo teu lindo sorriso que com certeza me deu muita força e luz nos momentos de angústia!
- Ao meu irmão, **Marcos**, pelos inúmeros conselhos transmitidos com intensa sabedoria.
- E por fim, dedico esse doutorado a meus pais, **Diná** e **Derocy**, além de serem os responsáveis por proporcionar-me uma sólida base moral, agradeço todo o apoio e incentivo de maneira incansável durante essa etapa da minha vida, sempre colocando os estudos dos seus filhos em primeiro lugar.

## SUMÁRIO

**Lista de Siglas e Abreviaturas**

**Lista de Figuras**

**RESUMO**

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	16
2.1 FUNDAMENTOS.....	16
2.2 FISIOLOGIA DA BARREIRA ALVÉOLO-CAPILAR.....	19
2.3 PROPRIEDADES DO <sup>99m</sup> Tc-DTPA.....	21
2.4 FATORES TÉCNICOS QUE ALTERAM A DEPURAÇÃO PULMONAR DO AEROSSOL <sup>99m</sup> Tc-DTPA.....	22
2.5 FORMAS DE EXPRESSAR A TAXA DE DEPURAÇÃO DO RADIOAEROSSOL <sup>99m</sup> Tc-DTPA.....	25
2.6 APLICAÇÃO CLÍNICA DA TAXA DE DEPURAÇÃO PULMONAR DO <sup>99m</sup> Tc-DTPA.....	26
2.7 PRESSÃO POSITIVA AO FINAL DA EXPIRAÇÃO (PEEP).....	27
2.8 PRESSÃO POSITIVA EXPIRATÓRIA (EPAP): CONCEITO E UTILIZAÇÃO.....	31
2.8.1 Efeitos fisiológicos da aplicação da pressão positiva.....	34
2.8.1.1 Efeitos hemodinâmicos.....	34
2.8.1.2 Efeitos respiratórios.....	35
2.9 ESTUDO DA PERMEABILIDADE EPITELIAL PULMONAR ATRAVÉS DA TAXA DE DEPURAÇÃO PULMONAR DO <sup>99m</sup> Tc-DTPA COM O USO DA PRESSÃO POSITIVA EXPIRATÓRIA NAS VIAS AÉREAS.....	38
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	44
3.1 OBJETIVO GERAL.....	44
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	44
<b>4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	45

<b>5 ARTIGO CIENTÍFICO NA VERSÃO EM INGLÊS: EFFECT OF EPAP ON PULMONARY CLEARANCE OF AEROSOLIZED <sup>99m</sup>Tc-DTPA IN HEALTHY INDIVIDUALS</b> .....	59
<b>6 ARTIGO CIENTÍFICO NA VERSÃO EM PORTUGUÊS: EFEITO DA EPAP NA DEPURAÇÃO PULMONAR DO <sup>99m</sup>Tc-DTPA EM INDIVÍDUOS HÍGIDOS</b> .....	77
<b>7 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS</b> .....	97
<b>8 ANEXOS</b> .....	99

## Lista de Siglas e Abreviaturas

$\%.\text{min}^{-1}$	Porcentagem de decaimento por minuto
$^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$	Dietilenotriaminopentacético marcado com tecnécio-99m.
$^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$	Macroagregado de albumina sérica humana marcado com tecnécio-99m
$^{99\text{m}}\text{Tc-O}_4$	Pertecnetato
BCP	<i>Bypass</i> cardiopulmonar
BGS	Barreira Gás-sangue
$\text{cmH}_2\text{O}$	Centímetro de água
CPAP	Pressão positiva contínua nas vias aéreas
CRF	Capacidade residual funcional
CRM	Cirurgia de revascularização do miocárdio
DLCO	Capacidade de difusão do monóxido de carbono
DP	Duplo-produto
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
$\text{Eff}_d$	Índice de eficiência do diafragma
EPAP	Pressão expiratória positiva nas vias aéreas
FC	Frequência cardíaca
$\text{FiO}_2$	Fração de oxigênio inspirado
FR	Frequência respiratória
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IC	Índice cardíaco
II	Inspirômetro de incentivo
IMC	Índice de massa corporal
IPAP	Pressão positiva inspiratória nas vias aéreas
ITBV	Volume sanguíneo intratorácico
K	Constante de transferência
l/min	Litros por minutos
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
$\text{m}^2$	Metro-quadrado
mCi	Milicurie
mmHg	Milímetro de mercúrio
nm	Nanômetro
NPPV	Ventilação com pressão positiva não-invasiva
$\text{O}_2$	Oxigênio
PA	Pressão arterial



PAD	Pressão arterial diastólica
PaO <sub>2</sub>	Pressão parcial de oxigênio
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	Relação entre pressão parcial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio
PAS	Pressão arterial sistólica
PCIRV	Pressão controlada e relação tempo inspiratório: expiratório invertida
PEEP	Pressão expiratória positiva final
PEP	Pressão expiratória positiva
PFE	Pico de fluxo expiratório
Pinf	Ponto de inflexão inferior
PVC	Pressão venosa central
SaO <sub>2</sub>	Saturação da oxihemoglobina
SAOS	Síndrome da apnéia obstrutiva do sono
SARA	Síndrome da angústia respiratória aguda
T ½	Metade do tempo de depuração do pulmão para o sangue
TDP	Taxa de depuração pulmonar
TEF	Técnicas de expiração forçada
VCV	Ventilação ciclada à volume
VEF <sub>1</sub>	Volume expiratório forçado no 1º segundo
VNI	Ventilação não-invasiva
VPEF	Volume pulmonar expiratório final
Vt	Volume corrente
Wdi	Potência diafragmática

## Lista de Figuras

- Figura 1** Nebulizador utilizado para administração do radioaerossol (Aerogama<sup>®</sup>) ..... 18
- Figura 2** Curvas tempo-atividade geradas a partir do ajuste monoexponencial de cada área de interesse: pulmão esquerdo (PE) e pulmão direito (PD). A contagem radioativa (CR) é expressa em contagens/minuto ( $10^3$ ) e o tempo em minutos. A inclinação negativa de cada curva é definida como taxa de depuração pulmonar do <sup>99m</sup>Tc-DTPA, respectivamente para o pulmão esquerdo e para o pulmão direito ..... 26
- Figura 3** Sistema EPAP (RHDSON Vital Signs<sup>®</sup>, New Jersey, EUA) ..... 31

## RESUMO

**Introdução:** A taxa de depuração pulmonar do radioaerossol dietilenotriaminopentacético marcado com Tecnécio-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA) constitui um índice da permeabilidade do epitélio pulmonar. Vários estudos têm demonstrado o efeito da pressão positiva expiratória final (PEEP) na taxa de depuração do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA. A pressão positiva expiratória (EPAP), aplicada de forma não-invasiva, promove aumento do volume pulmonar.

**Objetivos:** Avaliar o padrão da depuração pulmonar do radioaerossol do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA com o uso da EPAP e comparar os achados da depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA em níveis diferentes de EPAP (10 cmH<sub>2</sub>O, 15 cmH<sub>2</sub>O e 20 cmH<sub>2</sub>O). Determinar se a altura, o índice de massa corporal (IMC) e o gênero dos indivíduos interferem no tempo de meia-vida ( $T_{1/2}$ ) do complexo  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA.

**Métodos:** Realizou-se um ensaio clínico randomizado, unicego, no qual os voluntários foram submetidos à cintigrafia pulmonar com radioaerossol de  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA em duas etapas: cintigrafia em respiração espontânea e respiração sob suporte ventilatório por EPAP (RHDSON Vital Signs<sup>®</sup>, New Jersey, EUA). Foram estudados 30 indivíduos hígidos adultos jovens (15 do sexo feminino e 15 do sexo masculino, média de idade  $28,26 \pm 5,40$  anos) que constituíram o Grupo 1 - EPAP 10 cmH<sub>2</sub>O (n = 10); Grupo 2 - EPAP 15 cmH<sub>2</sub>O (n = 10) e Grupo 3 - EPAP 20 cmH<sub>2</sub>O (n = 10). O radioaerossol  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA foi administrado durante três minutos através de um aparelho portátil específico para inalação pulmonar de aerossóis radioativos (Aerogama<sup>®</sup>, Medical, Porto Alegre, RS, Brasil). Imediatamente após o término da nebulização foi realizada a contagem sequencial da radioatividade de tórax, através de uma gama-câmara de cintilação tipo Anger (Starcam 4000i, GE, EUA). Todos os indivíduos foram submetidos ao teste espirométrico para atestar a normalidade da função pulmonar.

**Resultados:** Houve aumento da taxa de depuração do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA ( $T_{1/2}$ ) somente quando 15 cmH<sub>2</sub>O de EPAP foi aplicada (p = 0,001), porém com o emprego de 10 cmH<sub>2</sub>O (p = 0,097) e 20 cmH<sub>2</sub>O (p = 0,124) de EPAP não houve alteração do

$T_{1/2}$   $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA. Nos indivíduos do sexo feminino, o  $T_{1/2}$  foi de  $74.40 \pm 35.40$  minutos e no sexo masculino de  $74.36 \pm 29.82$  minutos, não havendo variação significativa da taxa de depuração desse composto entre os sexos ( $p = 0,80$ ). Ao correlacionar as variáveis altura ( $r = 0,085$ ,  $p = 0,655$ ) e IMC ( $r = 0,120$ ,  $p = 0,528$ ) com o  $T_{1/2}$  do radioaerossol  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA não foi constatada correlação significativa entre tais variáveis e a taxa de depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA.

**Conclusões:** O presente trabalho descreveu pela primeira vez o efeito de diferentes níveis de EPAP sobre a taxa de depuração do radioaerossol  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA, mostrando que somente a EPAP de 15  $\text{cmH}_2\text{O}$  reduziu o  $T_{1/2}$  do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA, enquanto que a aplicação de níveis pressóricos de 10  $\text{cmH}_2\text{O}$  e 20  $\text{cmH}_2\text{O}$  de EPAP não reduziram. Acredita-se que a insuflação pulmonar gerada pela pressão positiva de 15  $\text{cmH}_2\text{O}$  ocasione aumento na taxa de depuração do epitélio alveolar ao  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA por produzir descontinuidades nas junções intercelulares do epitélio pulmonar. Esses resultados podem refletir o efeito da insuflação pulmonar sobre a perfusão dos capilares pulmonares alveolares e extra-alveolares o que afeta diretamente a depuração do radioaerossol de  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA.

## 1 INTRODUÇÃO

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

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

O radiofármaco <sup>99m</sup>Tc-DTPA ao ser administrado sob forma de aerossol atinge o espaço aéreo alveolar onde deixa o pulmão em direção ao compartimento vascular. No compartimento pulmonar este complexo atravessa a camada surfactante lipídica entrando em contato com a membrana celular epitelial, deslocando-se pelas junções intercelulares, chegando ao interstício e a vasculatura pulmonar<sup>(5)</sup>. Ele se desloca através das membranas da barreira alvéolo-capilar e sua homogeneização no compartimento vascular, filtração e reabsorção do espaço intersticial, bem como sua eliminação por filtração glomerular corresponde a um modelo bicompartimental. O termo depuração (do inglês *clearance*), comumente utilizado, serve para referir a transferência do aerossol de DTPA de um compartimento (brônquico e alveolar) para outro (intersticial e da corrente sanguínea)<sup>(6)</sup>.

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

O mecanismo responsável pelo aumento da depuração do aerossol de  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA ainda não está esclarecido. Coates e O'Brodovich (1986) hipotetizam que esse aumento pode ocorrer devido ao aumento do volume pulmonar, ao aumento da permeabilidade do epitélio ou devido a alterações funcionais na integridade da camada de surfactante que reveste a superfície alveolar. Entretanto, o mecanismo pelo qual o aumento do volume pulmonar eleva a depuração do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA ainda permanece desconhecido<sup>(10)</sup>.

A EPAP (*Expiratory Positive Airway Pressure*), termo utilizado para referir a pressão positiva expiratória nas vias aéreas, é um recurso terapêutico no qual possibilita oferecer pressão positiva expiratória em pacientes sob respiração espontânea. A conexão entre o indivíduo e a fonte geradora de pressão é feita através de uma máscara facial com uma válvula unidirecional onde é acoplado um resistor gerador de PEEP que pode ser regulado para oferecer de 5 a 20 cmH<sub>2</sub>O. Sua aplicação possibilita mobilização de secreções acumuladas nas vias aéreas, o recrutamento alveolar, a redistribuição de água extravascular e a diminuição do *shunt* intrapulmonar<sup>(11)</sup>.

A EPAP, como modalidade de tratamento na prática clínica, tem recebido atenção especial nos últimos dez anos, na fibrose cística<sup>(12, 13, 14)</sup>, na prevenção de complicações pulmonares no pós-operatório de cirurgia cardíaca<sup>(15, 16, 17)</sup> e em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)<sup>(18)</sup>.

O efeito da insuflação pulmonar sobre o movimento das moléculas do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA tem sido estudado – sabe-se que é necessária uma grande elevação dos volumes pulmonares para que ocorra aceleração na depuração de solutos intra-alveolares<sup>(19)</sup>.

O presente trabalho avaliou a depuração pulmonar do aerossol de  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA com o uso da pressão positiva expiratória nas vias aéreas em níveis pressóricos de 10 cmH<sub>2</sub>O, 15 cmH<sub>2</sub>O e 20 cmH<sub>2</sub>O em posição sentada. Os níveis de EPAP estabelecidos foram baseados nos valores mais utilizados para evitar o colapso de vias aéreas superiores na apnéia obstrutiva do sono<sup>(20, 21, 22)</sup>.

A população avaliada foi constituída por voluntários sadios, devido à escassez de relatos na literatura sobre o comportamento da remoção pulmonar do DTPA com o uso da EPAP. Elucidando alguns aspectos do efeito da EPAP é possível contribuir para o aperfeiçoamento deste recurso fisioterapêutico que tem tido ampla aplicação clínica.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 FUNDAMENTOS

Em 1857, Claude Bernard introduziu curare nas vias aéreas de um cão observando que a droga produzia paralisia muscular. A partir desse experimento, concluiu-se que as paredes brônquica e alveolar eram permeáveis e, desde então, desenvolveram-se estudos sobre a passagem de solutos pela barreira alvéolo-capilar, o que acelerou o desenvolvimento de técnicas utilizando solutos radiomarcados<sup>(1)</sup>.

A barreira alvéolo-capilar, também chamada de barreira gás-sangue (BGS), por sua espessura extremamente fina e delgada, é um excelente meio de separação entre o ar alveolar e o sangue dos capilares pulmonares, permitindo de forma rápida e eficiente a troca dos gases respiratórios e dificultando a difusão de partículas hidrossolúveis em suspensão no ar alveolar. Trata-se de uma grande área de superfície susceptível a lesões por agentes químicos, físicos ou biológicos. A BGS torna-se especial pelo fato de apresentar uma enorme resistência tênsil ao estresse<sup>(2)</sup>.

Na tentativa de elucidar a natureza das alterações que ocorrem em várias pneumopatias surgiram as técnicas para avaliar a barreira gás-sangue, podendo-se descrever duas formas principais: (1) as técnicas que avaliam o componente epitelial, que representa a principal barreira para a transferência de moléculas, e que pode ser avaliada através do fluxo de solutos do espaço alveolar para a corrente sanguínea<sup>(3, 4)</sup>; (2) as técnicas que avaliam o componente endotelial, que pode ser estudado através da medida do fluxo de soluto da corrente sanguínea para o interstício, sítios linfáticos ou espaço aéreo<sup>(4)</sup>.

Muitas técnicas foram desenvolvidas em animais para avaliar a permeabilidade epitelial pulmonar. Em estudo desenvolvido por Wagner *et al.* (2006), a remodelação vascular causada pela obstrução da artéria pulmonar em ratos permitiu a demonstração do aumento da permeabilidade epitelial pulmonar<sup>(23)</sup>. Bayat



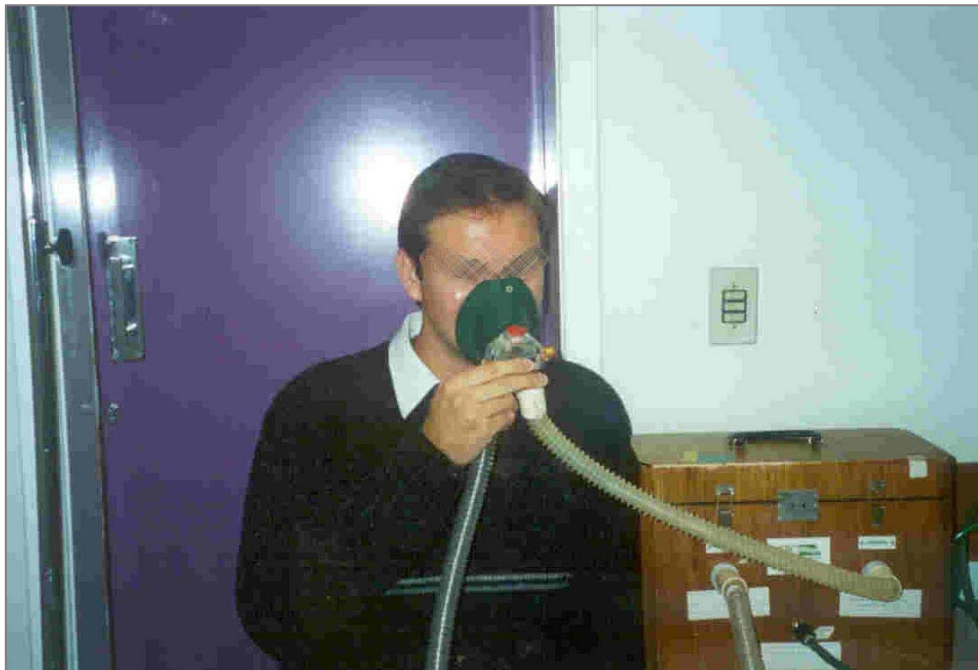
*et al.* (2004) em um modelo de lesão pulmonar induzida avaliaram a permeabilidade epitelial pulmonar de cães ao antibiótico cefepime<sup>(24)</sup>.

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

A introdução de traçadores radioativos administrados por via inalatória sob a forma de aerossol, permitindo a medida de sua taxa de depuração pulmonar por detecção externa da radiação por cintigrafia, tornou-se uma forma amplamente utilizada devido a sua natureza não-invasiva. Esse procedimento foi desenvolvido há cerca de 38 anos como método para avaliar a ventilação regional. Vários solutos têm sido utilizados, entretanto o DTPA, por formar quelantes estáveis com a maioria dos metais como o Índio, Cromio e Tecnécio, tornou-se o mais difundido nas últimas décadas<sup>(1)</sup>.

O primeiro estudo sobre a distribuição de radioaerossóis, administrados via traqueal em cães, foi realizado em 1964 por Taplin *et al. apud* Rinderknecht *et al.* (1977)<sup>(3)</sup> e, no ano seguinte, utilizando a mesma metodologia, obtiveram imagens da ventilação pulmonar com radioaerossóis em seres humanos saudáveis. Em 1977, o <sup>99m</sup>Tc-DTPA foi utilizado com o objetivo de avaliar a depuração do aerossol e detectar alterações na permeabilidade da barreira alvéolo-capilar em pacientes com doença pulmonar intersticial<sup>(3, 27)</sup>. Em estudos posteriores, o <sup>99m</sup>Tc-DTPA foi utilizado, sob forma de aerossol, para auxiliar no diagnóstico de injúria pulmonar produzida por broncoaspiração<sup>(28)</sup>. Desde então, as pesquisas utilizando o <sup>99m</sup>Tc-DTPA para avaliar a função da barreira alvéolo-capilar em seres humanos e animais tem aumentado de modo expressivo<sup>(29, 30, 31)</sup>.

O composto de DTPA ao ser administrado sob forma de aerossol atinge o espaço aéreo alveolar onde deve atravessar a camada surfactante lipídica entrando em contato com a membrana celular epitelial. Este complexo parece se deslocar pelas junções intercelulares, chegando ao interstício e a vasculatura pulmonar<sup>(32)</sup>. No presente estudo, o radioaerossol  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA foi administrado através de um aparelho portátil próprio para inalação pulmonar de aerossóis radioativos (Aerogama<sup>®</sup>, Medical, Porto Alegre, RS, Brasil) (Figura 1).



**Fig. 1** - Nebulizador utilizado para administração do radioaerossol (Aerogama<sup>®</sup>).

O aumento da remoção do aerossol de  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA parece ocorrer concomitante ao aumento da permeabilidade do epitélio alveolar. Há evidências morfológicas e funcionais de que o epitélio alveolar representa a principal barreira à difusão de solutos<sup>(2, 7)</sup>. As junções interepiteliais são compostas por diversos feixes que parecem oferecer maior resistência ao movimento de solutos do que as junções interendoteliais, que usualmente possuem um único feixe com várias descontinuidades. Admite-se que em algumas pneumopatias as junções entre as células podem ter a permeabilidade anormalmente elevada resultando na aceleração do movimento de solutos incluindo o transporte de radionuclídeos<sup>(33, 34, 35)</sup>.

## 2.2 FISIOLOGIA DA BARREIRA ALVÉOLO-CAPILAR

Marcello Malpighi escreveu em 1661: *...através de uma investigação cuidadosa, descobri que toda a massa do pulmão resume-se a um agregado de membranas muito finas... (levissimis et tenuissimis membranis)* (MALPIGHI *apud* WEST, 2003). Posteriormente, o físico Francês Albert Policard (1929) descreveu que *o endotélio dos capilares pulmonares ficava diretamente exposto ao gás alveolar*<sup>(1)</sup>.

Os detalhes histológicos da barreira alvéolo-capilar permaneceram inacessíveis até o advento da microscopia eletrônica, até que Frank Low (LOW *apud* WEST, 2003), em 1952, realizou a primeira análise por micrografia eletrônica. Seu estudo demonstrou que o lado mais tênue da barreira consistia de uma camada única de epitélio alveolar, endotélio capilar e a intervenção de uma matriz extracelular, a qual contém as membranas basais das duas camadas celulares<sup>(1)</sup>.

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

As membranas basais do epitélio alveolar e do endotélio permanecem em contato apenas em algumas áreas da interface alvéolo-capilar, formando uma área de secção transversa de cerca de 5  $\mu\text{m}$ <sup>(36)</sup>.

