



EFEITOS DA PRESSÃO POSITIVA EXPIRATÓRIA SOBRE A PERMEABILIDADE PULMONAR

ISABELLA MARTINS DE ALBUQUERQUE



**EFEITOS DA PRESSÃO POSITIVA EXPIRATÓRIA SOBRE A
PERMEABILIDADE PULMONAR**



Reitor
Vilmar Thomé
Vice-Reitor
Eltor Breunig
Pró-Reitora de Graduação
Carmen Lúcia de Lima Helfer
Pró-Reitor de Pesquisa
e Pós-Graduação
Rogério Leandro Lima da Silveira
Pró-Reitor de Administração
Jaime Laufer
Pró-Reitor de Planejamento
e Desenvolvimento Institucional
João Pedro Schmidt
Pró-Reitora de Extensão
e Relações Comunitárias
Ana Luiza Texeira de Menezes

EDITORA DA UNISC

Editora
Helga Haas

COMISSÃO EDITORIAL

Helga Haas - Presidente
Rogério Leandro Lima da Silveira
Ademir Muller
Cristina Luisa Eick
Eunice Terezinha Piazza Gai
Sérgio Schaefer
Valter de Almeida Freitas



Avenida Independência, 2293
Fones: (51) 3717-7461 e 3717-7462 - Fax: (051) 3717-7402
96815-900 - Santa Cruz do Sul - RS

E-mail: editora@unisc.br - www.unisc.br/edunisc

Isabella Martins de Albuquerque

**EFEITOS DA PRESSÃO POSITIVA EXPIRATÓRIA SOBRE A
PERMEABILIDADE PULMONAR**

Santa Cruz do Sul
EDUNISC
2012

© Copyright: Da autora
1ª edição 2012

Direitos reservados desta edição:
Universidade de Santa Cruz do Sul

Capa: EDUNISC
Editoração: Clarice Agnes, Julio Cezar S. de Mello
Capa: Denis Ricardo Puhl (Assessoria de Comunicação e Marketing)

A345e	Albuquerque, Isabella Martins de Efeitos da pressão positiva expiratória sobre a permeabilidade pulmonar [recurso eletrônico] / Isabella Martins de Albuquerque. – Santa Cruz do Sul: EDUNISC, 2012. Dados eletrônicos. Texto eletrônico. Modo de acesso: World Wide Web: < www.unisc.br/edunisc > 1. Permeabilidade capilar. 2. Barreira alveolocapilar. 3. Respiração com pressão positiva. I. Título. CDD: 612.22
-------	--

Bibliotecária responsável: Luciana Mota Abrão - CRB 10/2053

ISBN 978-85-7578-336-8

SUMÁRIO

Lista de Siglas e Abreviaturas	7
Lista de Figuras.....	9
PREFÁCIO.....	10
1 INTRODUÇÃO.....	12
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	13
2.1 Fundamentos	13
2.2 Fisiologia da barreira alveolocapilar.....	16
2.3 Propriedades do ^{99m} Tc-DTPA	18
2.4 Fatores técnicos que alteram a depuração pulmonar do aerossol ^{99m} Tc-DTPA	18
2.5 Formas de expressar a taxa de depuração do radioaerossol ^{99m} Tc-DTPA	20
2.6 Aplicação clínica da taxa de depuração pulmonar do ^{99m} Tc-DTPA.....	21
2.7 Pressão positiva ao final da expiração (PEEP)	23
2.8 Pressão positiva expiratória (EPAP): conceito e utilização	24
2.8.1 Efeitos fisiológicos da aplicação da pressão positiva.....	27
2.8.1.1 Efeitos hemodinâmicos	27
2.8.1.2 Efeitos respiratórios	28
2.9 Estudo da permeabilidade epitelial pulmonar através da taxa de depuração pulmonar do ^{99m} Tc-DTPA com o uso da pressão positiva expiratória nas vias aéreas	30
3 OBJETIVOS.....	33
3.1 Objetivo geral.....	33
3.2 Objetivos específicos	33
4 MÉTODOS	34
4.1 Indivíduos.....	34
4.2. Protocolo do estudo	34
4.3. Mensurações do estudo	34
4.3.1 Avaliação da função pulmonar	34
4.3.2 Cintigrafia Pulmonar	35
4.3.3 Taxa de Depuração Pulmonar do Radioaerossol de ^{99m} Tc-DTPA com Pressão Positiva Expiratória nas Vias Aéreas (EPAP).....	35



5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	36
6 RESULTADOS	36
6.1. Características dos indivíduos.....	36
6.2. Depuração Pulmonar do Complexo ^{99m}Tc -DTPA.....	38
7 DISCUSSÃO.....	38
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	40
REFERÊNCIAS.....	42



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
cmH_2O	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
Eff_d	Índice de eficiência do diafragma
EPAP	Pressão expiratória positiva nas vias aéreas
FC	Frequência cardíaca
FiO_2	Fração de oxigênio inspirado
FR	Frequência respiratória
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IAH	Índice de apneia-hipopneia
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
m^2	Metro quadrado
mCi	Milicurie
mmHg	Milímetro de mercúrio
nm	Nanômetro
NPPV	Ventilação com pressão positiva não invasiva



O ₂	Oxigênio
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio
PaO ₂ /FiO ₂	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 ₂	Saturação da oxihemoglobina
SAOS	Síndrome da apneia obstrutiva do sono
SARA	Síndrome da angústia respiratória aguda
T 1/2	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 ₁	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[®])
- Figura 2** Curvas tempo-atividades geradas a partir do ajuste mono-exponencial 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
- Figura 3** Sistema EPAP (RHDSON Vital Signs^â, New Jersey, EUA)



PREFÁCIO

Os fisioterapeutas têm se distinguido por crescente presença no campo acadêmico. Disposição e coragem para enfrentar os desafios inerentes à pesquisa são qualidades sempre demonstradas, aliadas ao entusiasmo pelo que estão fazendo. Os resultados acabam acontecendo.

A professora **Isabela Martins de Albuquerque** é um exemplo marcante da fisioterapia moderna. Trabalhar com ela foi um prazer constante, pelo radioso acréscimo pessoal às características da classe.

Sua tese de doutorado partiu de própria inspiração. Minha tática de apresentar obstáculos iniciais para testar a convicção teve sucesso, pois ela estava convencida e me convenceu. *O estudo da permeabilidade do epitélio pulmonar através da depuração do radioaerossol dietilenotriaminopentacético (DTPA) com o uso de pressão positiva expiratória nas vias aéreas (EPAP)* é um exercício sério, subsidiado, com delineamento e execução dentro do rigor científico, em seus limites de tese acadêmica.

A aplicação da pressão positiva na fase expiratória, após seu emprego inicial como estratégia de tratamento de pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo, tem ocupado coração e mente dos provedores de cuidados de pacientes com outras formas de insuficiência respiratória e em pacientes necessitados de suporte ventilatório.

A consequência fundamental dessa técnica, na insuficiência respiratória aguda e, principalmente, na ventilação mecânica, é o de impedir o colapso alveolar expiratório, prevenindo a atelectasia que, então, objetiva o recrutamento alveolar. Seus efeitos fisiológicos se fazem sentir nos espaços aéreos e na perfusão pulmonar, com um amplo campo de especulação e de experimentação, ainda em evolução.

Atualmente, a pressão positiva é empregada nas vias aéreas para tratamento de manutenção à beira do leito domiciliar. Desse modo, aproveita outro efeito, que é o de combater a obstrução nas vias aéreas superiores, nos distúrbios respiratórios do sono.

Sendo assim, questiona-se, entre outras coisas, a magnitude da pressão positiva expiratória que permita inferir melhores resultados em cada indicação, com a minimização de efeitos adversos fisiológicos.

De particular importância são seus efeitos sobre a região alveolar. A barreira gás-sangue consiste essencialmente de extensões citoplasmáticas das células alveolares epiteliais do tipo I, que ocupam cerca de 95% da área de superfície alveolar, apresentando décimos de micrometros de espessura. A integridade dessa barreira que separa o ar alveolar do sangue do capilar pulmonar é de fundamental importância na manutenção da homeostase pulmonar.

A introdução de traçadores radioativos administrados por via inalatória, sob a forma de aerossol, permitiu a medida de sua taxa de depuração pulmonar por detecção externa da radiação por cintigrafia, e assim avaliar, de forma não invasiva, a integridade e competência da barreira alveolocapilar.

