

# Avaliação da permeabilidade epitelial pulmonar através da taxa de depuração pulmonar do $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ \*

Sérgio Saldanha Menna Barreto<sup>1</sup>, Paulo de Tarso Roth Dalcin<sup>2</sup>, Belmonte Juarez Marroni<sup>3</sup>, Pêrsio Mariano da Rocha<sup>4</sup>

## Resumo

A taxa de depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  constitui-se em um índice da permeabilidade epitelial pulmonar. O interesse crescente nesta técnica diagnóstica decorre de sua natureza não-invasiva, da facilidade de repetições das medidas, de seu relativo baixo custo e, principalmente, de sua elevada sensibilidade em detectar precocemente a lesão pulmonar. Este artigo revisa os princípios básicos e as aplicações desta técnica, procurando dar ênfase a seu uso como método diagnóstico na prática clínica.

**Descritores:** Permeabilidade epitelial pulmonar • Taxa de depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ .

**Abstract.** Evaluation of lung epithelial permeability assessed by the pulmonary clearance of  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ .

The pulmonary clearance of  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  is an index of lung epithelial permeability. The raising interest in this diagnostic technique is due to

its noninvasive nature, to the ability of having the measurements easily repeated, to its relatively low cost and, specially, to its high sensitivity to detect a lung injury in an early stage. This article reviews the basic principles and the applicability of this technique, giving emphasis to its use as a diagnostic method in the clinical practice.

**Descriptors:** Pulmonary epithelial permeability • Pulmonary clearance of  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ .

## Síglas utilizadas

$^{99m}\text{Tc-DTPA}$ , dietilenotriamino penta-acetato marcado com tecnécio-99m;  $T_{1/2}$ , meia-vida; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; HIV, vírus da imunodeficiência humana; SARA, síndrome da angústia respiratória do adulto; SIDA, síndrome da imunodeficiência adquirida;  $\text{VEF}_1$ , volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Menna Barreto SS, Dalcin PTR, Marroni BJ, Rocha PM. Avaliação da permeabilidade epitelial pulmonar através da taxa de depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ . *J Pneumol* 1994;20:133-140.

O estudo da permeabilidade epitelial pulmonar em humanos só se tornou possível com a utilização de traçadores marcados radioativamente que, administrados por via inalatória sob a forma de aerossol, possibilitaram a medida de sua taxa de depuração pulmonar através de detecção externa da radiação por cintilografia<sup>(1-3)</sup>. Este procedimento foi primeiramente desenvolvido, há cerca de 25 anos, como método diagnóstico para estimar a ventilação regional<sup>(1)</sup>. Em 1977, Rinderknecht introduziu a taxa de depuração pulmonar do radioaerossol de  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  (dietilenotriamino penta-acetato marcado com tecnécio-99m) como método de avaliar alterações na permeabilidade epitelial pulmonar<sup>(4)</sup>. Desde então, o conhecimento sobre tal método cresceu extraordinariamente<sup>(1,2,5-7)</sup>.

A experiência dos autores com a técnica diagnóstica em questão é citada a seguir. Em 1986, um dos autores (JBM) desenvolveu um aparelho de inalação de aerossóis radioativos denominado Aerogama<sup>(8,9)</sup>, iniciando a aplicação clínica e a padronização da aerossolização de radiofármacos no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de

Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Em 1989, o mesmo autor introduziu, no HCPA, a técnica da taxa de depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ , estudando indivíduos normais<sup>(10)</sup>. Posteriormente, outro dos autores (SSMB), estagiando por dois anos no Serviço de Pneumologia do Toronto General Hospital, Canadá, acompanhou o emprego regular desta técnica em várias situações clínicas e, principalmente, no “work-up” diagnóstico da rejeição do pulmão transplantado. A aplicação de radioaerossóis em pneumologia é linha de pesquisa oficial do autor principal junto ao CNPq (CNEN AP 0117).

O objetivo deste artigo é revisar a avaliação da permeabilidade epitelial pulmonar através da taxa de depuração pulmonar do  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ , com ênfase em seu uso como método diagnóstico na prática clínica.

## CARACTERÍSTICAS DA MOLÉCULA TRAÇADORA

O complexo  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  tem peso molecular de 490 daltons e raio de 0,6 nm, semelhante ao tamanho calculado dos poros da membrana celular alveolar<sup>(2)</sup>. Sua solubilidade lipídica é extremamente baixa, de maneira que a sua difusão é limitada aos poros aquosos. Isso garante que o tamanho e o peso molecular sejam os maiores determinantes do fluxo transepitelial<sup>(1)</sup>.