A integridade dessa barreira que separa o ar alveolar do sangue do capilar pulmonar é de fundamental importância na manutenção da homeostase pulmonar<sup>(36)</sup>. A barreira alvéolo-capilar apresenta algumas particularidades, pois, além de prover uma grande área de superfície (50-100  $\text{m}^2$ ), é uma estrutura extremamente fina (cerca de 2  $\mu\text{m}$  de espessura), devendo ainda prover grande

resistência às tensões aplicadas constantemente à sua superfície, como durante o exercício intenso que produz elevadas pressões de capilar pulmonar e também em situações de hiperinsuflação pulmonar quando a parede alveolar sofre tensão longitudinal.

Há evidências de que, durante o exercício intenso, atletas de elite apresentam alterações na integridade da BGS. Hopkins *et al.* (1997) demonstraram que o lavado broncoalveolar ao final do exercício em ciclistas quando comparado ao de voluntários sedentários apresentava altas concentrações de hemácias, proteína total, albumina e leucotrieno B<sub>4</sub><sup>(37)</sup>.

A superfície pulmonar permite uma difusão rápida e bidirecional de moléculas de gases através da interface alvéolo-capilar. Essa interface é fina o bastante para permitir uma rápida difusão gasosa, mas, pelo fato de ser uma membrana semipermeável, o balanço das forças osmóticas e hidrostáticas evita a passagem de água livre e de certos solutos do sangue e do espaço intersticial para o interior dos alvéolos<sup>(38)</sup>.

Em 1987, Cooper *et al.* descreveram, em seus estudos, a diferença de permeabilidade entre o endotélio vascular e o epitélio alveolar, sendo este último menos permeável para líquidos e solutos, levando a uma maior proteção contra invasões líquidas no espaço aéreo<sup>(19)</sup>.

A lesão epitelial alveolar, característica fisiopatológica da Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA), contribui para a formação de edema pulmonar pela passagem de fluido intersticial e proteína para dentro do espaço aéreo o que irá resultar em dano da BGS<sup>(8)</sup>.

O epitélio pulmonar é cerca de 10 vezes mais restritivo ao deslocamento de solutos que a membrana endotelial<sup>(2, 5, 10)</sup>. Atribui-se tal diferença aos diferentes tipos de junções intercelulares existentes nessas duas superfícies<sup>(38)</sup> e ao raio dos poros existentes no epitélio que é cerca de 0,6-1,0 nm, enquanto o endotélio apresenta poros de raio de 4,0-5,8 nm<sup>(24)</sup>.

Normalmente existe um espaço entre as células epiteliais de cerca de 2 a 6 nm de largura. As paredes dessas células são unidas em alguns locais por três categorias funcionais de junções interepiteliais: junções estreitas (*tight*), de aderência e de comunicação<sup>(39)</sup>. As junções estreitas são relativamente impermeáveis, mas também estão presentes no endotélio capilar.

Inoue *et al.* (1976)<sup>(40)</sup> demonstraram que as células epiteliais são unidas por vários feixes, enquanto as células endoteliais apresentam apenas um ou dois feixes descontínuos em vários pontos do seu trajeto. Essas junções são chamadas de poros e esses autores demonstraram que traçadores de alto peso molecular (peso molecular de 40.000 Dalton e raio de 3 nm) se difundiam do endotélio para o espaço intersticial, porém não se difundiam através das junções epiteliais, o que permitiu concluir que quanto maior o número de feixes entre as células maior sua seletividade à passagem de solutos. A membrana epitelial é semipermeável e, em alguns casos, a permeabilidade a determinados solutos pode ser zero, o que implica que o tamanho do poro da membrana é pequeno demais para permitir a passagem de certas moléculas. Devido a seu caráter semipermeável, a membrana epitelial permite uma passagem lenta a certos solutos, de modo que a pressão osmótica real da membrana ( $\pi$ ) seja menor que a ideal ( $\pi^1$ ). A razão  $\pi/\pi^1$  é denominada coeficiente de reflexão ( $\sigma$ ), e esse se torna diretamente proporcional ao peso molecular do soluto a ser utilizado.

A partir de estudos em modelo animal, foi observado que, em situações de elevada pressão transmural, ocorrem descontinuidades ou microlesões nas camadas endoteliais e epiteliais sem, entretanto, haver alteração da membrana basal que os reveste<sup>(41)</sup>. Análise por microscopia eletrônica demonstrou que a principal estrutura responsável por conferir resistência às tensões sofridas pela barreira alvéolo-capilar é o colágeno tipo IV da membrana basal que reveste as membranas epitelial e endotelial<sup>(41)</sup>.

Especula-se que as microlesões ou descontinuidades ocorram ao nível das junções intercelulares. Entretanto, Costello *et al.* (1992) constataram que, no epitélio alveolar, as quebras ocorrem dentro das células epiteliais e, em raras situações, nas junções intercelulares. Isso sugere que as junções apresentam considerável resistência, o que é compatível com a organização das células alveolares tipo I<sup>(42)</sup>.

### 2.3 PROPRIEDADES DO <sup>99m</sup>Tc-DTPA

O princípio do método da avaliação da permeabilidade do epitélio pulmonar com o composto <sup>99m</sup>Tc-DTPA em forma de aerossol é baseado na assertiva de que solutos hidrofílicos de baixo peso molecular depositados nos pulmões através da

inalação irão se difundir passivamente através do epitélio alveolar e endotélio capilar, presumivelmente através das junções intercelulares, sendo então removidos pelo fluxo sanguíneo<sup>(5)</sup>. Quando depositado sobre o epitélio pulmonar, esse complexo se difunde do compartimento alveolar para o vascular, equilibrando-se rapidamente com o fluido extracelular corporal total, sendo simultaneamente filtrado pelos rins. Apenas cerca de 1% a 2% da quantidade total do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA inalado realmente sofre depuração pelos vasos linfáticos pulmonares<sup>(10)</sup>. A fração do aerossol de  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA depurada pelos linfáticos aumenta em situações de perda da integridade do epitélio alveolar. Algumas lesões pulmonares podem tornar essas junções mais amplas, resultando na aceleração da depuração do soluto marcado radiativamente<sup>(10)</sup>.

Algumas características do radioaerossol  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA como molécula traçadora fornecem evidências de que sua taxa de depuração pulmonar se constitui em um índice seguro da permeabilidade epitelial pulmonar<sup>(2, 6, 43)</sup>: (a) trata-se de uma molécula polar com baixa solubilidade lipídica, de forma que sua difusão é limitada aos poros intercelulares; (b) possui peso molecular de 492 Daltons, com um raio de cerca de 0,6 nm, similar aos poros das junções intercelulares o que permite seu fluxo transepitelial pulmonar; (c) não há nenhum sistema de transporte ativo que interfira no transporte do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA; (d) o  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA não parece ser metabolizado e a estabilidade da ligação do tecnécio ao DTPA pode ser facilmente acessada *in vitro* através de análise cromatográfica.

#### 2.4 FATORES TÉCNICOS QUE ALTERAM A DEPURAÇÃO PULMONAR DO AEROSSOL $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA

Sabe-se que fatores que aumentam a permeabilidade do epitélio pulmonar também produzem aumento da taxa de depuração do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA dos pulmões. Entretanto, deve-se atentar para as variáveis capazes de alterar a medida da taxa de depuração desse composto, tais como: (a) o tempo entre a inalação do aerossol de  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA e o registro da radioatividade emitida – longo tempo de inalação do aerossol pode mascarar um eventual aumento da depuração do aerossol; (b) o tempo de aquisição das imagens: um longo tempo de registro pode produzir artefatos a partir da caixa torácica e vasculatura pulmonar; (c) massa média

aerodinâmica: o aerossol deve ser submicrômico para que ocorra deposição na periferia dos pulmões; e (d) o sítio de deposição das partículas.

Para evitar a interferência desses fatores no resultado final é necessária a padronização das rotinas dessa técnica diagnóstica<sup>(44)</sup>. Para adequação da técnica, alguns autores sugerem que o exame cintigráfico para obtenção da taxa de depuração do aerossol de <sup>99m</sup>Tc-DTPA seja realizado com o indivíduo respirando com ritmo e padrão respiratório regulares, com tempo de nebulização do composto de 2 a 3 minutos e duração de obtenção das imagens de 30 minutos<sup>(10)</sup>.

- **Sítio de Deposição**

Atualmente, o termo “permeabilidade do epitélio pulmonar” é o termo mais empregue ao se referir ao estudo de obtenção de imagens a partir da inalação de traçadores radiomarcados. O termo “permeabilidade alvéolo-epitelial” deixou de ser utilizado após a constatação de que a permeabilidade não é exclusivamente alveolar. Há evidências de que o aerossol de <sup>99m</sup>Tc-DTPA também se difunde pelo epitélio brônquico ainda que com uma taxa de depuração significativamente mais lenta que o epitélio alveolar<sup>(45)</sup>.

Os principais determinantes da deposição regional dos aerossóis são o tamanho da partícula, a frequência e a profundidade da respiração e a ventilação regional. Chamberlain *et al.* (1983) demonstraram que, em adultos, cerca de 80% de partículas submicrômicas do aerossol de <sup>99m</sup>Tc-S-coloidal ainda permaneciam nos pulmões após 24 horas da inalação, sugerindo que as partículas inaladas foram depositadas em vias aéreas periféricas onde inexistente o sistema de transporte mucociliar. Assim, admite-se que partículas submicrômicas do <sup>99m</sup>Tc-DTPA possibilitem a avaliação da depuração de pequenas vias aéreas e alvéolos<sup>(46)</sup>.

Segundo Ramanathan *et al.* (1990), o local de deposição do aerossol e o tamanho de suas partículas são de suma importância na interpretação de mudanças na taxa de depuração. Acredita-se que partículas maiores que 3 µm tendem a instalar-se em vias aéreas de grande diâmetro e partículas menores que 0,5 µm se alojem em vias aéreas de pequeno diâmetro ou sejam exaladas, presumindo-se que partículas de tamanho intermediário depositem-se em ambos os compartimentos<sup>(47)</sup>.

A maioria dos estudos com  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA tem usado aerossóis com um tamanho de partícula na extensão de 0,5 a 2  $\mu\text{m}$ , havendo maior deposição nos bronquíolos respiratórios e alvéolos. Isso minimiza os efeitos da depuração ciliar, embora seja inevitável que alguns se depositem nas vias aéreas de condução<sup>(2)</sup>. O aerossol de  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA, com um diâmetro mediano de 1,8  $\mu\text{m}$ , sugere que as partículas inaladas depositam-se primeiramente em pequenas vias aéreas e alvéolos<sup>(47)</sup>.

Entretanto, mesmo com o uso de partículas submicrômicas, a frequência e profundidade da respiração podem alterar o sítio de deposição dos aerossóis. Segundo Chamberlain *et al.* (1983), a inalação com frequência respiratória elevada pode causar impactação do composto em zonas de bifurcação das vias aéreas de grande diâmetro, produzindo uma deposição central do soluto inalado. Recomenda-se então a padronização do método de administração do radioaerossol, utilizando-se ritmo e frequência respiratória normal em repouso<sup>(46)</sup>.

#### • **Peso Molecular do Solute**

O peso molecular, bem como sua configuração, são aspectos determinantes no fluxo transepitelial. A passagem do aerossol de  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA ocorre inteiramente por difusão, de modo que a taxa de difusão torna-se inversamente proporcional à raiz quadrada do peso molecular da partícula aerossolizada. O traçador  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA possui características favoráveis ao estudo da permeabilidade epitelial como: (a) baixa solubilidade lipídica, pois sua difusão limita-se aos poros aquosos<sup>(48)</sup>; (b) peso molecular de 490 Dalton e raio de 0,6 nm, que é similar ao tamanho dos poros das células epiteliais; (c) uma massa média aerodinâmica de 0,5 a 2  $\mu\text{m}$ , o que maximiza sua deposição em bronquíolos respiratórios e alvéolos<sup>(2)</sup>; e (d) estabilidade da ligação do tecnécio ao DTPA, podendo essa ser acessada por cromatografia.

Há dados que sugerem haver dissociação do composto *in vivo*, pois o tecnécio livre impregna alguns tecidos corporais principalmente a tireóide<sup>(6, 10)</sup>, permitindo a detecção por cintigrafia torácica. Ao utilizar o composto  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA sob forma de aerossol é importante assegurar a ligação do  $^{99m}\text{Tc}$ -O<sub>4</sub> ao DTPA. Segundo Coates, a dissociação do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA se eleva com o aumento da temperatura ambiente. Após quatro horas em temperatura ambiente, cerca de 5% do  $^{99m}\text{TcO}_4$  permanece livre e a 37° C essa perda pode atingir os 10%<sup>(49)</sup>. O uso de



nebulizadores ultrassônicos também pode produzir a quebra química desse composto. Entretanto, o uso de nebulizadores à jato não produz tal efeito<sup>(50)</sup>. Torna-se importante, então, estabelecer um controle de qualidade para o uso do <sup>99m</sup>Tc-DTPA. O composto deve ser utilizado imediatamente após o seu preparo, devendo ser verificada, através de análise por cromatografia, a ligação do <sup>99m</sup>Tc-O<sub>4</sub> ao DTPA, que deve ser superior a 98%.

## 2.5 FORMAS DE EXPRESSAR A TAXA DE DEPURAÇÃO DO RADIOAEROSSOL <sup>99m</sup>Tc-DTPA

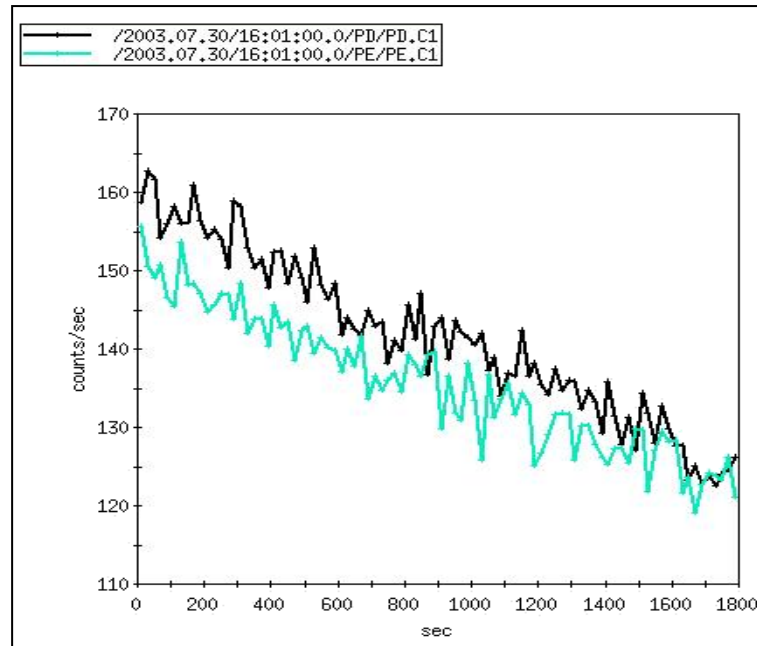
A depuração pulmonar desses solutos pode ser expressa por uma função monoexponencial caracterizada por uma constante de transferência (K) ou pelo tempo de meia-vida do soluto na sua passagem do espaço alveolar para o capilar pulmonar. A constante de transferência K geralmente é referida em porcentagem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

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

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

Em indivíduos normais, o decaimento da curva de depuração pulmonar é lento e monofásico. Entretanto, em neonatos com doença da membrana hialina foi obtida uma curva multiexponencial<sup>(32)</sup>, sendo o mesmo padrão obtido em indivíduos com síndrome da angústia respiratória aguda (SARA)<sup>(51, 52, 53)</sup>.

Em estudo brasileiro, os valores para indivíduos normais não-fumantes são: K de 0,67 %.min<sup>-1</sup> (T<sub>1/2</sub> de 103 min)<sup>(54)</sup> e 1,2 %.min<sup>-1</sup> (T<sub>1/2</sub> de 58 min)<sup>(55)</sup>. As duas curvas tempo-atividade resultantes (pulmão direito e pulmão esquerdo) estão apresentadas na Figura 2. A inclinação negativa de cada uma delas é definida, respectivamente, como taxa de depuração do pulmão esquerdo e pulmão direito.



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

## 2.6 APLICAÇÃO CLÍNICA DA TAXA DE DEPURAÇÃO PULMONAR DO $^{99m}\text{Tc-DTPA}$

Os relatos iniciais de que a taxa de depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  estaria aumentada em pacientes com doença pulmonar crônica surgiram na literatura em 1977<sup>(10)</sup>. Estudos subsequentes confirmaram estes achados na fibrose pulmonar<sup>(6, 31)</sup> e desde então, diversos autores têm determinado a taxa de depuração pulmonar do aerossol de  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  em várias patologias, verificando aumento significativo da permeabilidade, através do aumento da taxa de depuração do composto DTPA, na síndrome da membrana hialina<sup>(32)</sup>, na síndrome da angústia respiratória aguda (SARA)<sup>(51, 52, 53)</sup>, na sarcoidose<sup>(33)</sup>, na silicose<sup>(55)</sup>, no lúpus eritematoso sistêmico<sup>(9)</sup>, na artrite reumatóide<sup>(56)</sup> e em pacientes hemofílicos soropositivos<sup>(57)</sup>.

Yates *et al.* (1996)<sup>(58)</sup> estudaram 20 voluntários normais expostos a tabagismo passivo e encontraram que a taxa de depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA encontrase alterada após 24 horas de exposição. Aydin *et al.* (2004)<sup>(59)</sup> compararam a taxa de depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA de 11 voluntários expostos a tabagismo passivo com a de 14 voluntários usuários de narguilé, e observaram um maior aumento da permeabilidade pulmonar nos voluntários do último grupo.

Azambuja *et al.* (2005)<sup>(60)</sup> avaliaram o dano à membrana epitelial pulmonar em pacientes tratados com regimes contendo bleomicina. Foram estudados 12 pacientes não-tabagistas, sem quimioterapia prévia, sem sinais radiológicos ou achados clínicos de doença pulmonar na qual foi utilizada a taxa de depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA como índice da permeabilidade epitelial pulmonar. Os autores concluíram que doses cumulativas de bleomicina estão relacionadas com a alteração da permeabilidade epitelial pulmonar.

Quando o epitélio pulmonar encontra-se lesado, pode ocorrer alteração da permeabilidade da barreira alvéolo-capilar aos gases respiratórios e aumento da difusibilidade das partículas em suspensão – ocorrendo um aumento da taxa de depuração pulmonar do soluto radiomarcado<sup>(36)</sup>.

Em 1995, Dalcin *et al.* avaliaram a permeabilidade epitelial pulmonar no lúpus eritematoso sistêmico (LES) através da taxa de depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA em 27 pacientes, correlacionando os achados com a atividade da doença, alterações radiológicas do tórax, testes de função pulmonar e indicadores de atividade inflamatória. Os resultados desse estudo sugeriram aumento na taxa de depuração do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA apenas nos pacientes com LES em atividade<sup>(9, 34)</sup>.

Okudan *et al.* (2005)<sup>(56)</sup> pesquisaram a permeabilidade epitelial pulmonar, através da taxa de depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA, em 26 pacientes com trauma torácico e observaram que após o trauma esses pacientes apresentavam aumento da permeabilidade epitelial pulmonar. Os pesquisadores concluíram que este aumento pode estar associado à manifestação precoce da doença pulmonar o que demonstra a importância de medidas terapêuticas eficientes na fase precoce após o trauma.

Morrison *et al.* (2006) investigaram os possíveis mecanismos de injúria epitelial em 15 indivíduos saudáveis não-tabagistas expostos a altas concentrações de ozônio. Os autores observaram que a exposição ao ozônio não aumentou a permeabilidade epitelial pulmonar (expressa pela taxa de depuração do  $^{99m}\text{Tc}$ -

DTPA), mas estava associada com um influxo de neutrófilos para o espaço aéreo, sem evidências de aumento do estresse oxidativo<sup>(61)</sup>.

Chou *et al.* (2006) avaliaram a permeabilidade epitelial pulmonar, através da taxa de depuração do <sup>99m</sup>Tc-DTPA, em 14 pacientes com DPOC com o propósito de testar este método como forma de avaliação precoce da resposta ao corticóide inalatório. Os autores observaram que ao final do terceiro mês de tratamento houve aumento da permeabilidade epitelial pulmonar em 6 pacientes o que sugere que o exame de cintigrafia pulmonar pode ser considerado um sensível marcador para predição de resposta em pacientes que fazem uso de modo contínuo de corticóide inalatório<sup>(62)</sup>.

A taxa de depuração do <sup>99m</sup>Tc-DTPA foi avaliada por Gültekin *et al.* (2005) em 22 pacientes com diagnóstico de tireotoxicose e observaram que não houve diferença estatística significativa quando comparada ao grupo controle ( $77,9 \pm 25,9$  min vs.  $79,4 \pm 22,3$  min;  $p > 0,05$ )<sup>(63)</sup>.

As razões para o aumento na taxa de depuração pulmonar nas pneumopatias ainda não estão completamente estabelecidas. Nas doenças intersticiais pode estar relacionada à substituição dos pneumócitos tipo I por pneumócitos imaturos tipo II. Nesse caso a imaturidade das junções entre essas células, assim como o seu aumento em número, poderia ocasionar o aumento da permeabilidade epitelial. Segundo Jones *et al.* (1982), em doenças inflamatórias como na síndrome da angústia respiratória aguda ocorre um considerável aumento na taxa de depuração do <sup>99m</sup>Tc-DTPA, provavelmente devido à depleção de surfactante pulmonar<sup>(64)</sup>. Nesse caso, a difusão através da barreira alvéolo-capilar dependeria da camada líquida que reveste a parede interna dos alvéolos. Em processos inflamatórios, as grandes forças mecânicas que agem sobre a parede alveolar diante da depleção do surfactante poderiam ser responsáveis pelo aumento da permeabilidade a solutos<sup>(65)</sup>.

## 2.7 PRESSÃO POSITIVA AO FINAL DA EXPIRAÇÃO (PEEP)

A pressão positiva na expiração associada ao ventilador mecânico foi primeiramente utilizada em 1959 por Frumin *et al.*, em pacientes no pós-operatório imediato, demonstrando uma melhora da oxigenação<sup>(66)</sup>. A utilização da PEEP

(*Positive and Expiratory Pressure*), termo utilizado para referir a pressão positiva ao final da expiração, é considerada parte fundamental da ventilação mecânica na SARA. Ashbaugh *et al.*, em 1967, fizeram a primeira descrição dos efeitos da PEEP, em um grupo de pacientes que apresentavam SARA, apresentando reversão de focos de atelectasia e melhora da complacência do sistema respiratório e segundo o autor, a principal razão para tais efeitos seria o aumento da capacidade residual funcional (CRF) e o recrutamento de unidades alveolares previamente colapsadas<sup>(67)</sup>.