O radiofármaco, ao ser administrado sob forma de aerossol, atinge o espaço



aéreo alveolar, atravessa 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. O fluxo de sangue recebe e transporta o radiofármaco para fora do pulmão, determinando sua taxa de remoção ou *clearance*. A variação da taxa de remoção do aerossol de ^{99m}Tc -DTPA parece ocorrer concomitante à variação da permeabilidade do epitélio alveolar.

A pressão positiva expiratória nas vias aéreas aumenta a capacidade residual funcional pulmonar, devido à distensão mecânica dos pulmões. Quais os níveis de pressão que recrutam unidades alveolocapilares, sem ocasionar lesão dessa barreira?

A professora Isabella avaliou o padrão da depuração pulmonar do radioaerossol do ^{99m}Tc -DTPA com o uso de pressão positiva nas vias aéreas na fase expiratória, conhecida como *EPAP*, sigla em inglês para *expiratory positive airway pressure*. Para tanto, comparou os achados da depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA com aplicações de EPAP de 10 cmH_2O , 15 cmH_2O e 20 cmH_2O , em dez voluntários para cada nível pressórico. Essa mensuração se baseou no tempo necessário para que a contagem radioativa inicial decaísse pela metade, conforme convencionado como $T_{1/2}$ em minutos.

A autora e seus colaboradores observaram o aumento da taxa de depuração do ^{99m}Tc -DTPA ($T_{1/2}$), quando 15 cmH_2O de EPAP foi aplicada, porém com o emprego de 10 cmH_2O e 20 cmH_2O de EPAP não houve alteração do $T_{1/2}$ ^{99m}Tc -DTPA. Esses resultados podem refletir o efeito da insuflação pulmonar sobre o volume pulmonar, quanto sobre a perfusão dos capilares pulmonares alveolares e extra-alveolares, o que afeta diretamente a depuração do radioaerossol de ^{99m}Tc -DTPA.

Deve-se acentuar que, as interpretações sobre os mecanismos pelos quais a insuflação pulmonar cause aumento na depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA, ainda são questionáveis. Dessa forma, vê-se que alguns autores atribuem esse efeito ao aumento da área de difusão da superfície alveolar, sendo que outros, ao aumento da permeabilidade epitelial, como também possam ser identificados/vistos como alterações funcionais sofridas na camada do surfactante pulmonar ou à distensão das junções intercelulares do epitélio alveolar.

A colaboração do estudo da professora Isabella é relevante, na medida em que acrescenta um dado objetivo aos limites de pressão, que podem ser determinantes na depuração epitelial pulmonar. Sua contribuição vai além, uma vez que obriga a pensar, provocando a continuação e expansão de estudos nesta área e ao processo científico.

Sérgio Saldanha Menna Barreto
Professor Titular,
Faculdade de Medicina.
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 20 de março de 2012



1 INTRODUÇÃO

A barreira alveolocapilar, 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 (WEST, 2003).

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 (BARROWCLIFFE; JONES, 1987). 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 (^{99m}Tc -DTPA) como método para avaliar alterações na permeabilidade epitelial pulmonar (RINDERKNECHT et. al, 1977). Por questões de adequação técnica, baixa dose de irradiação, não invasibilidade e comodidade para o paciente, a taxa de depuração de aerossóis de ^{99m}Tc -DTPA foi adotada como padrão para avaliação da permeabilidade do epitélio pulmonar (MENNA BARRETO et. al, 1984).

O radiofármaco ^{99m}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, esse complexo atravessa a camada surfactante lipídica entrando em contato com a membrana celular epitelial, deslocando-se pelas junções intercelulares, chegando ao interstício e à vasculatura pulmonar (OBERDORSTER et. al, 1984). Ele se desloca através das membranas da barreira alveolocapilar e sua homogeneização no compartimento vascular, filtração e reabsorção do espaço intersticial, bem como sua eliminação por filtração glomerular correspondem a um modelo bicompartimental. O termo depuração (do inglês *clearance*), comumente utilizado, serve para referir a transferência do aerossol de DTPA de um compartimento (brônquico e alveolar) para outro (intersticial e da corrente sanguínea) (GROTH, 1991).

O aumento da remoção do aerossol de ^{99m}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 (GORIN; STERWART, 1979). 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 (WEST, 2003). Diversos autores determinaram a taxa de depuração pulmonar (TDP) de aerossóis de ^{99m}Tc -DTPA em várias pneumopatias e observaram aumento significativo da permeabilidade como na síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA) (VERHEIJ et.al, 2005) e no lúpus eritematoso sistêmico (DALCIN et. al, 2002) .

O mecanismo responsável pelo aumento da depuração do aerossol de ^{99m}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.

A EPAP (*Expiratory Positive Airway Pressure*), termo utilizado para referir a pressão positiva expiratória nas vias aéreas, é um recurso terapêutico que 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_2O . Sua aplicação possibilita mobilização de secreções acumuladas nas vias aéreas, o recrutamento alveolar, a redistribuição de água extravascular e a diminuição do *shunt* intrapulmonar (BARNES, 1994).

A EPAP, como modalidade de tratamento na prática clínica, tem recebido atenção especial nos últimos dez anos, na fibrose cística (MCILWAINE, 2007; LAGERKVIST, 2006; DARBEE et al., 2004), na prevenção de complicações pulmonares no pós-operatório de cirurgia cardíaca (HAEFFENER et al., 2008; WESTERDAHL et al., 2005; BORGHI-SILVA et al., 2005) e em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (SU et al., 2007).

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 (COOPER et al., 1987).

O presente livro resulta da Tese de Doutorado no Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da UFRGS (Universidade Federal do Rio Grande do Sul) para publicação do qual tive o privilégio de contar com o apoio da banca examinadora: Professor Ph.D Sérgio Saldanha Menna Barreto, orientador; Professora Silvia Regina Rios Vieira, da UFRGS; Dr. Paulo Ricardo Masiero, do HCPA (Hospital de Clínicas de Porto Alegre); e Professor Dr. Felipe Dal Pizzol, da UNESC (Universidade do Extremo Sul Catarinense). O estudo 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_2O , 15 cmH_2O e 20 cmH_2O em posição sentada. Os níveis de EPAP estabelecidos foram baseados nos valores mais utilizados para evitar o colapso de vias aéreas superiores na apneia obstrutiva do sono (WALSH et al., 2011; BERRY et al., 2011)

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 alveolocapilar, o que acelerou o desenvolvimento de técnicas utilizando solutos radiomarcados (WEST, 2003).

A barreira alveolocapilar, 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 (BARROWCLIFFE; JONES, 1987).

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 (RINDERKNECHT et al., 1977; MENNA BARRETO et al., 1984); (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 (MENNA BARRETO et al., 1984).

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. Bayat et al. (2004) em um modelo de lesão pulmonar induzida avaliaram a permeabilidade epitelial pulmonar de cães ao antibiótico cefepime.

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 (SPRUNG et al., 1981). 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. Entretanto, o uso da lavagem alveolar com solução salina produzia profundas alterações nas propriedades da barreira alveolocapilar, 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 alveolocapilar 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 (WEST, 2003).

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) e, no ano seguinte, utilizando a mesma metodologia, obtiveram imagens da ventilação pulmonar com radioaerossóis em seres humanos saudáveis. Em 1977, o ^{99m}Tc -DTPA foi utilizado com o objetivo de avaliar a depuração do aerossol e detectar alterações na permeabilidade da barreira alveolocapilar em pacientes com doença pulmonar intersticial (CHOPRA et al., 1979). Em estudos posteriores, o ^{99m}Tc -DTPA foi utilizado, sob forma de aerossol, para auxiliar no diagnóstico de injúria pulmonar produzida por broncoaspiração (UH et al., 1994). Desde então, as pesquisas utilizando o ^{99m}Tc -DTPA para avaliar a função da barreira alveolocapilar em seres humanos e animais tem aumentado de modo expressivo (CERCI et al., 2008; KAYA et al., 2006; ANTONIOU et al., 2006).

O composto de DTPA ao ser administrado sob forma de aerossol atinge o espaço aereoalveolar 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 (JEFFERIES et al., 1984). No presente estudo, o radioaerossol ^{99m}Tc -DTPA foi administrado através de um aparelho portátil próprio para inalação pulmonar de aerossóis radioativos (Aerogama[®], Medical, Porto Alegre, RS, Brasil) (Figura 1).