## FISIOLOGIA DA DEPURAÇÃO EPITELIAL PULMONAR DO $^{99m}\text{Tc-DTPA}$

O complexo  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ , administrado na forma de aerossol, atinge o espaço aéreo alveolar, onde deve atravessar a camada surfactante lipídica até entrar em contato

\* Trabalho realizado no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre — RS.

1. Professor-Titular do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Médico-Assistente do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

2. Pneumologista, aluno do Curso de Pós-graduação, nível doutorado, da UFRGS.

3. Especialista em Medicina Nuclear, médico do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

4. Internista, aluno do Curso de Pós-graduação, nível mestrado, da UFRGS.

Endereço para correspondência: Prof. Dr. Sérgio Saldanha Menna Barreto. Rua Dr. Barbosa Gonçalves, 262 — Chácara das Pedras. 91330-320 Porto Alegre — RS.

Recebido para publicação em 21/11/1994. Aceito, após revisão, em 4/5/1994.



com a membrana celular epitelial. Acredita-se que ele se desloca principalmente através das junções intercelulares, chegando ao interstício e à vasculatura pulmonar<sup>(2,11)</sup>. O que ocorre, nesse caso, não é uma depuração verdadeira, como a da creatinina, sendo este termo empregado no sentido de refletir a perda do indicador de um compartimento (espaço aéreo) para outro (interstício e sangue)<sup>(2)</sup>.

Como o epitélio pulmonar é dez vezes mais restritivo ao deslocamento de solutos que a membrana endotelial, a taxa de depuração reflete principalmente a integridade do epitélio e de seu revestimento lipídico<sup>(1,2,11)</sup>. Entretanto, a medida da depuração por esta técnica diagnóstica não é exclusivamente da região alveolar, pois as vias aéreas periféricas podem fazer parte do processo, ainda que o epitélio brônquico tenha uma taxa de depuração do <sup>99m</sup>Tc-DTPA significativamente mais lenta que o epitélio alveolar<sup>(12)</sup>. Por essas razões, o termo "permeabilidade alvéolo-epitelial", que era utilizado nos primeiros trabalhos, deve ser evitado<sup>(2)</sup>.

Sua entrada na corrente sanguínea ocorre diretamente através do leito vascular pulmonar<sup>(11)</sup>. Somente 1% a 2% da quantidade inalada é depurada através do sistema linfático, sendo que esta fração pode aumentar quando a membrana alvéolo-capilar estiver injuriada<sup>(13)</sup>. Uma vez no espaço vascular, ocorre rápido equilíbrio com o espaço extracelular corporal total, sendo simultaneamente filtrado pelos rins<sup>(5)</sup>.

Em situações de lesão ao epitélio pulmonar, as junções das células epiteliais tornam-se "esburacadas", ocorrendo aumento na taxa de depuração pulmonar do soluto rádio-marcado<sup>(11)</sup>.

## METODOLOGIA

### Estabilidade química do <sup>99m</sup>Tc-DTPA

O <sup>99m</sup>Tc-DTPA é preparado através da quelação do <sup>99m</sup>Tc-O<sub>4</sub><sup>-</sup> (<sup>99m</sup>Tc-pertecnetato) ao DTPA<sup>(2)</sup>. A ligação do <sup>99m</sup>Tc-O<sub>4</sub><sup>-</sup> ao DTPA na preparação resultante deve ser maior que 98%<sup>(14)</sup>. Como a degradação química do <sup>99m</sup>Tc-DTPA interfere nos resultados desta técnica, é fundamental que a qualidade cromatográfica do complexo seja controlada após cada preparação do radiofármaco<sup>(14,15)</sup>. A ocorrência de degradação química pode ser facilmente detectável *in vivo* pela imagem da tireóide que capta o tecnécio livre circulante<sup>(1)</sup>.

### Administração do aerossol

Para que o <sup>99m</sup>Tc-DTPA inalado se deposite nas vias aéreas periféricas e nos alvéolos, é fundamental que as partículas do aerossol gerado tenham diâmetro aproximado de 1 μ<sup>(1,2,5-7)</sup>.