A PEEP promove uma melhora na oxigenação e permite a ventilação com uma baixa concentração inspirada de O<sub>2</sub> (FiO<sub>2</sub>) em pulmões com SARA, pois previne o colapso alveolar, não deixando que os alvéolos colabem no final da expiração<sup>(68, 69)</sup>.

Vieira *et al.* (1999) realizaram estudo com o objetivo de avaliar, através de tomografia computadorizada, a morfologia pulmonar em pacientes com lesão pulmonar aguda de acordo com a presença ou ausência de ponto de inflexão inferior (Pinf) nas curvas pressão-volume e comparar os efeitos da PEEP. Os autores constataram que a avaliação das curvas pressão-volume em portadores de lesão pulmonar aguda permitiu dividi-los em dois grupos, de acordo com a presença ou ausência de ponto de inflexão inferior<sup>(70)</sup>. Esta divisão associou-se com diferenças na morfologia pulmonar e nas respostas à aplicação de PEEP em termos de recrutamento alveolar e hiperdistensão. Em pacientes com Pinf, níveis crescentes de PEEP resultaram em recrutamento alveolar adicional sem hiperdistensão. Em pacientes sem Pinf, a aplicação de PEEP, além de causar recrutamento, acarretou também em hiperdistensão alveolar, que aumentou com a aplicação de níveis crescentes de PEEP.

Richard *et al.* (2003) avaliaram o efeito da utilização de baixos volumes correntes associados a altos níveis pressóricos de PEEP (15 e 30 cmH<sub>2</sub>O) na ventilação de 15 pacientes com lesão pulmonar aguda. Os investigadores demonstraram a aplicação de altos níveis de PEEP aumentou o recrutamento alveolar ocasionando o incremento da PaO<sub>2</sub><sup>(71)</sup>.

Os resultados deste estudo vão ao encontro do recente estudo experimental conduzido por Halter *et al.* (2007). Num modelo de lesão pulmonar aguda induzida em porcos, estes autores demonstraram que a aplicação de 20 cmH<sub>2</sub>O de PEEP quando comparada a baixos valores de volume corrente (5 cmH<sub>2</sub>O) proporcionaram

maior estabilidade alveolar, aumento da oxigenação e redução da injúria pulmonar<sup>(72)</sup>.

Esta melhora da oxigenação é devida ao aumento da capacidade residual funcional (CRF), provavelmente por prevenir o fechamento das vias aéreas e recrutar previamente alvéolos não ventilados. A CRF aumenta devido a três efeitos, que são: distensão das vias aéreas e alvéolos; prevenção de colapso alveolar durante a expiração; e recrutamento de alvéolos colapsados, preservando a integridade alveolar durante todo o ciclo respiratório<sup>(69)</sup>.

Em certos pacientes com SARA, a PEEP produz melhora na troca gasosa, porém em outros pacientes, a PEEP pode produzir mudanças equivocadas e prejudiciais, frequentemente combinada com reduções do débito cardíaco, assim como o aumento da pressão abdominal e à predisposição ao barotrauma. No que diz respeito à distribuição da relação ventilação-perfusão durante a ventilação mecânica tem sido demonstrado que a aplicação da PEEP é acompanhada de redução do fluxo sanguíneo em regiões insuficientemente ventiladas dos pulmões. Porém, essa aplicação pode abolir regiões de *shunt*, redistribuindo o fluxo sanguíneo de regiões com alto *shunt* para regiões com a relação ventilação/perfusão muito baixa. Assim, a PEEP diminui o número de unidades com *shunt*, aumentando o número de unidades adequadamente ventiladas e perfundidas. Seu efeito também poderá fazer com que diminua um possível edema pulmonar, que pode estar ocorrendo devido ao aumento da permeabilidade pulmonar, através da translocação do excesso de líquido das vias aéreas e alvéolos para o espaço intersticial perivascular<sup>(68, 69)</sup>.

Grasso *et al.* (2005) compararam o uso de PEEP baixa (em torno de 9 cmH<sub>2</sub>O) e PEEP alta (ao redor de 16 cmH<sub>2</sub>O) em 19 pacientes com SARA ventilados com Vt baixo (6 ml/Kg). Em nove pacientes submetidos à PEEP elevada, ocorreu um recrutamento alveolar significativo e melhora na relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. No entanto, em 10 pacientes submetidos à PEEP baixa, o recrutamento alveolar foi mínimo e a oxigenação não obteve melhora<sup>(73)</sup>. Em conclusão, o protocolo proposto pelo *ARDS Network* não possui uma base fisiológica sólida, frequentemente falha em induzir recrutamento alveolar e pode aumentar o risco de hiperinsuflação alveolar.

## 2.8 PRESSÃO POSITIVA EXPIRATÓRIA (EPAP): CONCEITO E UTILIZAÇÃO

A técnica da pressão positiva expiratória consiste em produzir uma pressão positiva no final da expiração (PEEP) em pacientes sob respiração espontânea. No entanto, para a técnica ser realizada, é necessária uma máscara facial com uma válvula unidirecional onde é acoplado um resistor gerador de PEEP que pode ser regulado para oferecer de 5 a 20 cmH<sub>2</sub>O. O mais utilizado é o resistor de limiar pressórico, sendo o mais prático e mais comum o resistor tipo *spring loaded*, que consiste em um diafragma disposto no orifício expiratório que impõem uma resistência ao fluxo expiratório por um sistema de molas.



**Fig. 3** - Sistema EPAP (RHDSON Vital Signs<sup>®</sup>, New Jersey, EUA).

A aplicação da pressão positiva na expiração em respiração espontânea foi primeiramente descrita por Wilson *et al.* em 1981 na asma induzida pelo exercício. Esses autores utilizaram resistência expiratória de 10 cmH<sub>2</sub>O em duas condições diferentes: durante 6 minutos de exercício e 20 minutos após o término dos mesmos. Os resultados foram comparados com a situação controle, ou seja, respiração normal sem resistência expiratória. Esse estudo demonstrou que a resistência expiratória durante ou após o exercício aumentou significativamente o PFE (pico de fluxo expiratório), o VEF<sub>1</sub> (volume expiratório forçado no 1<sup>o</sup> segundo) e o fluxo expiratório máximo quando comparados com a situação controle<sup>(74)</sup>.

A partir de 1984 esta modalidade de tratamento tornou-se difundida, quando Falk *et al.* (1984) utilizaram este recurso no tratamento de pacientes portadores de mucoviscidose. Estes autores denominaram esta modalidade de tratamento de PEP-*mask* (*positive expiratory pressure*) conhecida também como EPAP<sup>(75)</sup>.

Mais tarde, a influência da PEP aplicada durante a inalação de B<sub>2</sub>-agonista no tratamento da bronquite crônica foi investigada por Christensen *et al.* (1991) utilizando PEP independente e em combinação com B<sub>2</sub>-agonista e depois comparados com a inalação de B<sub>2</sub>-agonista isoladamente<sup>(76)</sup>. As três formas de tratamento melhoraram significativamente o PFE, mas a maior broncodilatação ocorreu com a PEP combinada com o B<sub>2</sub>-agonista. Estes resultados indicam que a PEP independente dilata as vias aéreas através da pressão aumentada nas mesmas.

A PEP terapia (Pressão Expiratória Positiva) recebeu uma atenção especial nos últimos dez anos, especialmente no tratamento de pacientes com fibrose cística. De acordo com McCool *et al.* (2006), a recomendação para a utilização desta terapia apresenta-se com grau de evidência B, com benefício na remoção de secreções pulmonares<sup>(77)</sup>.

Pacientes com limitação ao fluxo aéreo apresentam maior predisposição para o colapso das vias aéreas e durante a utilização da PEP, gradientes de pressão movem-se das regiões periféricas para as mais centrais<sup>(78, 79)</sup>. Desta forma, acredita-se que a distribuição da ventilação, e a conseqüente distribuição das partículas inaladas, seja melhorada<sup>(80)</sup>.

A maioria dos estudos clínicos da terapia com EPAP envolvem pacientes com fibrose cística<sup>(12, 13, 14, 81, 82, 83)</sup>, entretanto atualmente sua utilização na DPOC<sup>(18)</sup>, em pacientes com HIV<sup>(84)</sup> e na prevenção da atelectasia no pós-operatório de cirurgia cardíaca<sup>(15, 16, 17)</sup> e cirurgia abdominal alta<sup>(85)</sup> também está sendo investigada.

Mcllwaine *et al.* (2001) estudaram os efeitos a longo prazo (1 ano) da utilização da PEP comparados ao *flutter* sobre a função pulmonar de 40 crianças com fibrose cística. Os autores demonstraram que os pacientes alocados no grupo PEP apresentaram melhora na função pulmonar, diminuição de internações hospitalares e menor utilização de antibióticos<sup>(86)</sup>.

Em 2007, Haeffner *et al.* realizaram o primeiro ensaio clínico que avaliou de forma isolada o benefício do uso acoplado de um inspirômetro de incentivo (II) com EPAP em 34 pacientes que foram submetidos à cirurgia de revascularização do



miocárdio (CRM). Os pesquisadores avaliaram a função pulmonar, força muscular respiratória e a capacidade funcional em dois momentos: alta hospitalar e 30 dias após o evento cirúrgico. Este estudo demonstrou que a realização do protocolo (II+EPAP) minimizou as perdas da função pulmonar, melhorou a capacidade funcional e diminuiu a incidência de complicações pulmonares no pós-operatório o que proporcionou uma melhor e mais eficiente recuperação desses pacientes<sup>(15)</sup>.

A redução na incidência de atelectasias também foi demonstrada através do estudo de Westerdahl *et al.* (2005). Estes autores objetivaram avaliar a eficácia de exercícios de inspiração profunda, através da PEP por meio de selo d'água, na prevenção de complicações pulmonares no pós-operatório de cirurgia cardíaca. Foi demonstrado que no quarto dia do pós-operatório, o grupo intervenção apresentou uma melhora da função pulmonar e menores áreas de atelectasias quando comparado ao grupo controle ( $p < 0,05$ )<sup>(16)</sup>.

Su *et al.* (2007) avaliaram após 4 semanas de tratamento os efeitos da aplicação da PEP associada a técnicas de expiração forçada (TEF) na função pulmonar, tolerância ao exercício e na dificuldade de expectoração em 32 pacientes com DPOC. Os autores também investigaram a relação entre função pulmonar e oxigenação durante o exercício após a intervenção. Os pesquisadores observaram que a aplicação da PEP associada a TEF foi mais efetiva do que somente TEF no aumento dos valores de DLCO, na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos e na redução na dificuldade de expectoração<sup>(18)</sup>.

O recurso terapêutico EPAP é considerado um método de simples utilização e de baixo custo. Além da possibilidade de ser realizado sem supervisão direta<sup>(77)</sup>, pode-se elencar suas principais vantagens semelhantes à modalidade de ventilação não-invasiva (VNI) denominada CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*): preservação da fala, da deglutição, da tosse e da lesão de cordas vocais. A presença de distensão gástrica e o vazamento devem ser avaliados assim como devem ser evitados ajustes desconfortáveis da máscara<sup>(87)</sup>.

Para o sucesso da técnica há a necessidade de indivíduos cooperativos. A distensão gástrica ocorre raramente (menos de 2%) em pacientes tratados com VNI com suporte pressórico menor que 25 cmH<sub>2</sub>O. Geralmente não há aerofagia quando são aplicadas pressões menores que 25 cmH<sub>2</sub>O, já que em indivíduos normais a pressão de repouso do esfíncter esofágico superior é de  $33 \pm 12$  cmH<sub>2</sub>O<sup>(88)</sup>.

Conseqüentemente, pressões na via aérea em torno de 25 cmH<sub>2</sub>O podem ser aplicadas com segurança.

Fatores limitantes ao uso da EPAP incluem: dificuldade do paciente de se adaptar a máscara facial ou nasal, instabilidade hemodinâmica, pressão intracraniana acima de 20 cmH<sub>2</sub>O, pneumotórax não drenado, lesões faciais, hemoptise, epistaxe, sinusite aguda, náuseas e vômitos<sup>(89)</sup>.

## 2.8.1 Efeitos fisiológicos da aplicação da pressão positiva

### 2.8.1.1 Efeitos hemodinâmicos

No intuito de demonstrar os efeitos de diferentes níveis de EPAP (5 cmH<sub>2</sub>O, 10 cmH<sub>2</sub>O e 15 cmH<sub>2</sub>O), aplicados sob forma de ventilação não invasiva, na pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e na frequência cardíaca (FC), Barros *et al.* (2007) realizaram um recente estudo em 14 pacientes com diagnóstico de edema pulmonar cardiogênico. Os resultados evidenciaram que não foi observada diferença estatística significativa nas variáveis hemodinâmicas da amostra<sup>(90)</sup>.

Toth *et al.* (2007) estudaram as alterações hemodinâmicas da pressão positiva expiratória nas vias aéreas em 18 pacientes com SARA. De acordo com os resultados deste estudo, a aplicação da PEEP, objetivando recrutamento alveolar, ocasionou redução significativa ( $p < 0,05$ ) no índice cardíaco (IC) e no volume sanguíneo intratorácico (ITBV), entretanto não houve alteração nos valores da pressão venosa central (PVC) e frequência cardíaca (FC) dos pacientes da amostra<sup>(91)</sup>.

Sant'Anna *et al.* (2006) analisaram as respostas cardiovasculares agudas da PEEP com 08 e 15 cmH<sub>2</sub>O na modalidade EPAP e o impacto no duplo-produto (DP) de indivíduos adultos jovens. Os autores concluíram que a FC, PA, Borg e DP não apresentaram relevância estatística ( $p > 0,05$ ) tanto para PEEP de 8 como para 15 cmH<sub>2</sub>O<sup>(92)</sup>.

### 2.8.1.2 Efeitos respiratórios

A aplicação da pressão positiva expiratória (5 e 10 cmH<sub>2</sub>O) nas vias aéreas produziu aumento da saturação de oxigênio (SaO<sub>2</sub>), da pressão parcial de oxigênio (PaO<sub>2</sub>), do volume corrente (Vt) e redução da frequência respiratória (FR) em montanhistas com edema pulmonar de grande altitude. Os autores relataram a hipótese de que a EPAP pode ocasionar aumento na relação ventilação/perfusão através da reversão de microatelectasias<sup>(93)</sup>.

A eficácia potencial da técnica da EPAP baseia-se no argumento teórico da diminuição relativa da resistência ao fluxo nos circuitos da ventilação colateral, quando a resistência das vias aéreas principais está aumentada. Com efeito, nas condições fisiológicas habituais, a resistência ao fluxo é mais elevada nos canais laterais. Por outro lado, em condições patológicas de um aumento da resistência nos brônquios de pequeno calibre obstruídos ou estreitados por excesso de muco, a rede colateral torna-se relativamente menos resistiva<sup>(94)</sup>.

Segundo Hsu *et al.* (2005), em pacientes pediátricos portadores de anemia falciforme, a utilização da pressão positiva expiratória, através do mecanismo de retardo expiratório, contribui para a prevenção do colapso da via aérea, permitindo a redução de atelectasias possivelmente através da maior entrada de ar pelos canais colaterais dos alvéolos<sup>(95)</sup>.

Corroborando com o explanado anteriormente, de acordo com Andersen *et al.* (1979) a aplicação da PEP nas vias aéreas proporciona o recrutamento de alvéolos colapsados por meio da pressão positiva gerada no final da expiração e da ventilação colateral através dos poros de Kohn e canais de Lambert. De acordo com os autores, esta pressão gerada também promove o aumento da eficácia da técnica de expiração forçada desencadeando com maior eficácia o deslocamento de secreções. Por este motivo, o uso da PEP auxilia na redução do mecanismo de hiperinsuflação pulmonar em pacientes com DPOC<sup>(96)</sup>.

De acordo com Quan *et al.* (1981), a EPAP é frequentemente utilizada com o objetivo de aumentar a oxigenação arterial e prevenir atelectasias em pacientes sob ventilação espontânea conectados a tubo t. Ao comparar o efeito da EPAP no período de extubação sobre a CRF e PaO<sub>2</sub>, os autores constaram que a CRF e a oxigenação arterial foi maior nos pacientes submetidos a EPAP no nível de 5 cmH<sub>2</sub>O ( $p \leq 0,05$ )<sup>(97)</sup>.

Borghesi-Silva *et al.* (2005) realizaram estudo com o objetivo de avaliar os efeitos do uso da EPAP associada à intervenção fisioterápica na fase I da reabilitação cardiovascular sobre o comportamento da função pulmonar e da força muscular inspiratória em pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca. Os autores concluíram que a associação da pressão positiva com intervenção fisioterápica foi mais eficiente em minimizar as alterações ocasionadas pelo ato cirúrgico do que quando a fisioterapia foi realizada de forma isolada<sup>(17)</sup>.

Mahadevia *et al.* (1983) investigaram a eficácia da aplicação de 10 cmH<sub>2</sub>O de EPAP na prevenção de distúrbios respiratórios relacionados ao sono em 9 pacientes com síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS). Os autores constataram que a EPAP reduziu significativamente a duração dos episódios de apnéia ( $p < 0,001$ ), aumentando significativamente a SaO<sub>2</sub> ( $p < 0,01$ ) em todos os pacientes da amostra. Os resultados demonstraram que através da EPAP houve melhora na qualidade do sono nos pacientes com SAOS<sup>(98)</sup>.

Muitos autores têm realizado estudos com a finalidade de comparar a efetividade da EPAP com uma outra forma de aplicação de pressão positiva, como a CPAP. Nessa última modalidade ventilatória, a pressão na via aérea mantém-se positiva tanto na fase inspiratória como na fase expiratória.

Para determinar qual das duas técnicas é mais efetiva na melhora ou manutenção do volume pulmonar em pacientes intubados respirando espontaneamente com falência respiratória aguda, Schlobohm *et al.* (1981) obtiveram as medidas da CRF, da pressão na via aérea e no esôfago e da PaO<sub>2</sub> durante a aplicação da CPAP e EPAP, em níveis de 5 e 10 cmH<sub>2</sub>O. A oxigenação arterial, a CRF e a pressão transpulmonar ao final da expiração foram otimizadas quando da aplicação de CPAP de 10 cmH<sub>2</sub>O. Os autores concluíram que a CPAP foi a técnica mais efetiva, visto que permitiu um maior relaxamento da musculatura da caixa torácica na expiração, enquanto a aplicação de 10 cmH<sub>2</sub>O de EPAP aumentou o tônus muscular da caixa torácica<sup>(99)</sup>.

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

dados sugerem que EPAP e CPAP, quando aplicadas sob o mesmo nível pressórico, podem resultar em um aumento equivalente na CRF devido a uma distensão mecânica dos pulmões<sup>(100)</sup>.

Deegan *et al.* (1996) analisaram as mudanças na atividade eletromiográfica dos músculos respiratórios e no volume pulmonar expiratório final (VPEF) em 7 sujeitos normais durante o sono e em 6 sujeitos normais durante a vigília sob o uso de vários níveis de EPAP e CPAP. Durante ambas as situações, vigília e sono, a CPAP aumentou o volume pulmonar ao final da expiração e reduziu a atividade eletromiográfica dos músculos estudados. Em contraste, a EPAP além de aumentar significativamente, durante a vigília, o volume pulmonar ao final da expiração, aumentou significativamente a atividade eletromiográfica dos músculos respiratórios. Os autores concluíram que, em indivíduos normais, a aplicação da CPAP causa redução na atividade muscular minimizando assim o trabalho respiratório. Em contraste, a EPAP aumenta a atividade muscular provavelmente por aumentar o tônus desses músculos<sup>(101)</sup>.

Em 2005, foi publicado um estudo semelhante realizado por Finucane *et al.* (2005)<sup>(102)</sup> onde os autores avaliaram o índice de eficiência do diafragma ( $Eff_{di}$ ) e a potência diafragmática ( $W_{di}$ ), através de eletromiografia, em 5 adultos jovens saudáveis. As mensurações ocorreram em duas etapas: respiração basal partindo da CRF e durante hiperinsuflação induzida por EPAP. Os autores observaram que a EPAP além de aumentar significativamente a atividade eletromiográfica do diafragma, o que ocasionou uma diminuição do  $Eff_{di}$ , aumentou o volume pulmonar expiratório final (VPEF) em todos os sujeitos do estudo.

Miro *et al.* (2004) compararam os efeitos de 10 cmH<sub>2</sub>O de IPAP (pressão positiva inspiratória nas vias aéreas), de EPAP (pressão positiva expiratória nas vias aéreas) e de CPAP sobre o trabalho inspiratório e o volume pulmonar expiratório final em cães com broncoespasmo induzido. Foi observado que apenas a CPAP e a IPAP reduziram efetivamente o trabalho respiratório durante o broncoespasmo; entretanto, foi verificado aumento semelhante no volume pulmonar com o uso da CPAP e EPAP<sup>(103)</sup>.

Placidi *et al.* (2006) realizaram estudo com o objetivo de comparar, durante o período de exacerbação, os efeitos da administração (sob forma de máscara) a curto prazo da PEP, CPAP e ventilação com pressão positiva não-invasiva (NPPV) no *clearance* de 17 pacientes fibrocísticos com severo grau de obstrução de via aérea.

Os autores constataram que não houve diferença no *clearance* mucociliar entre a administração das três técnicas<sup>(104)</sup>.

## 2.9 ESTUDO DA PERMEABILIDADE EPITELIAL PULMONAR ATRAVÉS DA TAXA DE DEPURAÇÃO PULMONAR DO <sup>99m</sup>Tc-DTPA COM O USO DA PRESSÃO POSITIVA EXPIRATÓRIA NAS VIAS AÉREAS

O complexo DTPA ao ser administrado sob forma de aerossol atinge o espaço aéreo alveolar onde deve atravessar a camada surfactante lipídica entrando em contato com a membrana celular epitelial. Esse complexo parece se deslocar pelas junções intercelulares, chegando ao interstício e à vasculatura pulmonar<sup>(105)</sup>.

West (2003) descreve dois mecanismos pelos quais pressões são geradas na BGS: (1) alta pressão no capilar pulmonar decorrente da realização de exercícios físicos intensos e (2) aumento da tensão na parede alveolar em estados de insuflação pulmonar. Há evidências de que, quando o pulmão é insuflado a um volume muito alto, como ocorre nos casos de utilização de níveis elevados de pressão positiva expiratória final (PEEP) em unidades de terapia intensiva (UTI), a integridade da BGS é prejudicada<sup>(1)</sup>.