Figura 1 - Nebulizador utilizado para administração do radioaerossol (Aerogama[®]).

O aumento da remoção do aerossol de ^{99m}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 (BARROWCLIFFE; JONES, 1987). As junções interepiteliais são compostas por diversos feixes que parecem oferecer maior resistência ao movimento de solutos do que as junções interendoteliais, que usualmente possuem um único feixe com várias discontinuidades. Admite-se que em algumas pneumopatias as junções entre as células podem ter a permeabilidade anormalmente elevada resultando na aceleração do movimento de solutos incluindo o transporte de radionuclídeos (Watanabe et al.,



2007; DALCIN et al., 1995; O'BRODOVICH; COATES, 1987).

2.2 Fisiologia da barreira alveolocapilar.

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*.

Os detalhes histológicos da barreira alveolocapilar permaneceram inacessíveis até o advento da microscopia eletrônica, quando 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.

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 μm 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 proveem 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 do endotélio capilar (WEST, 2003).

As membranas basais do epitélio alveolar e do endotélio permanecem em contato apenas em algumas áreas da interface alveolocapilar, formando uma área de secção transversa de cerca de 5 μm (BUDINGER; SZNAJDER, 2006).

A integridade dessa barreira que separa o ar alveolar do sangue do capilar pulmonar é de fundamental importância na manutenção da homeostase pulmonar (BUDINGER; SZNAJDER, 2006). A barreira alveolocapilar apresenta algumas particularidades, pois, além de prover uma grande área de superfície (50-100 m^2), é uma estrutura extremamente fina (cerca 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.

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 B₄.

A superfície pulmonar permite uma difusão rápida e bidirecional de moléculas de gases através da interface alveolocapilar. 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 (MASON et al., 2001).

Em 1987, Cooper et al. descreveram, em seus estudos, a diferença de permeabilidade entre o endotélio vascular e o epitélio alveolar, sendo esse último menos permeável para líquidos e solutos, levando a uma maior proteção contra invasões líquidas no espaço aéreo.

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 (VERHEIJ et al., 2005).

O epitélio pulmonar é cerca de 10 vezes mais restritivo ao deslocamento de solutos que a membrana endotelial (VERHEIJ et al., 2005). Atribui-se tal diferença aos diferentes tipos de junções intercelulares existentes nessas duas superfícies (MASON et al., 2001) 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 (BAYAT et al., 2004).

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 (EFFROS et al., 1986). As junções estreitas são relativamente impermeáveis, mas também estão presentes no endotélio capilar.

Inoue et al. (1976) 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 significa 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 (p) seja menor que a ideal (π^1). A razão p/π^1 é denominada coeficiente de reflexão (s), 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 (MAINA; WEST, 2005). Análise por microscopia eletrônica demonstrou que a principal estrutura responsável por conferir resistência às tensões sofridas pela barreira alveolocapilar é o colágeno tipo IV da membrana basal que reveste as membranas epitelial e endotelial (MAINA; WEST, 2005).

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.



2.3 Propriedades do ^{99m}Tc -DTPA

O princípio do método da avaliação da permeabilidade do epitélio pulmonar com o composto ^{99m}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 (OBERDORSTER et al., 1984). 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}Tc -DTPA inalado realmente sofre depuração pelos vasos linfáticos pulmonares (COATES; O'BRODOVICH, 1986). A fração do aerossol de ^{99m}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 (COATES; O'BRODOVICH, 1986).

Algumas características do radioaerossol ^{99m}Tc -DTPA como molécula traçadora fornecem evidências de que sua taxa de depuração pulmonar se constitui em um índice seguro da permeabilidade epitelial pulmonar (MASON et al., 2001): (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}Tc -DTPA; (d) o ^{99m}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}Tc -DTPA

Sabe-se que fatores que aumentam a permeabilidade do epitélio pulmonar também produzem aumento da taxa de depuração do ^{99m}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}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 (STAUB et. al, 1990). Para adequação da técnica, alguns autores sugerem que o exame cintigráfico para obtenção da taxa de depuração do aerossol de ^{99m}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.



Sítio de Deposição

Atualmente, o termo “permeabilidade do epitélio pulmonar” é o termo mais empregado ao se referir ao estudo de obtenção de imagens a partir da inalação de traçadores radiomarcados. O termo “permeabilidade alveoloepitelial” deixou de ser utilizado após a constatação de que a permeabilidade não é exclusivamente alveolar. Há evidências de que o aerossol de ^{99m}Tc -DTPA também se difunde pelo epitélio brônquico ainda que com uma taxa de depuração significativamente mais lenta que o epitélio alveolar (OBERDORSTER et al., 1986) .

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 ^{99m}Tc -S-coloidal ainda permaneciam nos pulmões após 24 horas da inalação, sugerindo que as partículas inaladas foram depositadas em vias aéreas periféricas onde inexistente o sistema de transporte mucociliar. Assim, admite-se que partículas submicrômicas do ^{99m}Tc -DTPA possibilitem a avaliação da depuração de pequenas vias aéreas e alvéolos.

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 $3\ \mu\text{m}$ tendem a instalar-se em vias aéreas de grande diâmetro e partículas menores que $0,5\ \mu\text{m}$ se alojam em vias aéreas de pequeno diâmetro ou sejam exaladas, presumindo-se que partículas de tamanho intermediário depositem-se em ambos os compartimentos.

A maioria dos estudos com ^{99m}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. O aerossol de ^{99m}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 (RAMANATHAN et al., 1990).

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.

Peso Molecular do Soluto

O peso molecular, bem como sua configuração, são aspectos determinantes no fluxo transepitelial. A passagem do aerossol de ^{99m}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}Tc -DTPA possui características favoráveis ao estudo da permeabilidade epitelial como: (a) baixa solubilidade lipídica, pois sua difusão limita-se aos poros aquosos (BROWN; SCHANKER, 1983) (b) peso molecular de 490 Dalton e raio de $0,6\ \text{nm}$, que é similar



ao tamanho dos poros das células epiteliais; (c) uma massa média aerodinâmica de 0,5 a 2 μm , o que maximiza sua deposição em bronquíolos respiratórios e alvéolos (BARROWCLIFFE; JONES, 1987); 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 tireoide (GROTH, 1991), permitindo a detecção por cintigrafia torácica. Ao utilizar o composto $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ sob forma de aerossol é importante assegurar a ligação do $^{99\text{m}}\text{Tc-O}_4$ ao DTPA.

Segundo Coates; O'Brodovich (1987), a dissociação do $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ se eleva com o aumento da temperatura ambiente. Após quatro horas em temperatura ambiente, cerca de 5% do $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ permanece livre e a 37°C essa perda pode atingir os 10%. O uso de nebulizadores ultrassônicos também pode produzir a quebra química desse composto. Entretanto, o uso de nebulizadores a jato não produz tal efeito (WALDMAN et al., 1987). Torna-se importante, então, estabelecer um controle de qualidade para o uso do $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$. O composto deve ser utilizado imediatamente após o seu preparo, devendo ser verificada, através de análise por cromatografia, a ligação do $^{99\text{m}}\text{Tc-O}_4$ ao DTPA, que deve ser superior a 98%.

2.5 Formas de expressar a taxa de depuração do radioaerossol $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$

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

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

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

Em indivíduos normais, o decaimento da curva de depuração pulmonar é lento e monofásico. Entretanto, em neonatos com doença da membrana hialina foi obtida uma curva multiexponencial (EFFROS et.al, 1986), sendo o mesmo padrão obtido em indivíduos com síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) (TODISCO et al., 1992; PERKINS et al., 1997; TENNENBERG et. al., 1987).

Em estudo brasileiro, os valores para indivíduos normais não fumantes são: K de 0,67 %.min⁻¹ ($T_{1/2}$ de 103 min) (MARRONI et al., 1989) e 1,2 %.min⁻¹ ($T_{1/2}$ de 58 min) (NERY et al., 1988). 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.