O colágeno é um dos tecidos mais fortes do corpo, entretanto há poucos estudos a respeito dos efeitos de suas características tênséis sobre a superfície alvéolo-capilar. Estudos eletromiográficos revelam que a membrana basal das duas camadas epitelial e endotelial se funde na parte fina da membrana, formando uma engenhosa banda central de colágeno tipo IV. Acredita-se que esse componente seja o principal responsável por conferir característica resistiva e tênsil à membrana alvéolo-capilar, pois foi demonstrado em modelo animal que a elevação da pressão capilar pulmonar produz descontinuidade das membranas epitelial e endotelial sem, entretanto, alterar a membrana basal<sup>(1)</sup>.

Segundo esse autor, situações que imponham insuflação pulmonar a altos volumes ou o emprego de níveis elevados de PEEP pode ocasionar lesão na barreira alvéolo-capilar. Nesses casos, pode-se observar descontinuidade da camada endotelial ou epitelial, permanecendo intacta a membrana basal, provavelmente devido à sua formação por colágeno IV que lhe confere alta resistência tênsil. Discute-se ainda que essas microlesões ou descontinuidades

ocorram ao nível das junções intercelulares. Uma característica importante dessas lesões é que são rapidamente reversíveis uma vez que haja a redução da pressão transmural<sup>(1)</sup>.

Estudos experimentais evidenciaram que a taxa de depuração pulmonar do <sup>99m</sup>Tc-DTPA encontra-se aumentada na presença de insuflação pulmonar. Ludwigs *et al.* (1996; 1998) compararam os efeitos na permeabilidade pulmonar da ventilação mecânica com pressão controlada e relação tempo inspiratório: expiratório invertida (PCIRV) e ventilação ciclada à volume (VCV) em 32 coelhos e observaram que a taxa de depuração do <sup>99m</sup>Tc-DTPA, expressa pelo T<sub>1/2</sub>, foi mais alta na PCIRV (16 ± 9 min) do que na VCV (108 ± 74 min). Os pesquisadores sugerem que este aumento da depuração do <sup>99m</sup>Tc-DTPA pode ser explicado pela elevada distensão alveolar induzida pela PCIRV. Hipotetiza-se ainda que a maior depuração deve-se à distensão das junções intercelulares do epitélio alveolar ou a alterações funcionais na integridade da camada de surfactante que reveste a superfície alveolar<sup>(106, 107)</sup>.

Ramanathan *et al.* (1990) estudaram os efeitos da ventilação mecânica com pressão positiva na taxa de depuração dos pulmões de 8 cordeiros neonatos sadios. Esses animais foram ventilados com frequência respiratória de 25 incursões/min, um alto pico de pressão na via aérea (40 e 45 cmH<sub>2</sub>O) e 2 cmH<sub>2</sub>O de PEEP. Após oito horas de ventilação mecânica, os resultados indicaram que a taxa de depuração aumentou 245%, sugerindo que um alto pico de pressão nas vias aéreas e o aumento do tempo de duração da ventilação mecânica aumentam a permeabilidade epitelial ao <sup>99m</sup>Tc-DTPA<sup>(47)</sup>.

O volume pulmonar regional diminui em regiões dependentes do pulmão. Se o volume pulmonar é o único determinante da aceleração da depuração do <sup>99m</sup>Tc-DTPA induzida pela PEEP, seria lícito pensar que a depuração desse complexo seria mais lenta nas bases do pulmão. Entretanto, Oberdorster *et al.* (1984) demonstraram em cães, na posição supina, que a depuração era mais lenta em ápices do que em bases<sup>(5)</sup>. Portanto, considera-se prematuro concluir que as variações no volume pulmonar sejam os únicos responsáveis pelas variações na depuração pulmonar do <sup>99m</sup>Tc-DTPA induzida pela PEEP<sup>(108)</sup>.

O efeito do aumento do volume pulmonar, através da utilização da CPAP, sobre a depuração de solutos aerossolizados de <sup>99m</sup>Tc-DTPA em 19 indivíduos hígidos foi reportado por Marks *et al.* (1985). Os resultados desse estudo demonstraram que a depuração do complexo Tc-DTPA se acelera

exponencialmente, decorrente do aumento do volume pulmonar causado pela administração de diferentes níveis de CPAP (6, 12 e 18 cmH<sub>2</sub>O), ou seja, a depuração do aerossol de DTPA é dependente do nível de PEEP aplicado. Também foi observado que esse evento ocorre independente do fato de o aumento do volume pulmonar ter sido imposto antes ou durante a inalação do aerossol<sup>(109)</sup>.

Prost *et al.* (2007) avaliaram os efeitos do uso de quatro diferentes níveis pressóricos de PEEP (15, 20, 25 e 30 cmH<sub>2</sub>O) sobre a depuração do <sup>99m</sup>Tc-MAA de ratos submetidos à ventilação mecânica. Os pesquisadores concluíram que o aumento do volume pulmonar induzido pela PEEP ocasiona um aumento da permeabilidade alvéolo-capilar. É importante ressaltar que este aumento da permeabilidade somente ocorreu durante a aplicação dos níveis pressóricos de 25 e 30 cmH<sub>2</sub>O<sup>(110)</sup>.

Os mecanismos pelos quais a depuração de solutos é afetada pela insuflação pulmonar também foram estudados por Suzuki *et al.* (1995). Em estudo da autoria desses pesquisadores foram utilizados 15 voluntários sadios submetidos à aplicação de níveis de pressão negativa contínua e PEEP. A aplicação tanto da pressão negativa quanto da PEEP produziram aumento da remoção do aerossol do <sup>99m</sup>Tc-DTPA<sup>(111)</sup>.

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

Em 2007, Bishai *et al.* avaliaram os efeitos da aplicação de 1, 6 e 10 cmH<sub>2</sub>O de PEEP sobre a permeabilidade epitelial pulmonar de camundongos. Os resultados indicaram que a aplicação de 10 cmH<sub>2</sub>O de PEEP levou a um aumento da taxa de depuração. Os pesquisadores hipotetizaram que o uso de 10 cmH<sub>2</sub>O de PEEP pode ocasionar uma elevação do estresse na matriz extracelular levando a um aumento na permeabilidade epitelial<sup>(112)</sup>.

Pacientes ou animais com aumento da permeabilidade alvéolo-capilar apresentam aumento das variações da pressão intrapleurar e requerem com frequência o uso da pressão positiva ao final da expiração (PEEP). O'Brodovich *et al.* (1986) estudaram os efeitos das variações da pressão intrapleurar em diferentes níveis de PEEP sobre a depuração do <sup>99m</sup>Tc-DTPA<sup>(108)</sup>. Os resultados demonstraram que, em ovelhas, ocorre acentuado aumento da depuração do <sup>99m</sup>Tc-DTPA apenas



com elevados níveis de PEEP (15 cmH<sub>2</sub>O) e que o aumento da negatividade da pressão intrapleural devido ao aumento da resistência inspiratória e a baixos níveis de pressão positiva (< 10 cmH<sub>2</sub>O), não afeta esse parâmetro.

Rinderknecht *et al.* (1980) demonstraram que a depuração pulmonar do <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub> dos lobos superiores de voluntários em posição ereta é mais rápida que aquela que ocorre nos lobos inferiores e que a aplicação da pressão positiva ao final da expiração (PEEP) elimina essa diferença<sup>(113)</sup>. Hipotetiza-se que a maior depuração nos lobos superiores deve-se á maior distensão das unidades alveolares ali presentes<sup>(10)</sup>.

Diversos grupos têm registrado o efeito da PEEP como responsável pelo aumento da depuração do aerossol <sup>99m</sup>Tc-DTPA, sendo tal efeito secundário ao aumento do volume pulmonar<sup>(19, 112, 114, 115)</sup>.

Nolop *et al.* (1986) compararam os efeitos da aplicação de 9 cmH<sub>2</sub>O de CPAP sobre a permeabilidade pulmonar de indivíduos não tabagistas e tabagistas e observaram que houve um aumento na taxa de depuração pulmonar do <sup>99m</sup>Tc-DTPA de 64,8 ± 7 minutos para 23,2 ± 5,3 minutos (p < 0,05) nos indivíduos não tabagistas. Os autores associam este aumento da remoção do aerossol ao aumento do volume pulmonar e sugerem que os indivíduos tabagistas estejam imunes a este efeito<sup>(116)</sup>.

Em 2005, Paiva *et al.* realizaram um estudo com o propósito de avaliar as alterações da depuração pulmonar do <sup>99m</sup>Tc-DTPA com o uso da CPAP de 20 e 10 cmH<sub>2</sub>O. Os autores concluíram que a pressão positiva contínua de 20 cmH<sub>2</sub>O produziu aumento da taxa de depuração do <sup>99m</sup>Tc-DTPA, expressa pela redução do seu T<sup>1/2</sup>, enquanto a CPAP de 10 cmH<sub>2</sub>O não produziu tal alteração<sup>(117)</sup>.

Cooper *et al.* (1987) investigaram os efeitos da PEEP e do aumento do volume pulmonar na taxa de depuração do aerossol de <sup>99m</sup>Tc-DTPA. Essa foi medida em 20 ovelhas anestesiadas as quais foram ventiladas inicialmente em 0 cm H<sub>2</sub>O de PEEP. A depuração foi medida novamente em 2,5, 5, 10, 15 e 20 cmH<sub>2</sub>O. A CRF aumentou em todos os níveis aplicados. A taxa de depuração aumentou progressivamente com o aumento da PEEP em 5, 10 e 15 cmH<sub>2</sub>O. Entre 15 e 20 cmH<sub>2</sub>O de PEEP, a taxa de depuração ficou inalterada, apesar do aumento do CRF. Esses resultados sugerem que ambos, PEEP e volume pulmonar, estão relacionados com o aumento na taxa de depuração do aerossol de <sup>99m</sup>Tc-DTPA<sup>(19)</sup>.

Foi constatado, também, que o aumento da taxa de depuração durante a aplicação de PEEP de 20 cmH<sub>2</sub>O retorna à linha de base após a descontinuidade da aplicação da pressão positiva. Conclui-se, a partir de então, que esse aumento da taxa de depuração do aerossol de <sup>99m</sup>Tc-DTPA durante a aplicação da PEEP é reversível após o retorno da respiração aos níveis de pressão atmosférica.

Egan *et al.* (1982) analisaram os efeitos da insuflação pulmonar com o uso da PEEP e concluíram que a permeabilidade para solutos pode ser profundamente influenciada por esse método<sup>(118)</sup>. A hipótese mais provável seria um aumento no raio dos poros intercelulares, reduzindo as restrições causadas pela interação poro-soluto. Como o tamanho do poro aumenta além do raio da molécula do <sup>99m</sup>Tc-DTPA, o aumento na permeabilidade epitelial torna-se consistente<sup>(119)</sup>.

Nolop *et al.* (1987) estudaram os efeitos da aplicação de 10 cmH<sub>2</sub>O de PEEP sobre a permeabilidade epitelial pulmonar de cães com lesão pulmonar após serem submetidos à *bypass* cardiopulmonar (BCP). A depuração do aerossol de <sup>99m</sup>Tc-DTPA do pulmão para o sangue foi usada como índice da permeabilidade epitelial uma semana antes e duas horas após o BCP. Os resultados indicaram que, antes do procedimento, o uso da PEEP levou a um aumento da taxa de depuração. Entretanto nos pulmões já lesados pelo BCP, o uso da PEEP não produziu efeitos sobre a depuração do <sup>99m</sup>Tc-DTPA<sup>(120)</sup>.

Outros autores utilizaram coelhos anestesiados para medir a depuração do pulmão para o sangue de oito compostos aerossóis marcados com tecnécio-99m, entre eles o DTPA. Foram investigados os efeitos da aplicação de 10 cmH<sub>2</sub>O de PEEP na taxa de depuração dos diferentes compostos. Conforme o tamanho molecular do composto aumentava, havia uma diminuição na velocidade de depuração após a aplicação da PEEP<sup>(107)</sup>.

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

O mecanismo pelo qual o aumento no volume pulmonar aumenta a taxa de depuração pulmonar do <sup>99m</sup>Tc-DTPA ainda permanece em discussão. Suzuki *et al.* (1995) sugerem que essa aceleração no processo de depuração ocorra devido a um

aumento da área de superfície alveolar, atenuando a espessura da parede alveolar ou devido ao aumento da permeabilidade da membrana epitelial pelo alargamento das junções intercelulares, considerando essa última alternativa mais consistente<sup>(111)</sup>.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar o padrão da depuração pulmonar do radioaerossol do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA com o uso de pressão positiva expiratória nas vias aéreas (EPAP).

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar os achados da depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA em níveis diferentes de EPAP (10 cmH<sub>2</sub>O, 15 cmH<sub>2</sub>O e 20 cmH<sub>2</sub>O).
- Avaliar se o gênero dos indivíduos interfere no tempo de meia-vida ( $T_{1/2}$ ) do complexo  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA.
- Avaliar se a altura e o índice de massa corporal (IMC) interferem no tempo de meia-vida ( $T_{1/2}$ ) do complexo  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA.

#### 4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DE LITERATURA

1. West JB. Thoughts on the pulmonary blood-gas barrier. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003;285:L501-13.
2. Barrowcliffe MP, Jones JG. Solute permeability of the alveolar capillary barrier. *Thorax* 1987;42:1-10.
3. Rinderknecht J, Krauthammer M, Uszler JM, Taplin G, Effros R. Solute transfer across the alveolar-cappillary membrane in pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:156-60.
4. Menna-Barreto S, Carvalho PA, Ludwig EB. Avaliação do fluxo sanguíneo pulmonar regional com macroagregados. *Revista HCPA* 1984;4:25-8.
5. Oberdorster G, Utell JM, Weber DA, Ivanovich M, Hyde RW, Morrow PE. Lung clearance of inhaled  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA in the dog. *J Appl Physiol* 1984;57:589-95.
6. Groth S. Pulmonary clearance of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA. An index of alveolar epithelial permeability. *Danish Med Bull* 1991;38:189-203.
7. Gorin AB, Sterwart PA. Differential permeability of endothelial and epithelial barriers to albumin flux. *J Appl Physiol* 1979;48:1315-24.
8. Verheij J, Raijmakers PG, Lingen A, Groeneveld AB. Simple vs complex radionuclide methods of assessing capillary protein permeability for diagnosing acute respiratory distress syndrome. *J Crit Care*. 2005;20:162-71.
9. Dalcin PTR, Barreto SSM, Cunha RD, Xavier RM, Brenol JCT, Marroni BJ. Lung clearance of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA in systemic lupus erythematosus. *Brazilian Journal of Medical Biological Research* 2002;35:663-8.
10. Coates G, O'Brodovich H. Measurement of Pulmonary Epithelial Permeability with  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA Aerosol. *Seminars in Nuclear Medicine* 1986;15:275-84.

11. Barnes T. Core Textbook of Respiratory Care. 2 ed. Sain Louis, Missouri, 1994.
12. McIlwaine M. Chest physical therapy, breathing techniques and exercise in children with CF. *Paediatr Respir Rev.* 2007;8:8-16.
13. Lagerkvist AL, Sten GM, Redfors SB, Lindblad AG, Hjalmarson O. Immediate changes in blood-gas tensions during chest physiotherapy with positive expiratory pressure and oscillating positive expiratory pressure in patients with cystic fibrosis. *Respir Care.* 2006;51:1154-61.
14. Darbee JC, Ohtake PJ, Grant BJ, Cerny FJ. Physiologic evidence for the efficacy of positive expiratory pressure as an airway clearance technique in patients with cystic fibrosis. *Phys Ther.* 2004;84:524-37.
15. Haeffener MP, Ferreira GM, Barreto SS, Arena R, Dall'Ago P. Incentive spirometry with expiratory positive airway pressure reduces pulmonary complications, improves pulmonary function and 6-minute walk distance in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J.* 2008;156:900.
16. Westerdahl E, Lindmark B, Eriksson T, Friberg O, Hedenstierna G, Tenling A. Deep-breathing exercises reduce atelectasis and improve pulmonary function after coronary artery bypass surgery. *Chest.* 2005;128:3482-8.
17. Borghi-Silva A, Mendes RG, Costa Fde S, Di Lorenzo VA, Oliveira CR, Luzzi S. The influences of positive end expiratory pressure (PEEP) associated with physiotherapy intervention in phase I cardiac rehabilitation. *Clinics.* 2005;60:465-72.
18. Su CL, Chiang LL, Chiang TY, Yu CT, Kuo HP, Lin HC. Domiciliary positive expiratory pressure improves pulmonary function and exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Formos Med Assoc.* 2007;106:204-11.
19. Cooper JA, Van Der Zee H, Line BR, Malik AB. Relationship of end-expiratory pressure, lung volume and <sup>99m</sup>Tc-DTPA clearance. *Journal of Applied Physiology* 1987;63:1586-90.

20. Heinzer RC, Stanchina ML, Malhotra A, Fogel RB, Patel SR, Jordan AS, Schory K, White DP. Lung volume and pressures requirements in obstructive sleep apnea. *Am J Respir and Crit Care Med* 2005;172:114-7.
21. Heinzer RC, Stanchina ML, Malhotra A, Jordan AS, Patel SR, Lo YL, Wellman A, Schory K, Dover L, White DP. Effect of increased lung volume on sleep disordered breathing in patients with sleep apnea. *Thorax*. 2006;61:435-9.
22. Sanders MH, Kern N. Obstructive sleep apnea treated by independently adjusted inspiratory and expiratory positive airway pressures via nasal mask. Physiologic and clinical implications. *Chest*. 1990;98:317-24.
23. Wagner EM, Karagulova G, Jenkins J, Bishai J, McClintock J. Changes in lung permeability after chronic pulmonary artery obstruction. *J Appl Physiol* 2006 Apr;100(4):1224-9.
24. Bayat S, Louchahi K, Verdière B, Anglade D, Rahoui A, Sorin PM, Tod M, Petitjean O, Fraisse F, Grimbert FA. Comparison of <sup>99m</sup>Tc-DTPA and urea for measuring cefepime concentrations in epithelial lining fluid. *Eur Respir J* 2004;24(1):150-6.
25. Sprung CL, Rackow EC, Fein A, Jacob AI, Isikoff SK. The spectrum of pulmonary edema: differentiation of cardiogenic, intermediate and non-cardiogenic forms of pulmonary edema. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:718-22.
26. Sibbald WJ, Driedger AA, Moffat JD, Myers ML, Reid BA, Holliday RL. Pulmonary microvascular clearance of radiotracers in human cardiac and non-cardiac pulmonary edema. *J Appl Physiol* 1981;50:1337-47.
27. Chopra SK, Taplin GV, Tashkin DP, Elam D. Lung clearance of soluble radioaerosols of molecular weights in systemic sclerosis. *Thorax* 1979;34:63-7.
28. Uh S, Lee SM, Kim HT, Chung YH e Parck CS. The clearance rate of alveolar epithelium using Tc99m-DTPA in patients with difuse infiltrative lung diseases. *Chest* 1994;106:161-5.

29. Cerci SS, Ozturk O, Sutcu R, Ozbek FM, Baydar CL, Yildiz M, Akkaya A, Delibas N. Evaluation of the effects of toluene inhalation on alveolar epithelial permeability by  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA inhalation scintigraphy in automobile painters. *Nucl Med Commun.* 2008;29:45-52.
30. Kaya E, Fidan F, Unlü M, Sezer M, Tetik L, Acar M. Evaluation of alveolar clearance by Tc-99m DTPA radioaerosol inhalation scintigraphy in welders. *Ann Nucl Med.* 2006;20:503-10.
31. Antoniou KM, Malagari K, Tzanakis N, Perisinakis K, Symvoulakis EK, Karkavitsas N, Siafakas NM, Bouros D. Clearance of technetium-99m-DTPA and HRCT findings in the evaluation of patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *BMC Pulm Med.* 2006;16;6:4.
32. Jefferies AL, Coates G, O'Brodovich H. Pulmonary epithelial permeability in hyaline-membrane disease. *N Engl J Med* 1984;311:1075-80.
33. Watanabe N, Tanada S, Sasaki Y. Pulmonary clearance of aerosolized  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA in sarcoidosis I patients. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;51:82-90.
34. Dalcin PTR, Sessegolo RF, Menna-Barreto SS, Cunha RD, Brenol JCT, Marroni, BJ. Permeabilidade epitelial pulmonar no lúpus eritematoso sistêmico através da taxa de depuração pulmonar do radioaerossol de  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA. *Jornal de Pneumologia* 1995;21:287-94.
35. O'Brodovich H, Coates G. Pulmonary clearance of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA: a noninvasive assessment of epithelial integrity. *Lung* 1987;165:1-16.
36. Budinger GR, Sznajder JI. The alveolar-epithelial barrier: a target for potential therapy. *Clin Chest Med.* 2006;27:655-69.
37. Hopkins SR, Schoene RB, Martin TR, Henderson WR, Spragg RG, and West JB. Intense exercise impairs the integrity of the pulmonary blood-gas barrier in elite athletes. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1090-4.



38. Mason GR, Peters AM, Bagdades E, Myers MJ, Snook D, Hughes JM. Evaluation of pulmonary alveolar epithelial integrity by the detection of restriction to diffusion of hydrophilic solutes of different molecular sizes. *Clin Sci* 2001;100:231-6.
39. Effros RM, Mason GR, Silverman P, Reid E, Hukkamem J. Movement of ions and small solutes across endothelium and epithelium of perfused rabbit lungs. *J Appl Physiol* 1986;60:100-7.
40. Inoue S, Michel RP e Hogg JC. Zonulae occludentes in alveolar epithelium and capillary endothelium of dog lungs studied with the freeze-fracture technique. *J Ultrastruct Res* 1976;56:215.
41. Maina JN, West JB. Thin and strong! The bioengineering dilemma in the structural and functional design of the blood-gas barrier. *Physiol Rev.* 2005;85:811-44.
42. Costello ML, Mathieu-Costello O e West JB. Stresse failure of alveolar epithelial cells studied by scanning electron microscopy. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1446-55.
43. Mason GR, Peters AM, Bagdades E, Myers MJ, Snook D, Hughes JM. Evaluation of pulmonary alveolar epithelial integrity by the detection of restriction to diffusion of hydrophilic solutes of different molecular sizes. *Clin Sci (Lond)*. 2001 Mar;100(3):231-6.
44. Staub NC, Hyde RW e Crandall E. Workshop on techniques to evaluate lung alveolar-microvascular injury. *Am Rev Respi Dis* 1990;141:1071-7.
45. Oberdorster G, Utell MJ, Morrow PE, Hyde RW, Webwer DA. Bronchial and alveolar absorption of inhaled <sup>99m</sup>Tc-DTPA. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:944-50.
46. Chamberlain MJ, Morgan WKC, Vinitiski, S. Factors influencing the regional deposition of inhaled particles in man. *Clin Sci* 1983;64:69-8.