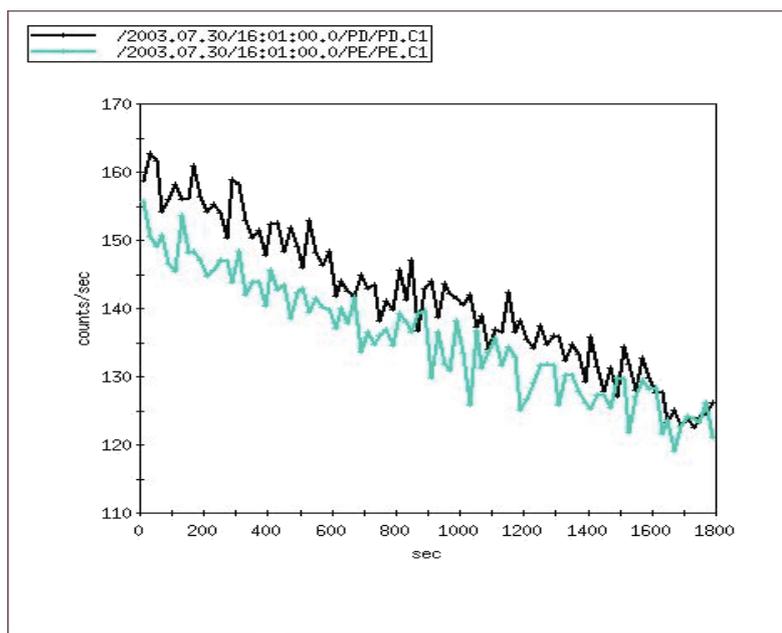


Figura 2 - Curvas tempo-atividade geradas a partir do ajuste monoexponencial de cada área de interesse: pulmão esquerdo (PE) e pulmão direito (PD). A contagem radioativa (CR) é expressa em contagens/minuto (10^3) e o tempo em minutos. A inclinação negativa de cada curva é definida como taxa de depuração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

2.6 Aplicação clínica da taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA

Os relatos iniciais de que a taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA estaria aumentada em pacientes com doença pulmonar crônica surgiram na literatura em 1977 (COATES; O'BRODOVICH, 1986). Estudos subsequentes confirmaram esses achados na fibrose pulmonar (ANTONIOU et al., 2006) e, desde então, diversos autores têm determinado a taxa de depuração pulmonar do aerossol de ^{99m}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 (JEFFERIES et al., 1984), na síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) (TODISCO et al., 1992; PERKINS et al., 1997; TENNENBERG et al., 1987), na sarcoidose (WATANABE et al., 2007), na silicose (NERY et al., 1988), no lúpus eritematoso sistêmico (DALCIN et al., 2002), na artrite reumatoide (OKUDAN et al., 2005) e em pacientes hemofílicos soropositivos (O'DOHERTY et al., 1990).

Yates et al. (1996) estudaram 20 voluntários normais expostos a tabagismo passivo e encontraram que a taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA encontrase alterada após 24 horas de exposição. Aydin et al. (2004) compararam a taxa de depuração pulmonar do ^{99m}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) 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}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 alveolocapilar aos gases respiratórios e aumento da difusibilidade das partículas em suspensão – ocorrendo um aumento da taxa de depuração pulmonar do soluto radiomarcado (BUDINGER; SZNAJDER, 2006).

Em 1995, Dalcin et al. avaliaram a permeabilidade epitelial pulmonar no lúpus eritematoso sistêmico (LES) através da taxa de depuração pulmonar do ^{99m}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}Tc -DTPA apenas nos pacientes com LES em atividade.

Okudan et al. (2005) pesquisaram a permeabilidade epitelial pulmonar, através da taxa de depuração pulmonar do ^{99m}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 esse 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}Tc -DTPA), mas estava associada com um influxo de neutrófilos para o espaço aéreo, sem evidências de aumento do estresse oxidativo.

Chou et al. (2006) avaliaram a permeabilidade epitelial pulmonar, através da taxa de depuração do ^{99m}Tc -DTPA, em 14 pacientes com DPOC com o propósito de testar esse método como forma de avaliação precoce da resposta ao corticoide 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 corticoide inalatório.

A taxa de depuração do ^{99m}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; $p > 0,05$).

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 ^{99m}Tc -DTPA, provavelmente devido à depleção de surfactante pulmonar. Nesse caso, a difusão através da barreira alveolocapilar 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.

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. 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, com reversão de focos de atelectasia e melhora da complacência do sistema respiratório, devendo, segundo o autor, a principal razão para tais efeitos ter sido o aumento da capacidade residual funcional (CRF) e o recrutamento de unidades alveolares previamente colapsadas.

A PEEP promove uma melhora na oxigenação e permite a ventilação com uma baixa concentração inspirada de O_2 (FiO_2) em pulmões com SARA, pois previne o colapso alveolar, não deixando que os alvéolos colabem no final da expiração (VILLAR, 2005; VIEIRA et. al, 1999).

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 de 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. Essa 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_2O) na ventilação de 15 pacientes com lesão pulmonar aguda. Os investigadores demonstraram que a aplicação de altos níveis de PEEP aumentou o recrutamento alveolar ocasionando o incremento da PaO_2 .

Os resultados desse estudo vão ao encontro do recente estudo experimental conduzido por Halter et al. (2007). Num modelo de lesão pulmonar aguda induzida em porcos, esses autores demonstraram que a aplicação de 20 cmH_2O de PEEP, quando comparada a baixos valores de volume corrente (5 cmH_2O), proporcionou maior estabilidade alveolar, aumento da oxigenação e redução da injúria pulmonar.

Essa 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 (VIEIRA et. al, 1999).



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 combinadas com reduções do débito cardíaco, assim como o aumento da pressão abdominal e a 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 (VIEIRA et. al, 1999; RICHARD et. al, 2003).

Grasso et al. (2005) compararam o uso de PEEP baixa (em torno de 9 cmH₂O) e PEEP alta (ao redor de 16 cmH₂O) 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 PaO₂/FiO₂. No entanto, em 10 pacientes submetidos à PEEP baixa, o recrutamento alveolar foi mínimo e a oxigenação não obteve melhora. 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 cmH₂O. 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 impõe uma resistência ao fluxo expiratório por um sistema de molas.





Figura 3 - Sistema EPAP (RHDSOON Vital Signs^â, 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 cmH₂O 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 VEF₁ (volume expiratório forçado no 1º segundo) e o fluxo expiratório máximo quando comparados com a situação controle.

A partir de 1984 essa modalidade de tratamento tornou-se difundida, quando Falk et al. (1984) utilizaram esse 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.

Mais tarde, a influência da PEP aplicada durante a inalação de B₂-agonista no tratamento da bronquite crônica foi investigada por Christensen et al. (1991) utilizando PEP independente e em combinação com B₂-agonista e depois comparados com a inalação de B₂-agonista isoladamente. As três formas de tratamento melhoraram significativamente o PFE, mas a maior broncodilatação ocorreu com a PEP combinada com o B₂-agonista. Esses resultados indicam que a PEP independente dilata as vias aéreas através da pressão aumentada nessas vias.

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.

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 (MYERS, 2007; LAUBE et al., 2005). Dessa forma, acredita-se que a distribuição da ventilação, e a conseqüente distribuição das partículas inaladas, seja melhorada (ELKINS et al., 2006).



A maioria dos estudos clínicos da terapia com EPAP envolvem pacientes com fibrose cística (FITZGERALD et al., 2005; DARBEE et al., 2004; PLEBANI et al., 1997). Entretanto, atualmente a sua utilização dessa terapia na DPOC (SU et al., 2007), em pacientes com HIV (RICKSTEN et al., 1986) e na prevenção da atelectasia no pós-operatório de cirurgia cardíaca (WESTERDAHL et al., 2005) e cirurgia abdominal alta (RICKSTEN et al., 1986) também está sendo investigada.

McIlwaine 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.

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, a força muscular respiratória e a capacidade funcional em dois momentos: alta hospitalar e 30 dias após o evento cirúrgico. Esse 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.

A redução na incidência de atelectasias também foi demonstrada através do estudo de Westerdahl et al. (2005). Esses 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 ($p < 0,05$).

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, a tolerância ao exercício e a 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 à 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.

Estudos recentes têm demonstrado a eficácia da utilização da EPAP nasal como opção terapêutica no tratamento da SAOS, como Walsh et al. (2011) que avaliaram a tolerância e a adesão à EPAP a curto prazo em uma amostra de 47 pacientes com SAOS, que apresentavam recusa ou dificuldade de adaptação ao tratamento com CPAP. Os autores constataram alto grau de adesão à EPAP nasal e melhorias nos padrões das variáveis analisadas através da polissonografia. Resultados semelhantes foram verificados por Berry et al. (2011) em um estudo clínico randomizado, multicêntrico e duplo-cego com 250 pacientes portadores de SAOS (grau leve a grave), alocados em grupo intervenção (EPAP nasal) e grupo controle. Os autores concluíram que o EPAP nasal reduziu significativamente o índice de apneia-hipopneia (IAH) e a sonolência excessiva diurna com excelente aderência.