47. Ramanathan R, *et al.* Effect of mechanical ventilation and barotraumas on pulmonary clearance of  $^{99m}\text{Tc}$  Technetium Diethylenetriamine Pentaacetate in lambs. *Ped Res* 1990;27:70-4.
48. Brown RA, Schanker LS. Absorption of aerosolized drugs from rat lung. *Drug Metabolism and Disposition* 1983;11:355-60.
49. Coates G, O'Brodovich H. Extrapulmonary radioactivity in lung permeability measurements. *J Nucl Med* 1987;28:903-6.
50. Waldman DL, Weber DA, Oberdorster G. Chemical breakdown of technetium- $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA during nebulization. *J Nucl Med* 1987;23:378-82.
51. Todisco T, Cosmi E, Dottorini M, Baglioni S, Eslami A, Fedeli L, Palumbo R.  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-surfactant inhalation in adult respiratory distress syndrome (ARDS): a new diagnostic-therapeutic tool. *J Aerosol Med.* 1992;5:113-22.
52. Perkins AC, Yeoman P, Hindle AJ, Vincent RM, Frier M, Winter RJ, Wastie ML. Bedside nuclear medicine investigations in the intensive care unit. *Nucl Med Commun.* 1997;18:262-8.
53. Tennenberg SD, Jacobs MP, Solomkin JS, Ehlers NA, Hurst JM. Increased pulmonary alveolar-capillary permeability in patients at risk for adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 1987;15:289-93.
54. Marroni BJ, Araújo H, Ludwig E, Rigatto M. Depuração alvéolo-capilar com Tc-DTPA: valores normais. 11<sup>a</sup> Semana Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, 1989.
55. Nery LE, Sandoval PRM, Jardim JRB, Bagatin E, Alonso G. The effects of smoking and silica exposure on pulmonary epithelial permeability: a radioaerosol study with  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA. *Bra J Med Biol Res* 1988;21:223-32.
56. Okudan B, Sahin M, Ozbek FM, Keskin AU, Cüre E. Detection of alveolar epithelial injury by Tc- $^{99m}$  DTPA radioaerosol inhalation lung scan in rheumatoid arthritis patients. *Ann Nucl Med.* 2005;19:455-60.

57. O'Doherty MJ, Page CJ, Harrington C, Nunan T, Savidge G. Haemophilia, AIDS and lung epithelial permeability. *Eur J Haematol.* 1990;44:252-6.
58. Yates DH, Havill K, Thompson MM, Rittano AB, Chu J, Glanville AR. Sidestream smoke inhalation decreases respiratory clearance of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA acutely. *Aust N Z J Med.* 1996;26:513-8.
59. Aydin A, Kiter G, Durak H, Ucan ES, Kaya GC, Ceylan E. Water-pipe smoking effects on pulmonary permeability using technetium-99m DTPA inhalation scintigraphy. *Ann Nucl Med.* 2004;18:285-9.
60. Azambuja E, Fleck JF, Barreto SS, Cunha RD. Pulmonary epithelial permeability in patients treated with bleomycin containing chemotherapy detected by technetium-99m diethylene triamine penta-acetic acid aerosol ( $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA) scintigraphy. *Ann Nucl Med.* 2005;19:131-5.
61. Morrison D, Rahman I, MacNee W. Permeability, inflammation and oxidant status in airspace epithelium exposed to ozone. *Respir Med.* 2006;100:2227-34.
62. Chou SH, Chen YW, Chuang HY, Kao EL, Huang MF. Alveolar-capillary membrane permeability for early prediction of response of inhaled steroid on patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Pharm Ther.* 2006;3:363-8.
63. Gültekin A, Yüksel M, Mert S, Berkarda S. Evaluation of alveolo-capillary permeability in thyrotoxicosis using Tc-99m DTPA aerosol scintigraphy. *Ann Nucl Med.* 2005;19:193-6.
64. Jones JG, Minty BD, Royston D. The physiology of leaky lungs. *Br J Anaesth.* 1982;54:705-21.
65. Nilsson K, John J, Lachmann B, Robertson B, Wollmer P. Pulmonary clearance of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA in experimental surfactant dysfunction treated with surfactant instillation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997;41:297-303.
66. Frumin MJ, Lee AS, Papper EM. New valve for nonbreathing systems. *Anesthesiology.* 1959;20(3):383-5.

67. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967;12(7511):319-23.
68. Rouby JR, Lu Q, Goldstein I. Selecting the right level of positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1182-6.
69. Villar J. The use of positive end-expiratory pressure in the management of the acute respiratory distress syndrome. *Minerva Anestesiol* 2005;71:265-72.
70. Vieira SR, Puybasset L, Lu Q, Richecoeur J, Cluzel P, Coriat P, Rouby JJ. A scanographic assessment of pulmonary morphology in acute lung injury. Significance of the lower inflection point detected on the lung pressure-volume curve. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1612-23.
71. Richard JC, Brochard L, Vandelet P, Breton L, Maggiore SM, Jonson B, Clabault K, Leroy J, Bonmarchand G. Respective effects of end-expiratory and end-inspiratory pressures on alveolar recruitment in acute lung injury. *Crit Care Med*. 2003;31:89-92.
72. Halter JM, Steinberg JM, Gatto LA, DiRocco JD, Pavone LA, Schiller HJ, Albert S, Lee HM, Carney D, Nieman GF. Effect of positive end-expiratory pressure and tidal volume on lung injury induced by alveolar instability. *Crit Care*. 2007;11:R20.
73. Grasso S, Fanelli V, Cafarelli A, Anaclerio R, Amabile M, Ancona G, Fiore T. Effects of high versus low positive end-expiratory pressures in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1002-8.
74. Wilson BA, Jackson PJ, Evans J. Effects of positive end-expiratory pressure breathing on exercise-induced asthma. *Int J Sports Med*. 1981;2:27-30.
75. Falk M, Kelstrup M, Andersen JB, Kinoshita T, Falk P, Støvring S, Gøthgen I. Improving the ketchup bottle method with positive expiratory pressure, PEP, in cystic fibrosis. *Eur J Respir Dis*. 1984;65:423-32.

76. Christensen EF, Nørregaard O, Dahl R. Nebulized terbutaline and positive expiratory pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumologie*. 1991;45:105-9.
77. McCool FD, Rosen MJ. Nonpharmacologic airway clearance therapies:ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129:250S-259S. Review.
78. Sehlin M, Ohberg F, Johansson G, Winsö O. Physiological responses to positive expiratory pressure breathing:a comparison of the PEP bottle and the PEP mask. *Respir Care*. 2007;52:1000-5.
79. Myers TR. Positive expiratory pressure and oscillatory positive expiratory pressure therapies. *Respir Care*. 2007;52:1308-26.
80. Laube BL, Geller DE, Lin TC, Dalby RN, Diener-West M, Zeitlin PL. Positive expiratory pressure changes aerosol distribution in patients with cystic fibrosis. *Respir Care*. 2005;50:1438-44.
81. Elkins MR, Jones A, van der Schans C. Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;19;(2):CD003147.
82. Fitzgerald DA, Hilton J, Jepson B, Smith L. A crossover, randomized, controlled trial of dornase alfa before versus after physiotherapy in cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2005;116:549-54.
83. Darbee JC, Ohtake PJ, Grant BJ, Cerny FJ. Physiologic evidence for the efficacy of positive expiratory pressure as an airway clearance technique in patients with cystic fibrosis. *Phys Ther*. 2004;84:524-37.
84. Plebani A, Pinzani R, Startari R, Brusa D, Padoan R. Usefulness of chest physiotherapy with positive expiratory pressure (PEP)-mask in HIV-infected children with recurrent pulmonary infections. *Acta Paediatr* 1997;86:1195-7.

85. Ricksten SE, Bengtsson A, Soderberg C, Thorden M, Kvist H. Effects of periodic positive airway pressure by mask on postoperative pulmonary function. *Chest*. 1986;89:774-81.
86. McIlwaine PG, Wong LT, Peacock D, et al. Long-term comparative trial of positive pressure versus oscillating positive pressure (flutter) physiotherapy in the treatment of cystic fibrosis. *J Pediatrics* 2001;138:845-50.
87. Hillberg RE, Johnson DC. Noninvasive ventilation. *New Engl J Med* 2004;337:1746-52.
88. Dodds WJ, Hogan WJ, Lydon SB, Stewart ET, Stef JJ, Arndorfer RC. Quantitation of pharyngeal motor function in normal human subjects. *J Appl Physiol*. 1975;39:692-6.
89. Refdesphande VM, Pilbeam SP, Dixon RJ. *A Comprehensive Review in Respiratory Care*. Appleton & Lange, 1988.
90. Barros AF, Barros LC, Sangean MC, Vega JM. Analysis of ventilation and hemodynamic changes resulting from noninvasive bilevel pressure mechanical ventilation applied to patients with congestive heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88:96-103.
91. Toth I, Leiner T, Mikor A, Szakmany T, Bogar L, Molnar Z. Hemodynamic and respiratory changes during lung recruitment and descending optimal positive end-expiratory pressure titration in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2007;35:787-93.
92. Sant'Anna MS, Maia A, Cruz RG, Soares PPS, Moreno AM. Respostas cardiovasculares agudas da pressão positiva expiratória (EPAP) em indivíduos adultos jovens e o impacto no duplo-produto: um estudo piloto. *Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício*. 2006;5:21-6.
93. Schoene RB, Roach RC, Hackett PH, Harrison G, Mills WJ Jr. High altitude pulmonary edema and exercise at 4,400 meters on Mount McKinley. Effect of expiratory positive airway pressure. *Chest*. 1985;87:330-3.

94. Postiaux G. Fisioterapia respiratória pediátrica:o tratamento guiado por ausculta pulmonar. 2. ed. Porto Alegre:Artmed;2004.
95. Hsu LL, Batts BK, Rau JL. Positive expiratory pressure device acceptance by hospitalized children with sickle cell disease is comparable to incentive spirometry. *Respir Care*. 2005;50:624-7.
96. Andersen JB, Qvist J, Kann T. Recruiting collapsed lung through collateral channels with positive end expiratory pressure. *Scand J Respir Dis* 1979;60:260-6.
97. Quan SF, Falltrick RT, Schlobohm RM. Extubation from ambient or expiratory positive airway pressure in adults [abstract] *Anesthesiology* 1981;55:53-6.
98. Mahadevia AK, Onal E, Lopata M. Effects of expiratory positive airway pressure on sleep-induced respiratory abnormalities in patients with hypersomnia-sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1983;128:708-11.
99. Schlobohm RM, Falltrick RT, Quan SF, Katz A.J. Lung volumes, mechanics and oxigenation during spontaneous positive-pressure ventilation:the advantage of CPAP over EPAP. *Anesthesiology* 1981;55:416-22.
100. Layon J, Banner MJ, Jaeger MJ, Peterson CV, Gallagher TJ, Modell JH. Continuous positive airway pressure and expiratory positive airway pressure increase functional residual capacity equivalently. *Chest*. 1986;89:517-21.
101. Deegan PC, Nolan P, Carey M, McNicholas WT. Effects of positive airway pressure on upper dilator muscle activity and ventilatory timing. *J Appl Physiol* 1996;81:470-9.
102. Finucane KE, Panizza JA, Singh B. Efficiency of the normal human diaphragm with hyperinflation. *J Appl Physiol*. 2005;99:1402-11.
103. Miro AM, Pinsky MR, Rogers PL. Effects of the components of positive airway pressure on work of breathing during bronchospasm. *Crit Care* 2004;8:R72-1.

104. Placidi G, Cornacchia M, Polese G, Zanolla L, Assael BM, Braggion C. Chest physiotherapy with positive airway pressure: a pilot study of short-term effects on sputum clearance in patients with cystic fibrosis and severe airway obstruction. *Respir Care*. 2006;51:1145-53.
105. Beadsmoore C, Cheow HK, Szczepura K, Ruparelia P, Peters AM. Healthy passive cigarette smokers have increased pulmonary alveolar permeability. *Nucl Med Commun*. 2007;28:75-7.
106. Ludwigs U, Philip A, Robertson B, Hedenstierna G. Pulmonary epithelial permeability. An animal study of inverse ratio ventilation and conventional mechanical ventilation. *Chest*. 1996;110:486-93.
107. Ludwigs U, Philip A. Pulmonary epithelial permeability and gas exchange: a comparison of inverse ratio ventilation and conventional mechanical ventilation in oleic acid-induced lung injury in rabbits. *Chest*. 1998;113:459-66.
108. O'Brodovich H, Coates G, Marrin M. Effect of inspiratory resistance and PEEP on <sup>99m</sup>Tc-DTPA clearance. *Appl Physiol*. 1986;60:1461-5.
109. Marks JD, Luce JM, Lazar NM, Wu JN, Lipavsky A, Murray JF. Effect of increases in lung volume on clearance of aerosolized solute from human lungs. *J Appl Physiol*. 1985;59:1242-8.
110. Prost N, Dreyfuss D, Saumon G. Evaluation of two-way protein fluxes across the alveolo-capillary membrane by scintigraphy in rats: effect of lung inflation. *J Appl Physiol*. 2007;102:794-802.
111. Suzuki, Y., Kanazawa, M., Fujishima, S., Ishizaka, A., Kubo, A., 1995. Effect of external negative pressure on pulmonary <sup>99m</sup>Tc-DTPA clearance in humans. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 152:108-112.
112. Bishai JM, Mitzner W, Tankersley CG, Wagner EM. PEEP-induced changes in epithelial permeability in inbred mouse strains. *Respir Physiol Neurobiol*. 2007;156:340-4.



113. Rinderknecht J, Shapiro L, Krauthammer M, Taplin G, Wasserman K, Uszler JM, Effros RM. Accelerated clearance of small solutes from the lungs in interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis.* 1980;121:105-17.
114. Paiva DN, Menna-Barreto SS. Pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) e permeabilidade epitelial pulmonar avaliada pela depuração do <sup>99m</sup>Tc-DTPA. *Revista Brasileira de Clínica Médica* 2004;13:103-10.
115. Evander E, Wollmer P, Jonson B. Pulmonary clearance of inhaled [99Tcm]DTPA: effects of ventilation pattern. *Clin Physiol.* 1990;10:189-99.
116. Nolop KB, Maxwell DL, Royston D, Hughes JM. Effect of raised thoracic pressure and volume on 99mTc-DTPA clearance in humans. *J Appl Physiol.* 1986;60:1493-7.
117. Paiva DN, Spiro BL, Masiero PR, Albuquerque, IM, Menna-Barreto SS. Estudo da permeabilidade do epitélio pulmonar através do radioaerosol dietilenotriaminopentacético (DTPA) com o uso de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP). *Ciências Médicas.* Porto Alegre: UFRGS, 2005.
118. Egan EA. Lung inflation, lung solute permeability, and alveolar edema. *J Appl Physiol.* 1982;53:121-5.
119. Barrowcliffe MP, Zanelli GD, Jones JG. Pulmonary clearance of radiotracers after positive end-expiratory pressure or acute lung injury. *J Appl Physiol.* 1989;66:288-94.
120. Nolop KB, Braude S, Taylor KM, Royston D. Epithelial and endothelial flux after bypass in dogs: effect of positive end-expiratory pressure. *J Appl Physiol.* 1987;62:1244-9.

**5 ARTIGO CIENTÍFICO NA VERSÃO EM INGLÊS**

---

**EFFECT OF EPAP ON PULMONARY CLEARANCE  
OF AEROSOLIZED  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA IN  
HEALTHY INDIVIDUALS**

**EFFECT OF EPAP ON PULMONARY CLEARANCE OF AEROSOLIZED  
<sup>99m</sup>Tc-DTPA IN HEALTHY INDIVIDUALS**

Isabella Martins de Albuquerque<sup>1</sup>, Dulciane Nunes Paiva<sup>2</sup>, Genocir Franke<sup>3</sup>, Paulo Ricardo Masiero<sup>4</sup>, Bernardo Leão Spiro<sup>5</sup>, Dannuey Machado Cardoso<sup>6</sup>, Sérgio Saldanha Menna-Barreto<sup>7</sup>

**Submitted to Respiratory Physiology & Neurobiology  
“RESPNB1216”**

<sup>1, 2, 6</sup> Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, Brazil

<sup>3, 4, 5</sup> Nuclear Medicine Service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA),  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

<sup>7</sup> Pneumology Service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA),  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

**Corresponding Author:**

Universidade de Santa Cruz do Sul

Av. Independência, 2293

Santa Cruz do Sul, Brazil

96815-900

Tel: +55 51 3717-7387; fax: +55 51 3717-1855

E-mail address: [isabella@unisc.br](mailto:isabella@unisc.br) (Isabella Martins de Albuquerque)

### Abstract

The pulmonary clearance rate of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA aerosol is an excellent index of pulmonary permeability. The application of expiratory positive airway pressure (EPAP) promotes increase in pulmonary volume. In order to determine whether positive pressure induce changes in pulmonary permeability, the pulmonary clearance rate of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA aerosol was measured in a sitting position in healthy individuals ( $n = 30$ ) breathing under the effect of 10, 15, and 20  $\text{cmH}_2\text{O}$  of EPAP. Accelerated pulmonary clearance of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA ( $T_{1/2}$ ) was observed when 15  $\text{cmH}_2\text{O}$  of EPAP was applied ( $p = 0.001$ ); however, with the application of 10  $\text{cmH}_2\text{O}$  ( $p = 0.097$ ) and 20  $\text{cmH}_2\text{O}$  of EPAP ( $p = 0.124$ ), no significant difference changes was observed. We concluded that 15  $\text{cmH}_2\text{O}$  of EPAP increased pulmonary epithelial permeability while 10  $\text{cmH}_2\text{O}$  and 20  $\text{cmH}_2\text{O}$  did not. These results may reflect the effect of pulmonary insufflation on the perfusion of alveolar and extra-alveolar pulmonary capillaries, which directly affects changes in pulmonary clearance of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA.

**Keywords:** Pulmonary clearance;  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA; EPAP.

## 1. Introduction

The alveolar-capillary barrier, also known as blood-gas barrier (BGB), due to its extremely thin, is an excellent means of separation between alveolar air and pulmonary capillary blood, both allowing a fast and efficient exchange of respiratory gases and hindering the diffusion of hydrosoluble particles suspended in alveolar air. It is a large surface area susceptible to lesions caused by chemical, physical, or biological agents. The BGB becomes of special interest because it presents great tensile resistance to stress (West, 2003; Maina and West, 2005).

The integrity of this barrier that separates alveolar air from pulmonary capillary blood is extremely important to the maintenance of pulmonary homeostasis. The alveolar-capillary barrier has some particularities; besides promoting a very large area (50-100 m<sup>2</sup>), it is an extremely thin structure (equal to or smaller than 2 μm of thickness); moreover, it should provide great resistance against tension constantly applied to its surface, such as during intense exercise, which produces high pulmonary capillary pressures, or in high states of lung inflation when the capillary wall is under tension because of the longitudinal stress in the alveolar walls (Budinger and Sznajder, 2006).

Pulmonary epithelial permeability may be assessed by the pulmonary clearance rate using diethylenetriaminepentaacetic acid marked with Technetium-99m (<sup>99m</sup>Tc-DTPA) (Menna-Barreto et al, 1984). The technique is noninvasive, relatively inexpensive with a low radiation dose, and easy to perform using standard equipment available in clinical nuclear medicine departments (Smith et al, 1992).

Several studies have demonstrated the effect of positive end-expiratory pressure (PEEP) on the pulmonary clearance rate of <sup>99m</sup>Tc-DTPA. Previous studies in humans (Rinderknecht et al, 1980; Paiva et al, 2005), sheep (O'Brodivich et al, 1986; Cooper et al, 1987), dogs (Rizk et al, 1984; Oberdorster et al, 1984), and mice (Bishai et al, 2007) showed the effect of PEEP as responsible for the increase on the pulmonary clearance rate of <sup>99m</sup>Tc-DTPA.

The main objective of the present study was to evaluate the permeability of the alveolar epithelial membrane in healthy individuals using 10 cmH<sub>2</sub>O, 15 cmH<sub>2</sub>O and 20 cmH<sub>2</sub>O EPAP.

## 2. Methods

### 2.1. Subjects

This study included volunteers aged 18 years or older, who were either non-smokers or who had quit smoking 30 days or more prior to the study. Pregnant women, women showing menstrual delay, women in lactation, and individuals with chronic pneumopathy or acute respiratory symptoms were excluded from the study. The protocol was approved by the Scientific and Radioprotection Committees of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) and written informed consent was obtained from subjects prior to participation.

### 2.2. Study Protocol

All volunteers were submitted to pulmonary scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-DTPA radioaerosol in two stages: scintigraphy in spontaneous breathing and breathing under EPAP (RHDSON Vital Signs<sup>®</sup>, New Jersey, USA). The EPAP system used was composed of a siliconized face mask, containing a unidirectional valve and an expiratory resistance mechanism. From this valve, adjustable PEEP generator to 5, 10, 15, and 20 cm H<sub>2</sub>O was adapted. The face mask used was flexible, siliconized, and transparent with an adjustable cushion and hook rings for fixation, which enabled an easy adaptation to the volunteer. The face/mask sealing was done through flexible straps, which prevented the escape of the gas flow. Each subject served as his/her own control.

## 2.3. Study Measurements

### 2.3.1. Evaluation of pulmonary function

Pulmonary function was measured by a spirometric computerized test (Eric Jaeger GmbH, Würzburg, Germany). The parameters studied were the following: forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>) and forced vital capacity (FVC). All measurements were made by a technician accredited by the Brazilian Society of Pneumology and Tisiology; the technician was blind for the study. The values were expressed as absolute and predicted as recommended by the American Thoracic Society.