O recurso terapêutico EPAP é considerado um método de simples utilização



e de baixo custo. Além da possibilidade de ser realizado sem supervisão direta (MCCOOL et al, 2006), pode-se elencar suas principais vantagens semelhantes à modalidade de ventilação não invasiva (VNI), denominada CPAP (*Continuos 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 (DODDS et al., 1975).

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 cmH₂O. Geralmente não há aerofagia quando são aplicadas pressões menores que 25 cmH₂O, já que em indivíduos normais a pressão de repouso do esfíncter esofágico superior é de 33 ± 12 cmH₂O (DESPHANDE et al., 1988). Conseqüentemente, pressões na via aérea em torno de 25 cmH₂O podem ser aplicadas com segurança.

Fatores limitantes ao uso da EPAP incluem: dificuldade do paciente de se adaptar à máscara facial ou nasal, instabilidade hemodinâmica, pressão intracraniana acima de 20 cmH₂O, pneumotórax não drenado, lesões faciais, hemoptise, epistaxe, sinusite aguda, náuseas e vômitos (DESPHANDE et al., 1988).

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 cmH₂O, 10 cmH₂O e 15 cmH₂O), 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.

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 desse 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 na frequência cardíaca (FC) dos pacientes da amostra.

Sant'Anna et al. (2006) analisaram as respostas cardiovasculares agudas da PEEP com 08 e 15 cmH₂O 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 cmH₂O.

Um estudo randomizado, controlado e cruzado desenvolvido por Reider et al. (2009) investigou a viabilidade da EPAP como um recurso fisioterapêutico no desmame de quarenta pacientes em ventilação mecânica. Todos os pacientes foram submetidos a métodos de ventilação com pressão de suporte (PSV), tubo T e EPAP de 7 cmH₂O durante 30 minutos, com um período de descanso de 30 minutos entre cada método. Os autores também compararam os efeitos hemodinâmicos (FC, PAS e PAD) em curto prazo entre os métodos, e constataram que não houve alterações significativas entre essas variáveis.



2.8.1.2 Efeitos respiratórios

A aplicação de uma resistência durante a expiração espontânea aumenta a CRF, sendo que em pacientes com DPOC, a EPAP é frequentemente utilizada para diminuir a hiperinsuflação (GARRARD; SHAH, 1978). Esse efeito é importante para os pacientes com exacerbação aguda da patologia, que estão respirando próximos à CPT, a fim de mover o ponto de igual pressão para vias aéreas mais centrais, evitando assim a retenção de ar (HERALA; GISLASON, 1988). Além disso, em pacientes com aumento de secreção, a EPAP facilita a eliminação dessa secreção, provavelmente devido às mudanças no volume e no fluxo pulmonar ou às alterações das propriedades viscoelásticas do muco brônquico (HOLLAND; BUTTON, 2006).

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 (POSTIAUX, 2004).

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.

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 dos canais de Lambert. De acordo com os autores, essa pressão gerada também promove o aumento da eficácia da técnica de expiração forçada, desencadeando com maior eficácia o deslocamento de secreções. Por esse motivo, o uso da PEP auxilia na redução do mecanismo de hiperinsuflação pulmonar em pacientes com DPOC.

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_2 , os autores constaram que a CRF e a oxigenação arterial foram maiores nos pacientes submetidos a EPAP no nível de $5 \text{ cmH}_2\text{O}$ ($p \leq 0,05$).

Borghini-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.

Mahadevia et al. (1983) investigaram a eficácia da aplicação de $10 \text{ cmH}_2\text{O}$ de EPAP na prevenção de distúrbios respiratórios relacionados ao sono em 9 pacientes com síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS). Os autores constataram que



a EPAP reduziu significativamente a duração dos episódios de apneia ($p < 0,001$), aumentando significativamente a SaO_2 ($p < 0,01$) em todos os pacientes da amostra. Os resultados demonstraram que através da EPAP houve melhora na qualidade do sono nos pacientes com SAOS.

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_2 durante a aplicação da CPAP e EPAP, em níveis de 5 e 10 cmH_2O . A oxigenação arterial, a CRF e a pressão transpulmonar ao final da expiração foram otimizadas quando da aplicação de CPAP de 10 cmH_2O . 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_2O de EPAP aumentou o tônus muscular da caixa torácica.

Layon et al. (1986) estudaram os efeitos da aplicação de EPAP e CPAP a 5, 10, 15 e 20 cmH_2O sobre a CRF de cães sadios 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.

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.

Em 2005, foi publicado um estudo semelhante realizado por Finucane et al. (2005) 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_2O 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.

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.

2.9 Estudo da permeabilidade epitelial pulmonar através da taxa de depuração pulmonar do ^{99m}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 (LUDWIGS; PHILIP, 1998).

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.

O colágeno é um dos tecidos mais fortes do corpo; entretanto, há poucos estudos a respeito dos efeitos de suas características tenses sobre a superfície alveolocapilar. 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 alveolocapilar, 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 (WEST, 2003).

Segundo esse autor, situações que imponham insuflação pulmonar a altos volumes ou o emprego de níveis elevados de PEEP pode ocasionar lesão na barreira alveolocapilar. 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.

Estudos experimentais evidenciaram que a taxa de depuração pulmonar do ^{99m}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 a volume (VCV) em 32 coelhos e observaram que a taxa de depuração do $^{99m}\text{Tc-DTPA}$, expressa pelo $T_{1/2}$, foi mais alta na PCIRV (16 ± 9 min) do que na VCV (108 ± 74 min). Os pesquisadores sugerem que este aumento da depuração do $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ pode ser explicado pela elevada distensão alveolar induzida pela PCIRV. Hipotetiza-se ainda que a maior depuração deve-se a distensão das junções intercelulares do epitélio alveolar ou a alterações funcionais na integridade da camada de surfactante que reveste a superfície alveolar.

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_2O) e 2 cmH_2O 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 $^{99m}\text{Tc-DTPA}$.

O volume pulmonar regional diminui em regiões dependentes do pulmão. Se o volume pulmonar é o único determinante da aceleração da depuração do $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ 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. Portanto, considera-se prematuro concluir que as variações no volume pulmonar sejam os únicos responsáveis pelas variações na depuração pulmonar do $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ induzida pela PEEP (MARKS et al., 1985).

O efeito do aumento do volume pulmonar, através da utilização da CPAP, sobre a depuração de solutos aerossolizados de $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ 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_2O), 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.

Prost et al. (2007) avaliaram os efeitos do uso de quatro diferentes níveis pressóricos de PEEP (15, 20, 25 e 30 cmH_2O) sobre a depuração do $^{99m}\text{Tc-MAA}$ de ratos submetidos à ventilação mecânica. Os pesquisadores concluíram que o aumento do volume pulmonar induzido pela PEEP ocasiona um aumento da permeabilidade alveolocapilar. É importante ressaltar que esse aumento da permeabilidade somente ocorreu durante a aplicação dos níveis pressóricos de 25 e 30 cmH_2O .

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 $^{99m}\text{Tc-DTPA}$.

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 da espessura da superfície alveolar.



Em 2007, Bishai et al. avaliaram os efeitos da aplicação de 1, 6 e 10 cmH₂O de PEEP sobre a permeabilidade epitelial pulmonar de camundongos. Os resultados indicaram que a aplicação de 10 cmH₂O de PEEP levou a um aumento da taxa de depuração. Os pesquisadores hipotetizaram que o uso de 10 cmH₂O de PEEP pode ocasionar uma elevação do estresse na matriz extracelular levando a um aumento na permeabilidade epitelial.

Pacientes ou animais com aumento da permeabilidade alveolocapilar apresentam aumento das variações da pressão intrapleural 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 intrapleural em diferentes níveis de PEEP sobre a depuração do ^{99m}Tc-DTPA. Os resultados demonstraram que, em ovelhas, ocorre acentuado aumento da depuração do ^{99m}Tc-DTPA apenas com elevados níveis de PEEP (15 cmH₂O) e que o aumento da negatividade da pressão intrapleural, devido ao aumento da resistência inspiratória e a baixos níveis de pressão positiva (< 10 cmH₂O), não afeta esse parâmetro.

Rinderknecht et al. (1980) demonstraram que a depuração pulmonar do ^{99m}TcO₄ dos lobos superiores de voluntários em posição ereta é mais rápida que aquela que ocorre nos lobos inferiores e que a aplicação da pressão positiva ao final da expiração (PEEP) elimina essa diferença. Hipotetiza-se que a maior depuração nos lobos superiores deve-se à maior distensão das unidades alveolares ali presentes.

Diversos grupos têm registrado o efeito da PEEP como responsável pelo aumento da depuração do aerossol ^{99m}Tc-DTPA, sendo tal efeito secundário ao aumento do volume pulmonar (PAIVA; MENNA-BARRETO, 2004; NOLOP et al., 1986, PAIVA et al., 2005).

Nolop et al. (1986) compararam os efeitos da aplicação de 9 cmH₂O de CPAP sobre a permeabilidade pulmonar de indivíduos não tabagistas e tabagistas e observaram que houve um aumento na taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA de 64,8 ± 7 minutos para 23,2 ± 5,3 minutos (p < 0,05) nos indivíduos não tabagistas. Os autores associam esse aumento da remoção do aerossol ao aumento do volume pulmonar e sugerem que os indivíduos tabagistas estejam imunes a este efeito.

Em 2005, Paiva et al. realizaram um estudo com o propósito de avaliar as alterações da depuração pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA com o uso da CPAP de 20 e 10 cmH₂O. Os autores concluíram que a pressão positiva contínua de 20 cmH₂O produziu aumento da taxa de depuração do ^{99m}Tc-DTPA, expressa pela redução do seu T^{1/2}, enquanto a CPAP de 10 cmH₂O não produziu tal alteração.

Cooper et al. (1987) investigaram os efeitos da PEEP e do aumento do volume pulmonar na taxa de depuração do aerossol de ^{99m}Tc-DTPA. Essa foi medida em 20 ovelhas anestesiadas as quais foram ventiladas inicialmente em 0 cm H₂O de PEEP. A depuração foi medida novamente em 2,5, 5, 10, 15 e 20 cmH₂O. A CRF aumentou em todos os níveis aplicados. A taxa de depuração aumentou progressivamente com o aumento da PEEP em 5, 10 e 15 cmH₂O. Entre 15 e 20 cmH₂O 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 ^{99m}Tc-DTPA.

Foi constatado, também, que o aumento da taxa de depuração durante a aplicação de PEEP de 20 cmH₂O 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 ^{99m}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. A hipótese mais provável seria um aumento no raio dos poros intercelulares, reduzindo as restrições causadas pela interação poro-soluto. Como o tamanho do poro aumenta além do raio da molécula do ^{99m}Tc -DTPA, o aumento na permeabilidade epitelial torna-se consistente.

Nolop et al. (1987) estudaram os efeitos da aplicação de 10 cmH_2O de PEEP sobre a permeabilidade epitelial pulmonar de cães com lesão pulmonar após serem submetidos à *bypass* cardiopulmonar (BCP). A depuração do aerossol de ^{99m}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 ^{99m}Tc -DTPA.

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_2O 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 (O'BRODOVICH et.al, 1986).

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 desse para o sangue.

O mecanismo pelo qual o aumento no volume pulmonar aumenta a taxa de depuração pulmonar do ^{99m}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.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Avaliar o padrão da depuração pulmonar do radioaerossol do ^{99m}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}Tc -DTPA em níveis di-



ferentes de EPAP (10 cmH₂O, 15 cmH₂O e 20 cmH₂O).

- Avaliar se o gênero dos indivíduos interfere no tempo de meia-vida (T_{1/2}) do complexo ^{99m}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}Tc-DTPA.

4 MÉTODOS

4.1. 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.

4.2. Protocolo do estudo

Todos os voluntários foram submetidos à cintigrafia pulmonar com radioaerossol de ^{99m}Tc-DTPA em duas etapas: cintigrafia em respiração espontânea e respiração sob suporte ventilatório por EPAP (RHDSO Vital Signs[®], 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 dessa válvula adaptou-se um gerador de PEEP ajustável a 5, 10, 15 e 20 cmH₂O. 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.

4.3. Mensurações do estudo

4.3.1. 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, Wuerzburg, Germany). Os parâmetros estudados foram: o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) 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).



4.3.2. Cintigrafia Pulmonar

O ^{99m}Tc -DTPA foi preparado através da adição do ^{99m}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^o, 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}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 sequenciais 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.

4.3.3. Taxa de Depuração Pulmonar do Radioaerossol de ^{99m}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 cmH₂O – após o intervalo de uma semana, esses indivíduos foram submetidos à cintigrafia pulmonar sob EPAP de 10 cmH₂O); Grupo 2 (grupo controle – indivíduos submetidos à cintigrafia pulmonar em respiração espontânea e grupo EPAP de 15 cmH₂O – após o intervalo de uma semana, esses indivíduos foram submetidos à cintigrafia pulmonar sob EPAP de 15 cmH₂O); e Grupo 3 (grupo controle – indivíduos submetidos à cintigrafia pulmonar



em respiração espontânea e Grupo EPAP de 20 cmH₂O – após o intervalo de uma semana, esses indivíduos foram submetidos á cintigrafia pulmonar sob EPAP de 20 cmH₂O).

5 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 covariáveis (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 $p < 0,05$.

6 RESULTADOS

6.1. 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 VEF₁ ($p = 0,356$) nos três grupos, demonstrando a normalidade da função pulmonar da amostra.



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 ₂ O	EPAP 15 cmH ₂ O	EPAP 20 cmH ₂ 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 ²)	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.

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 ^{99m}Tc-DTPA não foi constatada correlação significativa entre tais variáveis e a taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA como demonstrada na Tabela 2.

Tabela 2: Análise das correlações entre as taxas de depuração pulmonar do ^{99m}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 (kg/m ²)	0,120/0,528

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

O sexo dos indivíduos não interferiu no $T_{1/2}$ do composto $^{99m}\text{Tc-DTPA}$. 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 ($p = 0,80$).

6.2. Depuração Pulmonar do Complexo $^{99m}\text{Tc-DTPA}$

A análise dos resultados relacionados à taxa de depuração do composto $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ 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 $10 \text{ cmH}_2\text{O}$ (Grupo 1), não apresentaram redução estatística significativa do $T_{1/2}$ (de $90,38 \pm 25,40$ para $73,30 \pm 30,64$ minutos) ($p = 0,097$) (Figura 1). Aqueles submetidos à pressão positiva de $15 \text{ cmH}_2\text{O}$ (Grupo 2) apresentaram redução significativa do $T_{1/2}$ (de $89,84 \pm 28,95$ para $63,17 \pm 22,17$ minutos) ($p = 0,001$) (Figura 1). Ao analisar o emprego do nível de EPAP de $20 \text{ cmH}_2\text{O}$ (Grupo 3) observou-se que não houve variação significativa do $T_{1/2}$ (de $99,33 \pm 49,60$ para $64,52 \pm 29,65$ minutos) ($p = 0,124$) como demonstrada na Figura 01. No que diz respeito à variação do $T_{1/2}$ do composto $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ entre os grupos é importante ressaltar que não houve variação significativa ($p = 0,606$).

7 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 $^{99m}\text{Tc-DTPA}$. Nossos dados evidenciaram que somente a pressão positiva expiratória nas vias aéreas (EPAP) de $15 \text{ cmH}_2\text{O}$ foi capaz de produzir aumento da depuração pulmonar do radioaerossol do $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ (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 a distensão das vias aéreas e alvéolos; a prevenção do colapso alveolar durante a expiração; e o 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 $20 \text{ cmH}_2\text{O}$ 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), foi hipotetizando que a aplicação de $20 \text{ cmH}_2\text{O}$ de EPAP deveria significativamente aumentar a depuração pulmonar do radioaerossol $^{99m}\text{Tc-DTPA}$. Os resultados, por sua vez, não suportaram a hipótese inicial. A aplicação de $20 \text{ cmH}_2\text{O}$ 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 cmH₂O 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}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; WEST, 2005). A aplicação de um volume pulmonar mais alto, como, por exemplo, o nível pressórico de 20 cmH₂O de EPAP, poderia induzir à 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 alveolocapilar. 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}Tc-DTPA, observada nesse estudo somente quando aplicado o nível pressórico de 15 cmH₂O 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 cmH₂O), 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 neste estudo, quando aplicado o nível pressórico de 20 cmH₂O, SUZUKI et al. (1995), foi observando que o aumento da taxa de depuração, durante a aplicação de 20 cmH₂O 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 ^{99m}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 cmH₂O de EPAP.