### 2.3.2. Aerosol pulmonary scintigraphy

The <sup>99m</sup>Tc-DTPA was chelated by adding <sup>99m</sup>Tc-perthecnetate (<sup>99m</sup>Tc-O<sub>4</sub><sup>-</sup> IPEN-TEC, Brazil) to 740 M Bq (20mCi) of DTPA (Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, Brazil) in 5ml of normal saline. The labeling efficiency was confirmed to be above 98% by instant thin layer chromatographic. This solution was placed in the nebulizer reservoir (Aerogama<sup>®</sup>, Medical, Porto Alegre, RS, Brazil) with an oxygen inflow of 9 liters/minute, which was inhaled a normal tidal breath by the volunteer for 3 minutes. During nebulizations, the subjects remained under supervision, which enabled for the verification of the correct performance of inhaling maneuvers as well as for the correction of eventual errors in the inhaling techniques of the radiopharmaco. Next, the volunteer was placed in a sitting position over a gamma camera (Starcam 4000i, GE, EUA) and images were obtained every 20 seconds for a 30-minute period. Two regions of interest (ROIs) were defined: left lung and right lung, which were computer-drawn manually, and a time-activity curve was constructed. The negative inclination of each curve was defined as the clearance of each lung, by using the maximum and minimum values of the clearance. The clearance rate was expressed as the half-time (T<sub>1/2</sub>), i.e, the time for the activity to decrease 50% of the peak value.

### 2.3.3. The pulmonary clearance rate of $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA aerosol with expiratory positive airway pressure (EPAP)

By a computer-generated randomization scheme, the volunteers were allocated in Group 1 (control group – volunteers submitted to pulmonary scintigraphy in spontaneous breathing and EPAP-10 group – after the interval of a week, these volunteers were submitted to pulmonary scintigraphy under 10 cmH<sub>2</sub>O EPAP); Group 2 (control group – volunteers submitted to pulmonary scintigraphy in spontaneous breathing and EPAP-15 group – after the interval of a week, these volunteers were submitted to pulmonary scintigraphy under 15 cmH<sub>2</sub>O EPAP), and Group 3 (control group – volunteers submitted to pulmonary scintigraphy in spontaneous breathing and EPAP-20 group – after the interval of a week, these volunteers were submitted to pulmonary scintigraphy under 20 cmH<sub>2</sub>O EPAP).

## 2.4. Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using a commercial statistical analysis package (SPSS, version 14.0; SPSS, Inc., Chicago, IL). Data are expressed as mean  $\pm$  SE, unless stated otherwise. The analysis of variance (ANOVA) and Tukey's test were used to control covariables (age, body mass, height, and BMI). Qualitative data were analyzed using the chi-square test. Pearson's correlation was used in order to verify an association between the  $T_{1/2}$   $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA and the anthropometric data. Between-groups comparisons were performed using analysis of variance (ANOVA). The level of significance was set at  $p < 0.05$  for all statistical comparisons.

## 3. Results

### 3.1. Characteristics of the subjects

Thirty young healthy adults were studied: 15 female and 15 male. These volunteers were randomly allocated into the Group 1 ( $n = 10$ ), Group 2 ( $n = 10$ ), and



Group 3 (n = 10). Their general baseline characteristics are summarized in Table 1. It was observed that gender distribution ( $p = 0.061$ ) and age of the volunteers ( $p = 0.286$ ) did not vary significantly between groups. ( $p = 0.009$ ), height ( $p = 0.017$ ), and BMI ( $p = 0.004$ ) between Group 2 and Group 3. As to the evaluation of pulmonary function, there was no difference between FVC values ( $p = 0.347$ ) and FEV<sub>1</sub> ( $p = 0.356$ ) in the 3 groups, which shows the normality for pulmonary function of the sample.

No significant correlation was found between variables age ( $r = -0.120$ ,  $p = 0.951$ ), body mass ( $r = 0.115$ ,  $p = 0.545$ ), height ( $r = 0.085$ ,  $p = 0.655$ ), BMI ( $r = 0.120$ ,  $p = 0.528$ ), and the pulmonary clearance rate of <sup>99m</sup>Tc-DTPA, as shown in Table 2.

In female individuals, the T<sub>1/2</sub> was  $74.40 \pm 35.40$  minutes, and in male individuals it was  $74.36 \pm 29.82$  minutes; there was no significant variation in the pulmonary clearance rate of <sup>99m</sup>Tc-DTPA between genders ( $p = 0.80$ ).

### 3.2. Pulmonary Clearance of <sup>99m</sup>Tc-DTPA Aerosol

The analysis of results related to the pulmonary clearance rate of <sup>99m</sup>Tc-DTPA was done considering the mean of the left and right lungs, given that no statistical difference was found between the two lungs in the 3 groups analyzed: Group 1 ( $p = 0.258$ ); Group 2 ( $p = 0.908$ ); Group 3 ( $p = 0.570$ ).

Group 1, did not show statistically significant reduction in T<sub>1/2</sub> values from  $90.38 \pm 25.40$  to  $73.30 \pm 30.64$  minutes ( $p = 0.097$ ) (Figure 1). In Group 2, there was a significant reduction in T<sub>1/2</sub> values from  $89.84 \pm 28.95$  to  $63.17 \pm 22.17$  minutes ( $p = 0.001$ ) (Figure 1). Group 3, no significant variation in T<sub>1/2</sub> values was observed from  $99.33 \pm 49.60$  to  $64.52 \pm 29.65$  minutes ( $p = 0.124$ ), as shown in Figure 1. As to the variation in T<sub>1/2</sub> values between groups, it is important to highlight that no significant variation was found ( $p = 0.606$ ).

#### 4. Discussion

The present study is, to our knowledge, the first to investigate the effect of different levels of expiratory positive airway pressure (EPAP) in pulmonary clearance rate of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA aerosol. Our data showed that only 15 cmH<sub>2</sub>O EPAP was able to induce an increase in epithelial permeability (Figure 1).

It is known that the increase in end-expiratory lung volume (EELV) produced by the EPAP reduces airway resistance and promotes increase in functional residual capacity (FRC) (Finucane et al, 2005). Moreover, the FRC may increase due to 3 other effects, as follows: airway and alveolar distension, prevention of alveolar collapse during expiration, and recruitment of collapsed alveoli (Villar, 2005).

From the standpoint of the effect of different levels of continuous positive airway pressure (CPAP), the pulmonary clearance rate of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA in healthy individuals has been previously reported by our group (Paiva et al, 2005). Contrary to the results presented herein, our previous data showed that 20 cmH<sub>2</sub>O CPAP induce an increase in epithelial permeability.

Considering that pulmonary insufflation at elevated lung volumes induced an increase pulmonary clearance of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA (Rinderknecht et al, 1980; Marks et al, 1985; Bishai et al, 2007), we hypothesized that the application of 20 cmH<sub>2</sub>O EPAP should significantly increase in pulmonary clearance rate of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA aerosol. However, our results did not support this early hypothesis. The application of 20 cmH<sub>2</sub>O EPAP did not induce an increase in pulmonary clearance rate of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA aerosol.

A probable biological reason for this differing finding may be due to the effect of 20 cmH<sub>2</sub>O EPAP on reduction alveolar capillary perfusion by compression of alveolar capillaries and extra-alveolar vessels; this fact might have directly affected the pulmonary clearance of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA, resulting in an important effect of decrease in pulmonary clearance rate of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA, as seen in some volunteers in Group 3. It is known that the extremely thin membrane of alveolar capillaries exposes them to quite high pressure in their walls. On its turn, this pressure is determined by the rate

between longitudinal tension in walls and their thickness (Maina and West, 2005). The high states of lung inflation, such as 20 cmH<sub>2</sub>O EPAP, could induce a stress failure of pulmonary capillaries, and this would probably be due the increased tension exerted on the capillary wall.

High levels of PEEP levels may induced stress failure in the BGB. In these cases, discontinuity of the endothelial or epithelial layer may be observed, keeping intact the basal membrane, probably because it is formed by type IV collagen, which gives it high tensile resistance. One also discusses whether these microlesions or discontinuities occur at the level of intercellular junctions. An important characteristic of these lesions is that they are quickly reversible once the transmural pressure or the hydrostatic transmural pressure on the pulmonary capillary is reduced (West, 2003). According to Elliott et al (1992), around 70% of epithelial and endothelial microlesions induced by high states of lung inflation are reverted in a few minutes.

Based on the above described assumption, it is important to highlight that one may not rule out the possibility that the appearance of epithelial microlesions, secondary to the application of positive expiratory pressure, are responsible for the increase in pulmonary clearance rate of <sup>99m</sup>Tc-DTPA observed in the present study only when the pressure value level of 15 cmH<sub>2</sub>O EPAP was applied.

The effect of PEEP on solute clearance has been described as a sigmoidal dose-response relationship dependent of the pressure value level applied (5 to 15 cmH<sub>2</sub>O); in other words, the pulmonary clearance rate of <sup>99m</sup>Tc-DTPA accelerates exponentially due to the increase in lung volume caused by the administration of different PEEP levels (Marks et al, 1985).

Contrary to what was shown in the present study when the pressure level of 20 cmH<sub>2</sub>O was applied, Suzuki et al (1995) observed that, during the application of 20 cmH<sub>2</sub>O PEEP, the increase in pulmonary clearance returned to the baseline after the discontinuity of the application of positive pressure, which suggests that the increase in pulmonary clearance rate of <sup>99m</sup>Tc-DTPA with application of PEEP is reversible after breathing returns to atmospheric pressure levels. However, one

cannot deny that this fact may have happened when the level of 15 cmH<sub>2</sub>O of EPAP was applied.

The mechanisms by which high levels of pulmonary insufflation cause an increase in pulmonary clearance of <sup>99m</sup>Tc-DTPA remain controversial. Some authors attribute this effect by increase of the diffusion area alveolar surface (Rizk et al, 1984), to the increase in epithelial permeability (Mason et al, 1984), to the functional alterations suffered by the layer of the pulmonary surfactant (Groth, 1991), or to distension of intercellular junctions of the alveolar epithelium (Suzuki et al, 1995; Ludwigs and Philip, 1998; Bishai et al, 2007).

It was demonstrated in the present study that when the level of 10 cmH<sub>2</sub>O was applied no significant statistical difference was found in pulmonary clearance of <sup>99m</sup>Tc-DTPA radioaerosol (Fig. 1) However, in the study conducted by Bishai et al (2007), there was an increase in pulmonary epithelial permeability of mice with the application level of 10 cmH<sub>2</sub>O PEEP. This difference in pulmonary clearance may occur due to the fact that mice present smaller alveoli and are probably more sensible to the distension of interepithelial junctions of the alveolar epithelium induced by the application of lower pressure levels.

Previous studies in humans (Rinderknecht et al, 1980), sheep (O'Brodovich et al, 1986; Cooper et al, 1987), and dogs (Rizk et al, 1984; Oberdorster et al, 1984) showed that the application of PEEP increases in lung volume and accelerates the pulmonary clearance rate of <sup>99m</sup>Tc-DTPA. The evidence that high levels of positive pressure may cause lesions in the microstructure of the pulmonary epithelium, with the consequent increase in alveolar permeability, render pertinent randomized controlled studies on the use of reduced tidal volume in ventilator-dependent patients in order to reduce the incidence of lesions in the alveolar microstructure and volumetric trauma.

Therefore, we may summarize the causes of the increase in pulmonary epithelial permeability, as shown in the present study when the pressure level of 15 cmH<sub>2</sub>O of EPAP was applied, due to the distension of interepithelial junctions of

the alveolar epithelium and to functional alterations in the integrity of the layer of the surfactant that covers the alveolar surface.

It is important to discuss the limitations of the present study. First, perhaps the sample number was insufficient to detect the accelerates in the pulmonary clearance rate of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA in the volunteers submitted to pulmonary scintigraphy under 20 cmH<sub>2</sub>O EPAP (Group 3). Second, another important point is the heterogeneity observed in pulmonary clearance of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA radioaerosol in Group 3, which resulted in considerable variability among subjects.

In conclusion, our study showed that only the pressure value level of 15 cmH<sub>2</sub>O EPAP the increase in pulmonary epithelial permeability, expressed by the decrease in the  $T_{1/2}$  of this compound. Considering the growing use of continuous positive airway pressure (CPAP) or expiratory positive airway pressure (EPAP) under conditions of noninvasive positive pressure ventilation, and for a prolonged period of time, in several clinical situations, future investigations should be made aiming to extend these findings.

#### **4. Acknowledgments**

The authors would like to thank the Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC), the Fundo de Incentivo a Pesquisa (FIPE) of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), and Estela Fernandes for her extremely important contribution to the performance of the scintigraphy exams.

## 5. References

- American Thoracic Society, 2005. ATS/ERS Standardization of Spirometry. European Respiratory Journal. Leiden. Vol. 26 (2). pp. 319 – 338.
- Bishai, J.M., Mitzner, W., Tankersley, C.G., Wagner, E.M., 2007. PEEP-induced changes in permeability in inbred mouse strains. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 156, 340-344.
- Budinger, G.R., Sznajder, J.I., 2006. The alveolar-epithelial barrier: a target for potential therapy. *Clin Chest Med.* 27, 655-669.
- Cooper, J.A., Van, Der Zee H., Line, B.R., Malik, A.B., 1987. Relationship of end-expiratory pressure. Lung volume and <sup>99m</sup>Tc-DTPA clearance. *J. Appl. Physiol.* 63, 1586-1590.
- Elliott, A.R., Fu, Z., Tsukimoto, K., Prediletto, R., Mathieu-Costello, O., West, J.B., 1992. Short-term reversibility of ultrastructural changes in pulmonary capillaries caused by stress failure. *J. Appl. Physiol.* 73, 1150-1158.
- Finucane, K.E., Panizza, J.A., Singh, B., 2005. Efficiency of the normal human diaphragm with hyperinflation. *J Appl Physiol.* 99, 1402-1411.
- Groth, S., 1991. Pulmonary clearance of <sup>99m</sup>Tc-DTPA. An index of alveolar epithelial permeability. *Danish Med Bull* 38, 189-203.
- Ludwigs, U., Philip, A., 1998. Pulmonary epithelial permeability and gas exchange: a comparison of inverse ratio ventilation and conventional mechanical ventilation in oleic acid-induced lung injury in rabbits. *Chest.* 113, 459-466.
- Marks, J.D., Luce, J.M., Lazar, N.M., Ngao-Sun, W., Lipavsky, A., Murray, J.F., 1985. Effect of increases in lung volume on clearance of aerosollized solute from human lungs. *J. Appl. Physiol.* 59, 1242-1248.

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

Maina, N.J., West, J.B., 2005. Thin and strong! The bioengineering dilemma in the structural and functional design of the blood-gas barrier. *Physiol. Rev.* 85, 811-844.

Menna-Barreto, S., Carvalho, P.A., Ludwig, E.B., 1984. Avaliação do fluxo sanguíneo pulmonar regional com macroagregados. *Revista HCPA.* 4, 25-28.

Oberdorster, G., Utell, J.M., Weber, D.A., Ivanovich, M., Hyde, R.W., Morrow, P.E., 1984. Lung clearance of inhaled <sup>99m</sup>Tc-DTPA in the dog. *J Appl Physiol.* 57, 589-595.

O'Brodovich, H., Coates, G., Marrin, M., 1986. Effect of inspiratory resistance and PEEP on <sup>99m</sup>Tc-DTPA clearance. *J. Appl. Physiol.* 60, 1461-1465.

Paiva, D.N., Spiro, B.L., Masiero, P.R., Albuquerque, I.M., Menna-Barreto, S.S., 2005. Estudo da permeabilidade do epitélio pulmonar através do radioaerossol dietilenotriaminopentacético (DTPA) com o uso de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP). *Ciências Médicas. Porto Alegre. UFRGS.*

Rinderknecht, J., Shapiro, L., Krauthammer, M., Taplin, G., Wasserman, K., Uszeler J.M., Efron R., 1980. Accelerated clearance of small solutes from the lungs in interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis.* 121, 105-117.

Rizk, N.W., Luce, J.M., Hoeffel, J.M., Price, D.C., Murray, J.F., 1984. Site of deposition and factors affecting clearance of aerosolized solute from canine lungs. *J Appl Physiol.* 56, 723-729.

Smith, R.J., Hyde, R.W., Waldman, D.L., Freund, G.G., Weber, D.A., Utell, M.J., Morrow, P.E., 1992. Effect of pattern of aerosol inhalation on clearance of technetium-99m-labeled diethylenetriamine pentaacetic acid from the lungs of normal humans. *Am Rev Respir Dis.* 145, 1109-1116.

Suzuki, Y., Kanazawa, M., Fujishima, S., Ishizaka, A., Kubo, A., 1995. Effect of external negative pressure on pulmonary  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA clearance in humans. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 152, 108-112.

Villar, J., 2005. The use of positive end-expiratory pressure in the management of the acute respiratory distress syndrome. *Minerva Anesthesiol.* 71, 265-272.

West, J.B., 2003. Thoughts on the pulmonary blood-gas barrier. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 285, L501-L513.



Table 1: Anthropometric and spirometric data of subjects

Variables	Group 1	Group 2	Group 3	Value of p <sup>*</sup>
	EPAP 10 cmH <sub>2</sub> O	EPAP 15 cmH <sub>2</sub> O	EPAP 20 cmH <sub>2</sub> O	
Gender (M/F)	6/4	2/8	7/3	0.061
Age (years)	27.70 ± 5.14	30.40 ± 5.97	26.67 ± 5.17	0.286
Weight (Kg)	70.70 ± 13.69	60.45 ± 5.26	76.50 ± 11.57	0.009 2 versus 3
Height (cm)	173 ± 7.72	165.50 ± 5.50	176.11 ± 8.51	0.017 2 versus 3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.45 ± 2.86	22.07 ± 1.59	24.54 ± 2.00	0.004 2 versus 3
FVC (% predicted)	99.5 ± 15.97	97.04 ± 17.88	99.46 ± 18.58	0.347
FEV <sub>1</sub> (% predicted)	97.82 ± 12.35	99.38 ± 12.61	98.66 ± 14.45	0.356

Values are expressed in mean ± SD. BMI: body mass index; FVC: forced vital capacity; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in the first second. \* Value of p refers to the comparison between groups.

Table 2: Analysis of correlations between pulmonary clearance rate of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA and age, weight, height, BMI

Variables	PM Rate ( $T_{1/2}$ )
	Value of r/ Value of p*
Age (years)	-0.120/0.951
Weight (Kg)	0.115/0.545
Height (cm)	0.085/0.655
BMI ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ )	0.120/0.528

PM Rate: mean of right and left lungs of rate of pulmonary clearance rate of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA;  $T_{1/2}$ : aerosol scintigraphy pulmonary half-life time; BMI = body mass index;  $p < 0.005$ .

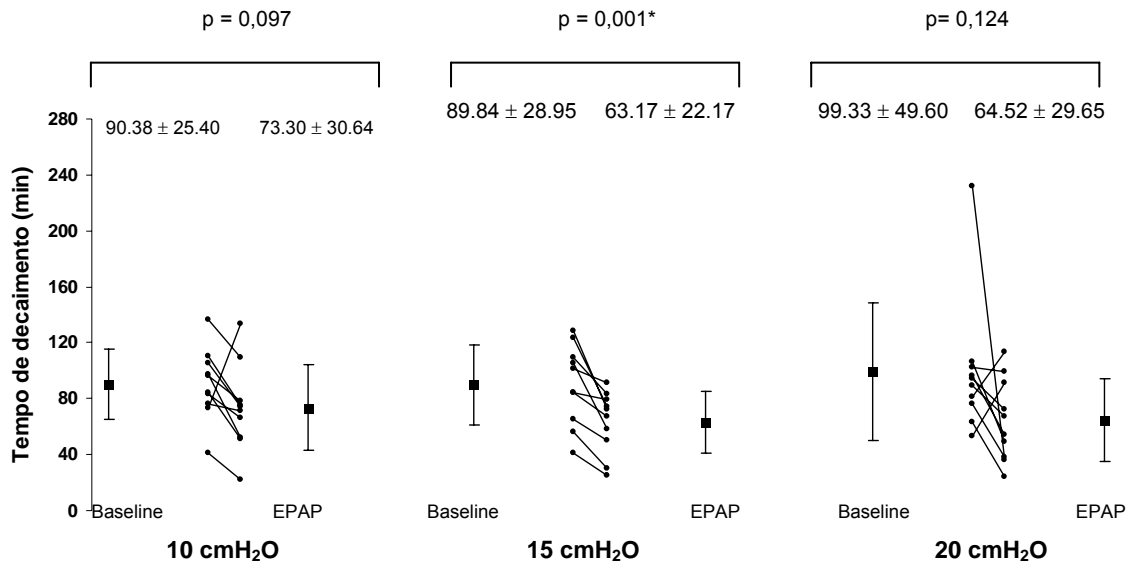


Figure 1: Variation in the half-time transfer of  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  ( $T_{1/2}$ ) with the use of 10 cmH<sub>2</sub>O, 15 cmH<sub>2</sub>O (\* $p < 0.01$ ), and 20 cmH<sub>2</sub>O EPAP.

**6 ARTIGO CIENTÍFICO NA VERSÃO EM PORTUGUÊS**

---

**EFEITO DA EPAP NA DEPURAÇÃO PULMONAR DO  
<sup>99m</sup>Tc-DTPA EM INDIVÍDUOS HÍGIDOS**

**EFEITO DA EPAP NA DEPURAÇÃO PULMONAR DO <sup>99m</sup>Tc-DTPA EM  
INDIVÍDUOS HÍGIDOS**

Isabella Martins de Albuquerque<sup>1</sup>, Dulciane Nunes Paiva<sup>2</sup>, Genocir Franke<sup>3</sup>, Paulo Ricardo Masiero<sup>4</sup>, Bernardo Leão Spiro<sup>5</sup>, Dannuey Machado Cardoso<sup>6</sup>, Sérgio Saldanha Menna-Barreto<sup>7</sup>

<sup>1, 2, 6</sup> Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, RS, Brazil

<sup>3, 4, 5</sup> Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA),  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>7</sup> Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA),  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

**Submetido ao Respiratory Physiology & Neurobiology  
“RESPNB1216”**

Correspondência do autor: Universidade de Santa Cruz do Sul, Av. Independência,  
2293 Santa Cruz do Sul, 2293, CEP 96815-900, Brazil.