Os mecanismos pelos quais a insuflação pulmonar a elevados volumes causa aumento na depuração pulmonar do ^{99m}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; PHILIP, 1998; BISHAI et al., 2007).

Foi demonstrado neste estudo que, quando o nível de 10 cmH₂O de EPAP foi



empregado não houve diferença estatística significativa na depuração pulmonar do radioaerossol $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ (Figura 1) Entretanto, no estudo de Bishai et al. (2007) houve aumento na permeabilidade epitelial pulmonar de camundongos com a aplicação de 10 cmH_2O de PEEP. Essa diferença na depuração pulmonar pode ocorrer devido ao fato de os 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), em ovelhas (O'BRODOVICH et al., 1986; COOPER et al., 1987), em 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_2O 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 as 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 à aplicação do nível pressórico de 20 cmH_2O de EPAP (Grupo 3). Outra questão importante foi a heterogeneidade observada na taxa de depuração do aerossol $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ do Grupo 3, a qual resultou numa considerável variabilidade entre os voluntários.

8 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 cmH_2O de EPAP foi aplicada. Porém, com o emprego de 10 cmH_2O e 20 cmH_2O , 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 cmH_2O 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



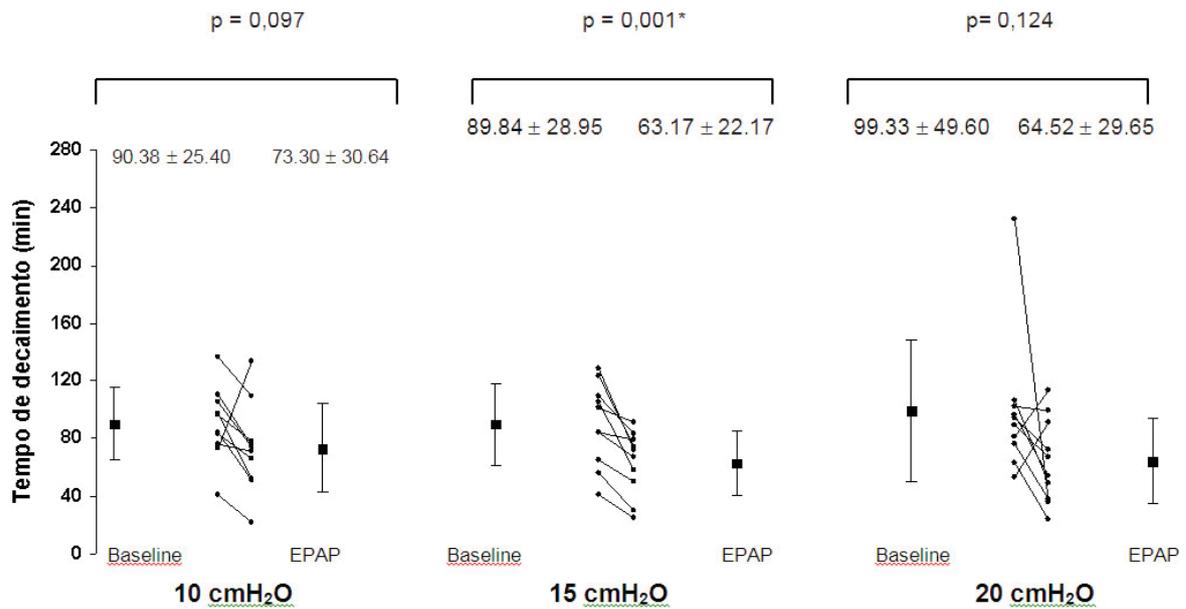


Figura 4- Variação do tempo de meia-vida de transferência do ^{99m}Tc -DTPA ($T_{1/2}$) com o uso da EPAP de 10 cmH₂O, de 15 cmH₂O (*p <0,01) e de 20 cmH₂O.

sentido de ratificar ou não essa hipótese.

Já as razões para o aumento na taxa de depuração do ^{99m}Tc -DTPA com o uso da pressão positiva encontrada neste estudo, quando o nível pressórico de 15 cmH₂O foi aplicado, ainda não estão claras, mas sabe-se que 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}Tc -DTPA possivelmente não está relacionado ao aumento da área alveolar, e sim ao aumento da permeabilidade epitelial, devido à 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}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, parece interessante analisar se a deposição pulmonar do ^{99m}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}Tc -DTPA com o uso de EPAP depende do nível de pressão positiva aplicada.



Em conclusão, este estudo demonstrou que somente a pressão positiva de 15 cmH₂O 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.

REFERÊNCIAS

- 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.
- 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.
- ASHBAUGH DG, BIGELOW DB, PETTY TL, LEVINE BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967;12(7511):319-23.
- 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}Tc-DTPA) scintigraphy. *Ann Nucl Med*. 2005;19:131-5.
- 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.
- 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.
- BARROWCLIFFE MP, JONES JG. Solute permeability of the alveolar capillary barrier. *Thorax* 1987;42:1-10.
- _____, ZANELLI GD, JONES JG. Pulmonary clearance of radiotracers after positive end-expiratory pressure or acute lung injury. *J Appl Physiol*. 1989;66:288-94.
- BARNES T. *Core Textbook of Respiratory Care*. 2 ed. Sain Louis, Missouri, 1994.
- BAYAT S, LOUCHAHI K, VERDIÈRE B, ANGLADE D, RAHOUI A, SORIN PM, TOD M, PETITJEAN O, FRAISSE F, GRIMBERT FA. Comparison of ^{99m}Tc-DTPA and urea for measuring cefepime concentrations in epithelial lining fluid. *Eur Respir J* 2004;24(1):150-6.
- 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.
- BERRY RB, KRYGER MH, MASSIE CA. A novel nasal expiratory positive airway pressure (EPAP) device for the treatment of obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Sleep* 2011; 34:479-485.



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.

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.

BUDINGER GR, SZNAJDER JI. The alveolar-epithelial barrier:a target for potential therapy. *Clin Chest Med*. 2006;27:655-69.

BROWN RA, SCHANKER LS. Absorption of aerosolized drugs from rat lung. *Drug Metabolism and Disposition* 1983;11:355-60.

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}Tc -DTPA inhalation scintigraphy in automobile painters. *Nucl Med Commun*. 2008;29:45-52.

CHAMBERLAIN MJ, MORGAN WKC, VINITSKI, S. Factors influencing the regional deposition of inhaled particles in man. *Clin Sci* 1983;64:69-8.

CHOPRA SK, TAPLIN GV, TASHKIN DP, ELAM D. Lung clearance of soluble radioaerosols of molecular weights in systemic sclerosis. *Thorax* 1979;34:63-7.

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.

CHRISTENSEN EF, NØRREGAARD O, DAHL R. Nebulized terbutaline and positive expiratory pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumologie*. 1991;45:105-9.

COATES G, O'BRODOVICH H. Measurement of Pulmonary Epithelial Permeability with ^{99m}Tc -DTPA Aerosol. *Seminars in Nuclear Medicine* 1986;15:275-84.

_____, _____. Extrapulmonary radioactivity in lung permeability measurements. *J Nucl Med* 1987;28:903-6.

COOPER JA, VAN DER ZEE H, LINE BR, MALIK AB. Relationship of end-expiratory pressure, lung volume and ^{99m}Tc -DTPA clearance. *Journal of Applied Physiology* 1987;63:1586-90.

COSTELLO ML, MATHIEU-COSTELLO O, WEST JB. Stresse failure of alveolar epithelial cells studied by scanning electron microscopy. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1446-55.

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}Tc -DTPA. *Jornal de Pneumologia* 1995;21:287-94

_____, BARRETO SSM, CUNHA RD, XAVIER RM, BRENOL JCT, MARRONI BJ. Lung clearance of ^{99m}Tc -DTPA in systemic lupus erythematosus. *Brazilian Journal of Medical Biological Research* 2002;35:663-8.

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.