Tel: +55 51 3717-7387; fax: +55 51 3717-1855

E-mail adress: isabella@unisc.br (Isabella Martins de Albuquerque)

## Resumo

A taxa de depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA se constitui em um excelente índice da permeabilidade pulmonar. A pressão positiva expiratória (EPAP), aplicada de forma não-invasiva, promove aumento do volume pulmonar. Para determinar se a pressão positiva altera a permeabilidade pulmonar, nós mensuramos a taxa de depuração pulmonar do aerossol  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA na posição sentada em indivíduos hígidos ( $n = 30$ ) respirando sob o efeito de 10, 15 e 20  $\text{cmH}_2\text{O}$  de EPAP. Nós observamos o aumento da taxa de depuração do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA ( $T_{1/2}$ ) quando 15  $\text{cmH}_2\text{O}$  de EPAP foi aplicada ( $p = 0,001$ ), porém com o emprego de 10  $\text{cmH}_2\text{O}$  ( $p = 0,097$ ) e 20  $\text{cmH}_2\text{O}$  de EPAP ( $p = 0,124$ ) não houve alteração do  $T_{1/2}$   $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA. Nós concluímos que 15  $\text{cmH}_2\text{O}$  de EPAP reduziu o  $T_{1/2}$  do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA enquanto que pressões de 10  $\text{cmH}_2\text{O}$  e 20  $\text{cm H}_2\text{O}$  não reduziram. Esses resultados podem refletir o efeito da insuflação pulmonar sobre a perfusão dos capilares pulmonares alveolares e extra-alveolares o que afeta diretamente a depuração do radioaerossol de  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA.

Descritores: Depuração pulmonar;  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA; EPAP.

## 1. Introdução

A barreira alvéolo-capilar, também chamada de barreira gás-sangue (BGS), por sua espessura extremamente fina e delgada, é um excelente meio de separação entre o ar alveolar e o sangue dos capilares pulmonares, permitindo de forma rápida e eficiente a troca dos gases respiratórios e dificultando a difusão de partículas hidrossolúveis em suspensão no ar alveolar. Trata-se de uma grande área de superfície susceptível a lesões por agentes químicos, físicos ou biológicos. A BGS torna-se especial pelo fato de apresentar uma enorme resistência tênsil ao estresse (West, 2003; Maina and West, 2005).

A integridade dessa barreira que separa o ar alveolar do sangue do capilar pulmonar é de fundamental importância na manutenção da homeostase pulmonar. A barreira alvéolo-capilar apresenta algumas particularidades, pois além de prover uma grande área de superfície (50-100 m<sup>2</sup>), é uma estrutura extremamente fina (igual ou menor de 2 µm de espessura), devendo ainda prover grande resistência às tensões aplicadas constantemente à sua superfície, como durante o exercício intenso que produz elevadas pressões de capilar pulmonar e também em situações de hiperinsuflação pulmonar quando a parede alveolar sofre tensão longitudinal (Budinger and Sznajder, 2006).

A permeabilidade epitelial pulmonar pode ser avaliada pela taxa de depuração pulmonar do radioaerossol de dietilenotriaminopentacético marcado com Tecnécio-99m (<sup>99m</sup>Tc-DTPA) (Menna-Barreto et al., 1984). A técnica é não-invasiva, relativamente de baixo-custo, baixa radiação e de fácil execução (Smith et al., 1992).

Vários estudos têm demonstrado o efeito da pressão positiva expiratória final (PEEP) na taxa de depuração do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA. Trabalhos prévios em humanos (Rinderknecht et al., 1980, Paiva et al., 2005), ovelhas (O'Brodoovich et al., 1986; Cooper et al., 1987), cães (Rizk et al., 1984; Oberdorster et al., 1984) e camundongos (Bishai et al., 2007) demonstraram o efeito da PEEP como responsável pelo aumento da depuração do aerossol  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA.

O objetivo principal deste estudo foi avaliar o padrão da remoção pulmonar do radioaerossol do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA em indivíduos hígidos, sob o uso de pressão positiva expiratória nas vias aéreas (EPAP) de 10, 15 e 20 cmH<sub>2</sub>O.

## **2. Métodos**

### **2.1. Indivíduos**

Foram incluídos indivíduos com idade superior ou igual a 18 anos, não-tabagistas ou que tivessem abandonado a prática tabágica nos 30 ou mais dias precedentes ao estudo. Foram excluídas gestantes ou mulheres com atraso menstrual, mulheres em lactação, indivíduos com pneumopatias crônicas ou sintomas respiratórios agudos. O protocolo deste estudo foi aprovado pelas Comissões Científicas e de Radioproteção do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), tendo sido obtido consentimento pós-informado de todos os indivíduos incluídos no estudo.



## 2.2. Protocolo do estudo

Todos os voluntários foram submetidos à cintigrafia pulmonar com radioaerossol de  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA em duas etapas: cintigrafia em respiração espontânea e respiração sob suporte ventilatório por EPAP (RHDSOON Vital Signs<sup>®</sup>, New Jersey, EUA). O sistema EPAP utilizado foi composto por uma máscara facial siliconizada, contendo válvula unidirecional e um mecanismo de resistência expiratória. A partir desta válvula adaptou-se um gerador de PEEP ajustável a 5, 10, 15 e 20 cmH<sub>2</sub>O. A máscara facial utilizada foi flexível, siliconizada, transparente com coxim ajustável e garra para fixação o que viabilizou fácil adaptação ao paciente. O vedamento máscara/face foi realizado através de presilhas flexíveis o que impediu o escape do fluxo de gás. Cada indivíduo foi o controle de si mesmo sendo os exames realizados com intervalo de uma semana.

## 2.3. Mensurações do estudo

### 2.3.1. Avaliação da função pulmonar

A avaliação da função pulmonar através do teste espirométrico serviu para atestar a normalidade da função ventilatória pulmonar. O teste foi realizado utilizando o espirômetro Jaeger, v 4.31a (Jaeger, Wuertzburg, Germany). Os parâmetros estudados foram: o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) e a capacidade vital forçada (CVF). Todas as medidas foram realizadas por um técnico credenciado pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, cego

para o estudo. Os valores obtidos foram expressos em percentagem do valor previsto de acordo com as normas da *American Thoracic Society* (2005).

### 2.3.2. Cintigrafia Pulmonar

O  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA foi preparado através da adição do  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetato ( $^{99m}\text{Tc-O}_4^-$  IPEN-TEC, Brasil) ao DTPA (Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, SP, Brasil) em 5 ml de soro fisiológico. A qualidade cromatográfica do complexo foi controlada testando-se cada lote de solução do DTPA a ser nebulizada. A cromatografia em camada fina foi realizada com cromatofolhas de alumínio sílica gel 60 (Merck, Darmstadt, Germany), usando-se acetona como solvente. A contagem foi realizada através de um espectrômetro (Contador Gamma de Poço para RIA/IRMA, modelo MN 2000 EIP-Injetron Electronica, Buenos Aires, Argentina). A ligação do  $^{99m}\text{Tc-O}_4^-$  ao DTPA, na preparação resultante, deveria ser superior a 98%.

O radioaerossol foi administrado por aparelho portátil específico para inalação pulmonar de aerossóis radioativos (Aerogama<sup>®</sup>, Medical, Porto Alegre, RS, Brasil). Utilizou-se um fluxo contínuo de 9 l/min de oxigênio. O material nebulizado foi constituído de 20 mCi de  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA diluído em 5 ml de solução fisiológica. A nebulização teve duração de três minutos e foi realizada com o indivíduo em posição sentada, ventilando lentamente em volume de ar corrente. Durante a realização das nebulizações, os indivíduos permaneceram sob supervisão, possibilitando a constatação do desempenho correto das manobras inalatórias e a correção de eventuais erros de técnicas na inalação do radiofármaco.

Após o término da nebulização, cada indivíduo foi encaminhado imediatamente à sala de exames com a finalidade da aquisição das imagens seqüenciais do tórax através de gama-câmara tipo Anger (Starcam 4000i, GE, EUA), a cada 20 segundos, durante período total de exame de 30 minutos. Todos os voluntários foram examinados na posição sentada. A aquisição foi acoplada a um sistema de processamento de dados (Starcam 4000i, GE, EUA). As regiões de interesse (ROI) foram definidas criando-se um retângulo o mais próximo possível dos limites da atividade radioativa em cada pulmão. A altura dos retângulos foi determinada pelos pontos mais laterais e mais mediais de cada pulmão. Assim, foi possível visibilizar a distribuição do radioaerossol em ambos os campos pulmonares. A taxa de depuração pulmonar foi então, calculada a partir do ajuste monoexponencial da curva tempo-atividade de cada uma das regiões previamente definidas. Os valores obtidos foram expressos através da meia-vida de transferência ( $T_{1/2}$ ), em minutos, para cada pulmão e para a média dos dois pulmões. O  $T_{1/2}$  é o tempo decorrido para que a contagem radioativa inicial decaia pela metade.

### 2.3.3. Taxa de Depuração Pulmonar do Radioaerossol de $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA com Pressão Positiva Expiratória nas Vias Aéreas (EPAP)

Os indivíduos foram alocados, através de um esquema de randomização gerado por computador, em Grupo 1 (grupo controle- indivíduos submetidos à cintigrafia pulmonar em respiração espontânea e grupo EPAP de 10 cmH<sub>2</sub>O – após o intervalo de uma semana, esses indivíduos foram submetidos à cintigrafia pulmonar sob EPAP de 10 cmH<sub>2</sub>O); Grupo 2 (grupo controle – indivíduos submetidos à cintigrafia pulmonar em respiração espontânea e grupo EPAP de 15 cmH<sub>2</sub>O –

após o intervalo de uma semana, esses indivíduos foram submetidos á cintigrafia pulmonar sob EPAP de 15 cmH<sub>2</sub>O); e Grupo 3 (grupo controle – indivíduos submetidos à cintigrafia pulmonar em respiração espontânea e Grupo EPAP de 20 cmH<sub>2</sub>O – após o intervalo de uma semana, esses indivíduos foram submetidos á cintigrafia pulmonar sob EPAP de 20 cmH<sub>2</sub>O).

#### 2.4. Análise Estatística

Os dados foram analisados utilizando-se o programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*), versão 14.0 (SPSS Inc., Illinois, Chicago, USA) sendo informados como média  $\pm$  desvio padrão (DP). Foi utilizado o teste de análise da variância (ANOVA) e o teste de Tukey para controle das co-variáveis (idade, massa corporal, altura e IMC). Os dados qualitativos foram analisados pelo teste do Qui-Quadrado. Para verificar possível associação entre o  $T_{1/2}^{99mTc-DTPA}$  e os dados antropométricos foi utilizado o teste de Correlação de Pearson. Para avaliar o comportamento do  $T_{1/2}^{99mTc-DTPA}$  entre os grupos avaliados comparando a situação controle com a situação da intervenção foi utilizada a análise de variância para medidas repetidas (ANOVA). Para comparar as médias do  $T_{1/2}$  entre os grupos pressóricos, ajustando pela média do  $T_{1/2}$  basal, foi utilizada a análise de covariância (ANCOVA). Para efeito de significância estatística foi estabelecido um  $p < 0,05$ .

### 3. Resultados

#### 3.1. Características dos indivíduos

Foram estudados 30 indivíduos hígidos adultos jovens – 15 do sexo feminino e 15 do sexo masculino que constituíram o Grupo 1 (n = 10), Grupo 2 (n = 10) e

Grupo 3 (n = 10). A Tabela 1 mostra a análise das características dos indivíduos nos três grupos avaliados. Observou-se que a distribuição do sexo ( $p = 0,061$ ) bem como a idade dos indivíduos ( $p = 0,286$ ) não variou entre os grupos estudados. Houve variação significativa da massa corporal ( $p = 0,009$ ), altura ( $p = 0,017$ ) e IMC ( $p = 0,004$ ) entre o Grupo 2 e 3. No que diz respeito à avaliação da função pulmonar não houve diferença entre os valores da CVF ( $p = 0,347$ ) e VEF<sub>1</sub> ( $p = 0,356$ ) nos três grupos, demonstrando a normalidade da função pulmonar da amostra.

Ao correlacionar as variáveis idade ( $r = -0,120$ ,  $p = 0,951$ ), massa corporal ( $r = 0,115$ ,  $p = 0,545$ ), altura ( $r = 0,085$ ,  $p = 0,655$ ) e IMC ( $r = 0,120$ ,  $p = 0,528$ ) com o  $T_{1/2}$  do radioaerossol <sup>99m</sup>Tc-DTPA não foi constatada correlação significativa entre tais variáveis e a taxa de depuração pulmonar do <sup>99m</sup>Tc-DTPA como demonstrada na Tabela 2.

O sexo dos indivíduos não interferiu no  $T_{1/2}$  do composto <sup>99m</sup>Tc-DTPA. Nos indivíduos do sexo feminino o  $T_{1/2}$  foi de  $74,40 \pm 35,40$  minutos e no sexo masculino de  $74,36 \pm 29,82$  minutos, não havendo variação significativa da taxa de depuração desse composto entre os sexos ( $p = 0,80$ ).

### 3.2. Depuração Pulmonar do Complexo <sup>99m</sup>Tc-DTPA

A análise dos resultados relacionados à taxa de depuração do composto <sup>99m</sup>Tc-DTPA foi realizada considerando-se a média do pulmão esquerdo e direito, visto que não foi encontrada diferença estatística entre os dois pulmões nos três grupos analisados: Grupo 1 ( $p = 0,258$ ); Grupo 2 ( $p = 0,908$ ); Grupo 3 ( $p = 0,570$ ).

Os indivíduos que se submeteram à cintigrafia com EPAP de 10 cmH<sub>2</sub>O (Grupo 1), não apresentaram redução estatística significativa do T<sub>1/2</sub> (de 90,38 ± 25,40 para 73,30 ± 30,64 minutos) (p = 0,097) (Figura 1). Aqueles submetidos à pressão positiva de 15 cmH<sub>2</sub>O (Grupo 2) apresentaram redução significativa do T<sub>1/2</sub> (de 89,84 ± 28,95 para 63,17 ± 22,17 minutos) (p = 0,001) (Figura 1). Ao analisar o emprego do nível de EPAP de 20 cmH<sub>2</sub>O (Grupo 3) observou-se que não houve variação significativa do T<sub>1/2</sub> (de 99,33 ± 49,60 para 64,52 ± 29,65 minutos) (p = 0,124) como demonstrada na Figura 01. No que diz respeito à variação do T<sub>1/2</sub> do composto <sup>99m</sup>Tc-DTPA entre os grupos é importante ressaltar que não houve variação significativa (p = 0,606).

#### 4. Discussão

O presente trabalho descreveu pela primeira vez o efeito de diferentes níveis da pressão positiva expiratória (EPAP) sobre a taxa de depuração do radioaerossol <sup>99m</sup>Tc-DTPA. Nossos dados evidenciaram que somente a pressão positiva expiratória nas vias aéreas (EPAP) de 15 cmH<sub>2</sub>O foi capaz de produzir aumento da depuração pulmonar do radioaerossol do <sup>99m</sup>Tc-DTPA (Figura 1).

Sabe-se que o aumento do volume pulmonar expiratório final produzido pela EPAP reduz a resistência nas vias aéreas e promove o aumento da capacidade residual funcional (CRF) (Finucane et al., 2005). Além dessa razão, a CRF pode aumentar devido a três outros efeitos que são à distensão das vias aéreas e alvéolos, à prevenção do colapso alveolar durante a expiração e ao recrutamento de alvéolos colapsados (Villar, 2005).

A depuração pulmonar do radioaerossol de  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA em indivíduos hígidos sob o efeito de diferentes níveis de pressão positiva contínua (CPAP) foi previamente reportada por nosso grupo (Paiva et al., 2005). Contrariamente aos resultados aqui apresentados, nossos dados anteriores evidenciaram que a CPAP de 20 cmH<sub>2</sub>O produziu aumento da taxa de depuração do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA.

Desde que a insuflação pulmonar a elevados volumes causa aumento na depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA (Rinderknecht et al., 1980; Marks et al., 1985; Bishai et al., 2007), nós hipotetizamos que a aplicação de 20 cmH<sub>2</sub>O de EPAP deveria significativamente aumentar a depuração pulmonar do radioaerossol  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA. Nossos resultados, por sua vez, não suportaram a hipótese inicial. A aplicação de 20 cmH<sub>2</sub>O de EPAP não produziu aumento da taxa de depuração do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA.

Uma provável explicação biológica para esse achado discrepante pode ser devido ao efeito da pressão de 20 cmH<sub>2</sub>O de EPAP sobre a perfusão dos capilares pulmonares alveolares e extra-alveolares, fato esse que poderia ter afetado diretamente a depuração do radioaerossol de  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA, ocasionando um importante efeito de diminuição da taxa de depuração como observado em alguns voluntários do Grupo 3. Sabe-se que a membrana extremamente fina dos capilares alveolares expõe os mesmos a uma pressão bastante elevada em suas paredes. Essa pressão, por sua vez, é determinada pela razão entre a tensão longitudinal nas paredes e sua espessura (Maina e West, 2005). A aplicação de um volume pulmonar mais alto, como, por exemplo, o nível pressórico de 20 cmH<sub>2</sub>O de EPAP, poderia

induzir á uma falência por pressão da BGS, provavelmente devido ao aumento das forças que atuam nos capilares pulmonares.

Níveis elevados de PEEP podem ocasionar lesão na barreira alvéolo-capilar. Nesses casos, pode-se observar descontinuidade da camada endotelial ou epitelial, permanecendo intacta a membrana basal, provavelmente devido à sua formação por colágeno IV que lhe confere alta resistência tênsil. Discute-se ainda que essas microlesões ou descontinuidades ocorram ao nível das junções intercelulares. Uma característica importante dessas lesões é que são rapidamente reversíveis uma vez que ocorra a redução da pressão transmural (West, 2003). De acordo com Elliott et al. (1992), em torno de 70% das microlesões epiteliais e endoteliais induzidas por elevada distensão pulmonar são revertidas em poucos minutos.

Partindo do pressuposto acima descrito, é importante ressaltar que não se pode descartar que o surgimento de microlesões epiteliais transitórias, secundárias à aplicação da pressão positiva expiratória, sejam as responsáveis pelo aumento da remoção pulmonar do radioaerossol do  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ , observada nesse estudo somente quando aplicado o nível pressórico de 15 cmH<sub>2</sub>O de EPAP.

O efeito da PEEP na depuração do soluto tem sido descrito como uma relação dose-resposta dependente do nível pressórico aplicado (5 a 15 cmH<sub>2</sub>O), ou seja, a depuração do complexo Tc-DTPA se acelera exponencialmente, decorrente do aumento do volume pulmonar causado pela administração de diferentes níveis de PEEP (Marks et al., 1985).



Contrariamente ao demonstrado nesse estudo quando aplicado o nível pressórico de 20 cmH<sub>2</sub>O, Suzuki et al. (1995) observaram que o aumento da taxa de depuração, durante a aplicação de 20 cmH<sub>2</sub>O de PEEP, retornou à linha de base após a descontinuidade da aplicação da pressão positiva, sugerindo que o aumento da taxa de depuração do radioaerossol do <sup>99m</sup>Tc-DTPA durante a aplicação da PEEP é reversível após o retorno da respiração aos níveis da pressão atmosférica. Entretanto, não se pode negar que esse fato pode ter ocorrido quando aplicado o nível de 15 cmH<sub>2</sub>O de EPAP.

Os mecanismos pelos quais a insuflação pulmonar a elevados volumes causa aumento na depuração pulmonar do <sup>99m</sup>Tc-DTPA ainda são controversos. Alguns autores atribuem esse efeito ao aumento da área de difusão da superfície alveolar (Rizk et al., 1984); ao aumento da permeabilidade epitelial (Mason et al., 1984); às alterações funcionais sofridas na camada do surfactante pulmonar (Groth; 1991); ou à distensão das junções intercelulares do epitélio alveolar (Suzuki et al., 1995; Ludwigs and Philip, 1998; Bishai et al., 2007).

Foi demonstrado nesse estudo que quando o nível de 10 cmH<sub>2</sub>O de EPAP foi empregue não houve diferença estatística significativa na depuração pulmonar do radioaerossol <sup>99m</sup>Tc-DTPA (Figura 1) Entretanto, no estudo de Bishai et al. (2007) houve aumento na permeabilidade epitelial pulmonar de camundongos com a aplicação de 10 cmH<sub>2</sub>O de PEEP. Essa diferença na depuração pulmonar pode ocorrer devido ao fato dos camundongos apresentarem alvéolos menores e provavelmente mais sensíveis à distensão das junções interepiteliais do epitélio alveolar induzidas pela aplicação de níveis pressóricos mais baixos.

Estudos anteriores em humanos (Rinderknecht et al., 1980), ovelhas (O'Brodivich et al., 1986; Cooper et al., 1987), cães (Rizk et al., 1984; Oberdorster et al., 1984) demonstraram que a aplicação da PEEP aumenta o volume pulmonar e acelera a taxa de depuração do aerossol  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ . As evidências de que elevados níveis de pressão positiva podem ocasionar lesões na microestrutura do epitélio pulmonar, com conseqüente aumento da permeabilidade alveolar, tornam pertinentes os estudos controlados sobre o uso de volume corrente reduzido em pacientes dependentes de ventilação mecânica, na redução da incidência de lesões na microestrutura alveolar e no trauma volumétrico.

Assim pode-se resumir as causas do aumento da remoção do  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ , demonstrado no presente estudo quando da aplicação do nível pressórico de 15 cmH<sub>2</sub>O de EPAP, devido à distensão das junções interepiteliais do epitélio alveolar e a alterações funcionais na integridade da camada de surfactante que reveste a superfície alveolar.

É importante mencionar as limitações desse estudo nas quais requerem discussão. Primeiramente, talvez o número da amostra não tenha sido o suficiente para detectar a aceleração da taxa de depuração do aerossol  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  dos voluntários submetidos a aplicação do nível pressórico de 20 cmH<sub>2</sub>O de EPAP (Grupo 3). Outra questão importante foi a heterogeneidade observada na taxa de depuração do aerossol  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  do Grupo 3, na qual resultou numa considerável variabilidade entre os voluntários.

Em conclusão, nosso estudo demonstrou que somente a aplicação do nível pressórico de 15 cmH<sub>2</sub>O de EPAP, aumentou a taxa de depuração pulmonar, expressa pela redução do T<sub>1/2</sub> desse composto. Futuras investigações deverão ser realizadas com o propósito de extrapolar esses achados considerando-se o crescente uso de pressão positiva contínua (CPAP) ou expiratória (EPAP) em condições de ventilação mecânica não-invasiva, e por tempo prolongado, em várias situações clínicas.

## 5. Referências

American Thoracic Society, 2005. ATS/ERS Standardization of Spirometry. European Respiratory Journal. Leiden. Vol. 26 (2). pp. 319 – 338.

Bishai, J.M., Mitzner, W., Tankersley, C.G., Wagner, E.M., 2007. PEEP-induced changes in permeability in inbred mouse strains. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 156, 340-344.

Budinger, G.R., Sznajder, J.I., 2006. The alveolar-epithelial barrier: a target for potential therapy. *Clin Chest Med.* 27, 655-669.

Cooper, J.A., Van, Der Zee H., Line, B.R., Malik, A.B., 1987. Relationship of end-expiratory pressure, lung volume and 99mTc-DTPA clearance. *J. Appl. Physiol.* 63, 1586-1590.

Elliott, A.R., Fu, Z., Tsukimoto, K., Prediletto, R., Mathieu-Costello, O., West, J.B., 1992. Short-term reversibility of ultrastructural changes in pulmonary capillaries caused by stress failure. *J. Appl. Physiol.* 73, 1150-1158.

Finucane, K.E., Panizza, J.A., Singh, B., 2005. Efficiency of the normal human diaphragm with hyperinflation. *J Appl Physiol.* 99, 1402-1411.

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

Ludwigs, U., Philip, A., 1998. Pulmonary epithelial permeability and gas exchange: a comparison of inverse ratio ventilation and conventional mechanical ventilation in oleic acid-induced lung injury in rabbits. *Chest*. 113, 459-466.

Marks, J.D., Luce, J.M., Lazar, N.M., Ngao-Sun, W., Lipavsky, A., Murray, J.F., 1985. Effect of increases in lung volume on clearance of aerosolized solute from human lungs. *J. Appl. Physiol.* 59, 1242-1248.

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

Maina, N.J., West, J.B., 2005. Thin and strong! The bioengineering dilemma in the structural and functional design of the blood-gas barrier. *Physiol. Rev.* 85, 811-844.

Menna-Barreto, S., Carvalho, P.A., Ludwig, E.B., 1984. Avaliação do fluxo sanguíneo pulmonar regional com macroagregados. *Revista HCPA*. 4, 25-28.

Oberdorster, G., Utell, J.M., Weber, D.A., Ivanovich, M., Hyde, R.W., Morrow, P.E., 1984. Lung clearance of inhaled  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA in the dog. *J Appl Physiol.* 57, 589-595.

O'Brodovich, H., Coates, G., Marrin, M., 1986. Effect of inspiratory resistance and PEEP on  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA clearance. *J. Appl. Physiol.* 60, 1461-1465.

Paiva, D.N., Spiro, B.L., Masiero, P.R., Albuquerque, I.M., Menna-Barreto, S.S., 2005. Estudo da permeabilidade do epitélio pulmonar através do radioaerosol dietilenotriaminopentacético (DTPA) com o uso de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP). *Ciências Médicas*. Porto Alegre. UFRGS.

Rinderknecht, J., Shapiro, L., Krauthammer, M., Taplin, G., Wasserman, K., Uszeler J.M., Efron R., 1980. Accelerated clearance of small solutes from the lungs in interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis.* 121, 105-117.

Rizk, N.W., Luce, J.M., Hoeffel, J.M., Price, D.C., Murray, J.F., 1984. Site of deposition and factors affecting clearance of aerosolized solute from canine lungs. *J Appl Physiol.* 56, 723-729.

Smith, R.J., Hyde, R.W., Waldman, D.L., Freund, G.G., Weber, D.A., Utell, M.J., Morrow, P.E., 1992. Effect of pattern of aerosol inhalation on clearance of technetium-99m-labeled diethylenetriamine pentaacetic acid from the lungs of normal humans. *Am Rev Respir Dis.* 145, 1109-1116.

Suzuki, Y., Kanazawa, M., Fujishima, S., Ishizaka, A., Kubo, A., 1995. Effect of external negative pressure on pulmonary <sup>99m</sup>Tc-DTPA clearance in humans. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 152, 108-112.

Villar, J., 2005. The use of positive end-expiratory pressure in the management of the acute respiratory distress syndrome. *Minerva Anesthesiol.* 71, 265-272.

West, J.B., 2003. Thoughts on the pulmonary blood-gas barrier. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 285, L501-L513.

Tabela 1: Dados de sexo, idade, peso, altura, índice de massa corporal (IMC), capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ), dos indivíduos nos grupos do estudo.

Variáveis	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Valor de p*
	EPAP 10 cmH <sub>2</sub> O	EPAP 15 cmH <sub>2</sub> O	EPAP 20 cmH <sub>2</sub> O	
Sexo (M/F)	6/4	2/8	7/3	0,061
Idade (anos)	27,70 ± 5,14	30,40 ± 5,97	26,67 ± 5,17	0,286
Peso (Kg)	70,70 ± 13,69	60,45 ± 5,26	76,50 ± 11,57	0,009 2 versus 3
Altura (cm)	173 ± 7,72	165,50 ± 5,50	176,11 ± 8,51	0,017 2 versus 3
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23,45 ± 2,86	22,07 ± 1,59	24,54 ± 2,00	0,004 2 versus 3
CVF (%predito)	99,5 ± 15,97	97,04 ± 17,88	99,46 ± 18,58	0,347
$VEF_1$ (%predito)	97,82 ± 12,35	99,38 ± 12,61	98,66 ± 14,45	0,356

Valores são expressos em média ± DP. IMC: índice de massa corporal; CVF: capacidade vital forçada;  $VEF_1$ : volume expiratório forçado no primeiro segundo.  
\*Valor de p se refere à comparação entre grupos.

Tabela 2: Análise das correlações entre as taxas de depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA e idade, massa corporal, altura e IMC.

Variáveis	Taxa PM ( $T_{1/2}$ )
	Valor de r/ Valor de p*
Idade (anos)	-0,120/0,951
Peso (kg)	0,115/0,545
Altura (cm)	0,085/0,655
IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	0,120/0,528

Taxa PM: média dos pulmões direito e esquerdo da taxa de depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA;  $T_{1/2}$ : meia-vida de transferência para a taxa de depuração pulmonar; IMC = índice de massa corporal;  $p < 0,005$ .

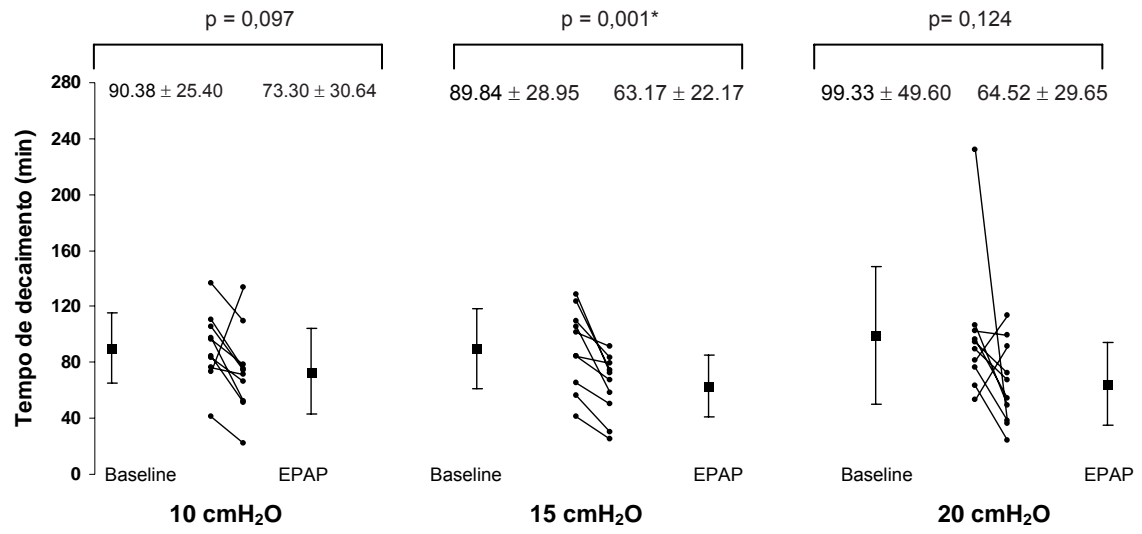


Figura 1: Variação do tempo de meia-vida de transferência do  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  ( $T_{1/2}$ ) com o uso da EPAP de 10 cmH<sub>2</sub>O, de 15 cmH<sub>2</sub>O (\* $p < 0,01$ ) e de 20 cmH<sub>2</sub>O.



## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

A permeabilidade epitelial pulmonar pode ser avaliada pela taxa de depuração pulmonar do radioaerossol de dietilenotriaminopentacético marcado com Tecnécio-99m ( $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ ). A técnica é não-invasiva, relativamente de baixo-custo, baixa radiação, de fácil execução e vem sendo largamente utilizada em diversos estudos.

A pressão positiva expiratória nas vias aéreas (EPAP), aplicada de forma não-invasiva, promove aumento do volume pulmonar. Este estudo verificou o aumento da taxa de depuração do  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  ( $T_{1/2}$ ) quando 15  $\text{cmH}_2\text{O}$  de EPAP foi aplicada, porém com o emprego de 10  $\text{cmH}_2\text{O}$  e 20  $\text{cmH}_2\text{O}$  não houve alteração do  $T_{1/2}$   $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ .

Diferentemente ao evidenciado em estudos prévios e previamente hipotetizado, a aplicação do nível pressórico de 20  $\text{cmH}_2\text{O}$  de EPAP não aumentou a taxa de depuração do  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ . Especula-se que esse achado discrepante possa ter ocorrido decorrente do efeito de um volume pulmonar mais alto sobre a perfusão dos capilares pulmonares alveolares e extra-alveolares, porém em virtude da complexidade dos fatores envolvidos, sugere-se a realização de novos estudos no sentido de ratificar ou não essa hipótese.

Já as razões para o aumento na taxa de depuração do  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  com o uso da pressão positiva encontrada nesse estudo, quando o nível pressórico de 15  $\text{cmH}_2\text{O}$  foi aplicado, ainda não estão claras, mas em muitas formas de doença pulmonar intersticial ocorre a substituição dos pneumócitos tipo I por pneumócitos imaturos do tipo II. Se as junções entre essas células forem anormalmente imaturas ou aumentadas em número, isso pode explicar a alteração na permeabilidade pulmonar. Em indivíduos normais, o aumento da permeabilidade alveolar ao radioaerossol  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  possivelmente não está relacionado ao aumento da área alveolar, e sim ao aumento da permeabilidade epitelial, devido á distensão nas junções interepiteliais induzidas pela insuflação alveolar.

Torna-se difícil, entretanto, extrapolar esses achados para situações clínicas específicas. Sabe-se, porém que a depuração do aerossol de  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  em pacientes com SARA encontra-se aumentada. Dessa forma, se esses pacientes forem hiperinsuflados, o aumento da depuração do DTPA pode ocorrer não apenas

pela injúria presente no parênquima pulmonar, mas também pelo aumento do volume pulmonar.

As evidências de que elevados níveis de pressão positiva podem ocasionar lesões na microestrutura do epitélio pulmonar, com conseqüente aumento da permeabilidade alveolar, tornam pertinentes os estudos controlados sobre o uso de volume corrente reduzido em pacientes dependentes de ventilação mecânica, na redução da incidência de lesões na microestrutura alveolar e no trauma volumétrico.

Em um segundo momento, nos parece interessante, analisar se a deposição pulmonar do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA, através da avaliação por regiões de interesse (ROIs), com o uso da EPAP é maior nas regiões pulmonares não dependentes, bem como se a magnitude da deposição pulmonar do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA com o uso de EPAP depende do nível de pressão positiva aplicada.

Em conclusão, nosso estudo demonstrou que somente a pressão positiva de 15 cmH<sub>2</sub>O aumentou a taxa de depuração pulmonar, expressa por redução do  $T_{1/2}$  desse composto. Futuras investigações deverão ser realizadas com o propósito de extrapolar esses achados, considerando-se o crescente uso da pressão positiva contínua (CPAP) ou expiratória (EPAP) em condições de ventilação mecânica não-invasiva, e por tempo prolongado, em várias situações clínicas.

## **8 ANEXOS**

---

## ANEXO 1

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

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

A aplicação da EPAP será feita através de uma máscara facial que oferecerá níveis de pressão de 10, 15 ou 20  $\text{cmH}_2\text{O}$ . A máscara facial será de silicone natural anti-alérgica e com contornos anatômicos para permitir uma boa adaptação e evitar desconforto à sua aplicação.

Possíveis efeitos indesejáveis relacionados ao uso da máscara facial são o mal posicionamento da mesma, que caso muito apertada pode provocar desconforto, escapamento de fluxo de gás e irritação da mucosa do olho, porém serão evitados através de ajustes na máscara facial.

Cada indivíduo se submeterá a dois exames cintigráficos com intervalo de uma semana, após realização prévia de espirometria. Na primeira etapa, haverá a inalação do radioisótopo e a cintigrafia em posição sentada. Após 01 (uma) semana será realizada a segunda etapa, onde o mesmo indivíduo fará a inalação do radioisótopo associado a máscara facial que promoverá uma pressão positiva expiratória nas vias aéreas, sendo em seguida realizada a cintigrafia em posição sentada.

Um possível efeito indesejável do exame cintigráfico é que a nebulização da medicação poderá produzir irritação nas vias aéreas com tosse, e muito raramente, chiado. A radioatividade a que o indivíduo será exposto é muito pequena e equivale a um exame radiológico dos pulmões. Toda voluntária com suspeita de gravidez ou atraso menstrual não deverá participar deste estudo. Após o exame, o indivíduo deverá evitar o contato próximo com gestantes e lactentes. Também deverão realizar maior ingestão de líquidos e micções frequentes. O estudo não compreende nenhum tipo de medicamento extra e não irá interferir com nenhum outro tratamento médico que eventualmente estejam realizando.

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

As informações obtidas serão de caráter confidencial e serão utilizadas para propósitos de pesquisa exclusivamente. Caso queiras retirar-te do estudo, estarás livre para fazê-lo em qualquer momento que desejares.

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

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

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

ASSINATURA DO VOLUNTÁRIO: \_\_\_\_\_

ASSINATURA DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL (Prof. Sérgio Saldanha Menna Barreto)

Tel.: (051) 2101 8241 \_\_\_\_\_

ASSINATURA DO ORIENTADOR \_\_\_\_\_

Tel.: (051) 21018241

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

## ANEXO 2

**Tabela 1** - Dados antropométricos dos indivíduos estudados sob EPAP de 10 cmH<sub>2</sub>O (Grupo 1)

Casos N <sup>o</sup>	Sexo	Idade (anos)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )
1	M	25	100	186	28,91
2	M	38	85	182	25,66
3	M	26	70	174	23,12
4	F	28	52,5	165	19,28
5	M	24	64	167	22,95
6	F	28	63	175	20,57
7	F	22	59,5	163	22,39
8	F	23	65	169	22,76
9	M	28	72	180	22,22
10	M	35	76	169	26,61
$\bar{X}$		27,70	70,70	173	23,45
DP		5,14	13,69	7,72	2,86

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

**Tabela 2** - Dados antropométricos dos indivíduos estudados sob EPAP de 15 cmH<sub>2</sub>O (Grupo 2)

Casos N <sup>o</sup>	Sexo	Idade (anos)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )
1	F	29	58	164	21,56
2	F	29	55	167	19,72
3	F	36	58	159	22,94
4	F	25	59	167	21,16
5	F	42	58	160	22,66
6	F	32	56	168	19,84
7	F	35	63,5	162	24,20
8	M	29	70	178	22,09
9	F	24	58	162	22,10
10	M	23	69	168	24,45
$\bar{X}$		30,40	60,45	165,50	22,07
DP		5,97	5,26	5,50	1,59

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

**Tabela 3** - Dados antropométricos dos indivíduos estudados sob EPAP de 20 cmH<sub>2</sub>O (Grupo 3)

<b>Casos Nº</b>	<b>Sexo</b>	<b>Idade (anos)</b>	<b>Peso (kg)</b>	<b>Altura (cm)</b>	<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>
1	M	22	90	186	26,01
2	F	32	60	159	23,73
3	M	23	69	168	24,45
4	M	37	86	185	25,13
5	M	25	94	182	28,38
6	F	23	65	174	21,47
7	M	29	77	177	24,58
8	M	22	76,5	176	24,70
9	M	27	71	178	22,41
10	F	42	58	160	22,65
$\bar{X}$		26,67	76,50	176,11	24,54
DP		5,17	11,57	8,51	2,00

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

## ANEXO 3

Tabela 4 - Valores espirométricos individuais

Casos	CVF (L)	VEF <sub>1</sub> (L)	VEF <sub>1</sub> /CVF (% prev.)
1	4,86	4,47	91,0
2	6,16	5,38	87,2
3	5,52	4,54	82,3
4	4,54	3,92	86,4
5	3,54	3,15	88,9
6	5,21	4,56	86,9
7	5,19	3,62	69,6
8	5,57	5,01	90,0
9	3,70	3,04	82,3
10	5,14	4,62	89,9
11	3,65	3,00	92,4
12	4,54	3,22	70,9
13	3,59	2,81	78,3
14	3,61	3,39	94,0
15	4,51	3,85	85,3
16	4,55	3,16	69,4
17	8,40	8,17	97,2
18	4,00	3,46	86,6
19	5,29	4,52	85,4
20	5,12	4,11	80,3
21	3,49	3,32	96,5
22	4,38	4,03	92,0
23	3,69	3,24	87,9
24	3,95	3,24	83,7
25	4,37	3,96	92,1
26	3,90	3,36	86,0
27	3,19	2,56	85,3
28	4,14	3,65	90,8
29	5,45	4,63	88,5
30	5,54	4,8	89,9

CVF = capacidade vital forçada; VEF<sub>1</sub> = volume expiratório forçado no primeiro segundo; VEF<sub>1</sub>/CVF = relação volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada; % prev. = percentual do previsto.



## ANEXO 4

**Tabela 5** - Taxa de depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA dos indivíduos que realizaram cintigrafia pulmonar sob EPAP de 10 cmH<sub>2</sub>O (Grupo 1)

Casos Nº	Grupo Controle			Grupo EPAP 10 cmH <sub>2</sub> O		
	PE	PD	PM	PE	PD	PM
	T <sub>1/2</sub> (min)			T <sub>1/2</sub> (min)		
1	135,66	136,83	136,24	111,72	106,57	109,15
2	82,17	85,88	84,02	50,59	52,58	51,58
3	75,51	71,98	73,75	167,67	98,52	133,10
4	91,75	100,99	96,37	76,07	79,91	77,99
5	86,24	79,66	82,95	70,87	61,88	66,37
6	39,32	42,88	41,10	23,11	21,59	22,35
7	98,26	113,22	105,74	70,04	77,57	73,81
8	80,65	71,97	76,26	74,05	69,09	71,57
9	97,34	122,58	109,96	78,74	71,24	74,99
10	106,14	88,75	97,45	52,12	52,22	52,17
$\bar{X}$	86,10	93,16	89,63	81,29	70,91	76,10
DP	24,81	27,99	24,10	39,85	24,95	31,43

Taxa PE; Taxa PD e Taxa PM significam respectivamente: taxa de depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA para os pulmões esquerdo, direito e a média dos dois pulmões; T<sub>1/2</sub> = média vida de transferência para a taxa de depuração pulmonar, expressa em minutos;  $\bar{X}$  = média; DP = desvio padrão.

**Tabela 6** - Taxa de depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA dos indivíduos que realizaram cintigrafia pulmonar sob EPAP de 15 cmH<sub>2</sub>O (Grupo 2)

Casos Nº	Grupo Controle			Grupo EPAP 15 cmH <sub>2</sub> O		
	PE	PD	PM	PE	PD	PM
	T <sub>1/2</sub> (min)			T <sub>1/2</sub> (min)		
1	42,87	38,82	40,85	23,74	26,42	25,08
2	57,11	54,55	55,83	31,21	28,61	29,91
3	77,71	91,7	84,71	76,73	81,88	79,31
4	117,47	100,41	108,94	88,23	78,24	83,24
5	138,93	117	127,97	77,12	67,12	72,12
6	69,02	61,95	65,48	50,78	50,32	50,55
7	101,43	100,71	101,07	94,38	88,36	91,37
8	136,69	111,03	123,86	79,91	68,96	74,44
9	81,72	87,23	84,48	59,07	75,89	67,48
10	125,22	85,22	105,22	52,36	64,16	58,26
$\bar{X}$	94,81	84,86	89,83	74,35	79,69	77,02
DP	37,30	25,44	30,65	28,49	45,11	34,14

Taxa PE; Taxa PD e Taxa PM significam respectivamente: taxa de depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA para os pulmões esquerdo, direito e a média dos dois pulmões; T<sub>1/2</sub> = média vida de transferência para a taxa de depuração pulmonar, expressa em minutos;  $\bar{X}$  = média; DP = desvio padrão.

**Tabela 7** - Taxa de depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA dos indivíduos que realizaram cintigrafia pulmonar sob EPAP de 20 cmH<sub>2</sub>O (Grupo 3)

Casos Nº	Grupo Controle			Grupo EPAP 20 cmH <sub>2</sub> O		
	PE	PD	PM	PE	PD	PM
	T <sub>1/2</sub> (min)			T <sub>1/2</sub> (min)		
1	69,88	108,61	89,25	58,58	74,96	66,77
2	78,96	108,98	93,97	70,99	74,27	72,63
3	65,99	60,89	63,44	21,18	27,23	24,21
4	56,01	49,47	52,74	100,79	81,58	91,19
5	95,69	65,94	80,82	149,45	77,88	113,67
6	236,44	227,88	232,16	34,11	38,52	36,32
7	102,05	101,94	102	89,86	109,36	99,61
8	107,5	104,87	106,19	48,63	49,35	48,99
9	94,02	98	96,01	52,89	55,13	54,01
10	74,8	78,73	76,77	42,97	32,67	37,82
$\bar{X}$	84,13	100,53	92,33	67,94	60,79	64,37
DP	22,95	49,70	34,97	37,49	23,44	28,71

Taxa PE; Taxa PD e Taxa PM significam respectivamente: taxa de depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA para os pulmões esquerdo, direito e a média dos dois pulmões; T<sub>1/2</sub> = média vida de transferência para a taxa de depuração pulmonar, expressa em minutos;  $\bar{X}$  = média; DP = desvio padrão.

**ANEXO 5**

**Posição sentada para aquisição de imagens e para as contagens sequenciais da radioatividade do tórax em respiração sob EPAP de 20 cmH<sub>2</sub>O**



## ANEXO 6

Imagem cintigráfica em respiração espontânea A) e sob EPAP de 20 cmH<sub>2</sub>O em posição sentada após a inalação do <sup>99m</sup>Tc-DTPA