- 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.
- 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.
- 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.
- EGAN EA. Lung inflation, lung solute permeability, and alveolar edema. *J Appl Physiol*. 1982;53:121-5.
- 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.
- EVANDER E, WOLLMER P, JONSON B. Pulmonary clearance of inhaled [⁹⁹Tcm] DTPA: effects of ventilation pattern. *Clin Physiol*. 1990;10:189-99.
- 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.
- FINUCANE KE, PANIZZA JA, SINGH B. Efficiency of the normal human diaphragm with hyperinflation. *J Appl Physiol*. 2005;99:1402-11.
- 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.
- FRUMIN MJ, LEE AS, PAPPER EM. New valve for nonbreathing systems. *Anesthesiology*. 1959;20(3):383-5.
- GARRARD CS, SHAH M. The effects of expiratory positive airway pressure on functional residual capacity in normal subjects. *Crit Care Med* 1978; 6:320-322.
- GORIN AB, STERWART PA. Differential permeability of endothelial and epithelial barriers to albumin flux. *J Appl Physiol* 1979;48:1315-24.
- 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.
- GROTH S. Pulmonary clearance of ^{99m}Tc-DTPA. An index of alveolar epithelial permeability. *Danish Med Bull* 1991;38:189-203.
- 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.
- 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.
- 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.

HERALA M, GISLASON T. Chest physiotherapy. Evaluation by transcutaneous blood gas monitoring. *Chest* 1988; 93:800-802.

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

HOLLAND AE, BUTTON BM. Is there a role for airway clearance techniques in chronic obstructive pulmonary disease? *Chron Respir Dis* 2006; 3:83-91.

HOPKINS SR, SCHOENE RB, MARTIN TR, HENDERSON WR, SPRAGG RG, 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.

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.

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.

JEFFERIES AL, COATES G, O'BRODOVICH H. Pulmonary epithelial permeability in hyaline-membrane disease. *N Engl J Med* 1984;311:1075-80.

JONES JG, MINTY BD, ROYSTON D. The physiology of leaky lungs. *Br J Anaesth*. 1982;54:705-21.

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.

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.

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.

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.

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.

_____, _____, ROBERTSON B, HEDENSTIERNA G. Pulmonary epithelial permeability. An animal study of inverse ratio ventilation and conventional mechanical ventilation. *Chest*. 1996;110:486-93.

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.



- 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.
- 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.
- MARRONI BJ, ARAÚJO H, LUDWIG E, RIGATTO M. *Depuração alvéolo-capilar com Tc-DTPA: valores normais.* 11^a Semana Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, 1989.
- 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.
- MCCOOL FD, ROSEN MJ. Nonpharmacologic airway clearance therapies:ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129:250S-259S. Review.
- MCILWAINE M. Chest physical therapy, breathing techniques and exercise in children with CF. *Paediatr Respir Rev.* 2007;8:8-16.
- 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.
- MENNA-BARRETO S, CARVALHO PA, LUDWIG EB. Avaliação do fluxo sanguíneo pulmonar regional com macroagregados. *Revista HCPA* 1984;4:25-8.
- 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.
- MORRISON D, RAHMAN I, MACNEE W. Permeability, inflammation and oxidant status in airspace epithelium exposed to ozone. *Respir Med.* 2006;100:2227-34.
- MYERS TR. Positive expiratory pressure and oscillatory positive expiratory pressure therapies. *Respir Care.* 2007;52:1308-26.
- 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}Tc-DTPA. *Bra J Med Biol Res* 1988;21:223-32.
- NILSSON K, JOHN J, LACHMANN B, ROBERTSON B, WOLLMER P. Pulmonary clearance of ^{99m}Tc-DTPA in experimental surfactant dysfunction treated with surfactant instillation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997;41:297-303.
- NOLOP KB, MAXWELL DL, ROYSTON D, HUGHES JM. Effect of raised thoracic pressure and volume on ^{99m}Tc-DTPA clearance in humans. *J Appl Physiol.* 1986;60:1493-7.
- _____, 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.
- OBERDORSTER G, UTELL JM, WEBER DA, IVANOVICH M, HYDE RW, MORROW PE. Lung clearance of inhaled ^{99m}Tc-DTPA in the dog. *J Appl Physiol* 1984;57:589-95.
- _____, _____, MORROW PE, HYDE RW, WEBER DA. Bronchial and alveolar absorption of inhaled ^{99m}Tc-DTPA. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:944-50.
- O'BRODOVICH H, COATES G. Pulmonary clearance of ^{99m}Tc-DTPA: a noninvasive assessment of epithelial integrity. *Lung* 1987;165:1-16.



_____, _____, MARRIN M. Effect of inspiratory resistance and PEEP on ^{99m}Tc -DTPA clearance. *Appl Physiol*. 1986;60:1461-5.

O'DOHERTY MJ, PAGE CJ, HARRINGTON C, NUNAN T, SAVIDGE G. Haemophilia, AIDS and lung epithelial permeability. *Eur J Haematol*. 1990;44:252-6.

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.

PAIVA DN, MENNA-BARRETO SS. Pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) e permeabilidade epitelial pulmonar avaliada pela depuração do ^{99m}Tc -DTPA. *Revista Brasileira de Clínica Médica* 2004;13:103-10.

_____, 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.

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.

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.

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.

POSTIAUX G. *Fisioterapia respiratória pediátrica: o tratamento guiado por ausculta pulmonar*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004.

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.

QUAN SF, FALLTRICK RT, SCHLOBOHM RM. Extubation from ambient or expiratory positive airway pressure in adults [abstract] *Anesthesiology* 1981;55:53-6.

RAMANATHAN R, et. al. Effect of mechanical ventilation and barotraumas on pulmonary clearance of ^{99m}Tc Diethylenetriamine Pentaacetate in lambs. *Ped Res* 1990;27:70-4.

REFDESPHANDE VM, PILBEAM SP, DIXON RJ. *A Comprehensive Review in Respiratory Care*. Appleton; Lange, 1988.

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.

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.

RIEDER MDE M, COSTA AD, VIEIRA SR. Short-term effects of positive expiratory



airway pressure in patients being weaned from mechanical ventilation. *Clinics* 2009; 64:403-408.

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.

_____, 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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

STAUB NC, HYDE RW, CRANDALL E. Workshop on techniques to evaluate lung alveolar-microvascular injury. *Am Rev Respi Dis* 1990;141:1071-7.

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.

SUZUKI, Y., KANAZAWA, M., FUJISHIMA, S., ISHIZAKA, A., KUBO, A. Effect of external negative pressure on pulmonary ^{99m}Tc-DTPA clearance in humans. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1995;152:108-112.

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.

TODISCO T, COSMI E, DOTTORINI M, BAGLIONI S, ESLAMI A, FEDELI L, PALUMBO R. ^{99m}Tc-DTPA-surfactant inhalation in adult respiratory distress syndrome (ARDS): a new diagnostic-therapeutic tool. *J Aerosol Med*. 1992; 5:113-22.



- 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.
- UH S, LEE SM, KIM HT, CHUNG YH, PARCK CS. The clearance rate of alveolar epithelium using Tc99m-DTPA in patients with diffuse infiltrative lung diseases. *Chest* 1994;106:161-5.
- 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.
- 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.
- VILLAR J. The use of positive end-expiratory pressure in the management of the acute respiratory distress syndrome. *Minerva Anesthesiol* 2005;71:265-72.
- 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.
- WALDMAN DL, WEBER DA, OBERDORSTER G. Chemical breakdown of technetium-99m-DTPA during nebulization. *J Nucl Med* 1987;23:378-82.
- WALSH JK, GRIFFIN KS, FORST EH, et al. A convenient expiratory positive airway pressure nasal device for the treatment of sleep apnea in patients non-adherent with continuous positive airway pressure. *Sleep Med* 2011; 12:147-152.
- WATANABE N, TANADA S, SASAKI Y. Pulmonary clearance of aerosolized 99mTc-DTPA in sarcoidosis I patients. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;51:82-90.
- 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.
- WEST JB. Thoughts on the pulmonary blood-gas barrier. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003;285:L501-13.
- 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.
- YATES DH, HAVILL K, THOMPSON MM, RITTANO AB, CHU J, GLANVILLE AR. Sidestream smoke inhalation decreases respiratory clearance of ^{99m}Tc-DTPA acutely. *Aust N Z J Med*. 1996;26:513-8.





Editora da Universidade de Santa Cruz do Sul - UNISC
www.unisc.br/edunisc