É necessário que o sistema gerador do radioaerossol seja estruturado de forma a reduzir a contaminação do ar ambiente<sup>(2)</sup> (Figura 1). Observa-se que a caixa que envolve o aparelho é revestida com chumbo, de maneira a permitir a atenuação de partículas radioativas, e que na

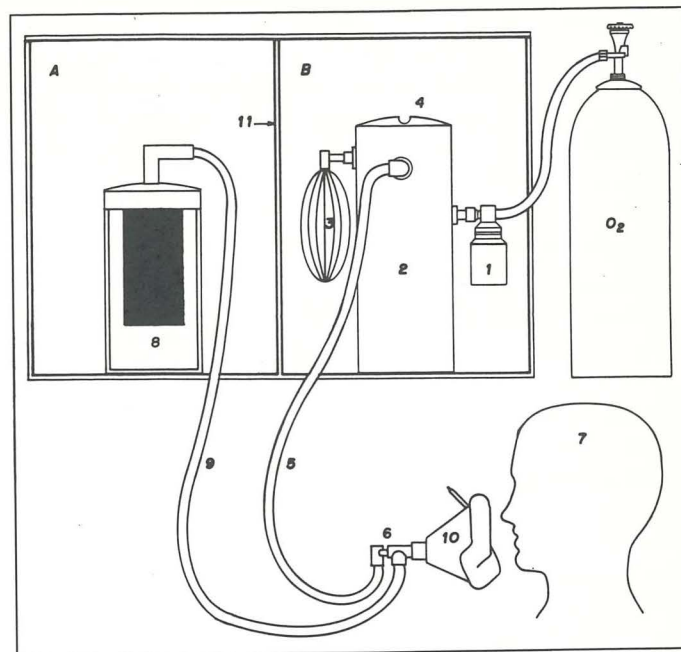


Figura 1. Estrutura básica do sistema gerador de radioaerossol. A: Módulo expiratório. B: Módulo inspiratório. 1, nebulizador; 2, câmara de decantação; 3, câmara de complacência; 4, válvula unidirecional; 5, mangueira de conexão inspiratória; 6, válvula unidirecional; 7, paciente; 8, filtro; 9, mangueira de conexão expiratória; 10, máscara de adaptação oro-nasal; 11, blindagem de chumbo.

saída do circuito expiratório existe um filtro, de maneira a diminuir a contaminação ambiental.

O tempo de inalação do aerossol afeta a medida da taxa de depuração. Um tempo muito longo pode mascarar uma taxa de depuração muito rápida. Em geral, a duração da inalação varia de um a três minutos<sup>(2)</sup>. O aerossol deve ser administrado com a respiração espontânea, tranquila, em volume inalatório igual ou levemente maior que o volume de ar corrente<sup>(6)</sup>.

### Detecção externa da radioatividade

A detecção da radiação ionizante emitida pelos radionuclídeos inalados pode ser verificada externamente por uma gama-câmara tipo Angen que, sincronizada a um computador, armazena todas as informações provenientes da região sob investigação. O uso de aparelhos menores (portáteis e de baixo custo), para tal fim, tem sido citado na literatura, porém acarreta o inconveniente de permitir um campo estreito de visão e a possibilidade de estudos falsos-positivos e falsos-negativos devido a patologias pulmonares com características não-homogêneas<sup>(6)</sup>.

O tempo de medida da radioatividade pulmonar afeta a taxa de depuração do <sup>99m</sup>Tc-DTPA. Em geral, a medida tem duração que varia de 7 a 30 minutos<sup>(1,2,5)</sup>.

### Expressão dos resultados da taxa de depuração do <sup>99m</sup>Tc-DTPA

Os resultados obtidos pelo estudo da permeabilidade epitelial pulmonar podem ser expressos de várias formas,

sendo que duas delas são mais usualmente aceitas. A taxa de depuração, denominada valor *k*, consiste na linha com inclinação negativa resultante do gráfico, no qual se coloca a radioatividade em uma escala logarítmica contra o tempo em uma escala linear, enquanto a meia-vida da depuração pulmonar (*T*<sub>1/2</sub>) é definida como o tempo gasto para que o número da aferição inicial se reduza pela metade. As duas medidas estão relacionadas de forma muito simples:

$$T_{1/2} = \frac{0,693}{k}$$

O valor *k* é geralmente expresso como porcentagem por minuto (%/min.), mediante sua multiplicação por 100, sendo atualmente a medida mais utilizada e a que melhor traduz o fenômeno<sup>(1)</sup>.

Nos pulmões normais, o decaimento da curva da taxa de depuração ocorre de forma lenta e monofásica. Entretanto, na doença pulmonar, pode assumir a forma bifásica, quando a detecção externa da radioatividade é feita por mais de dez minutos<sup>(6)</sup>.

## FATORES QUE INFLUENCIAM A TAXA DE DEPURAÇÃO DO <sup>99m</sup>Tc-DTPA

A taxa de depuração do <sup>99m</sup>Tc-DTPA é influenciada por outros fatores que não a lesão pulmonar.

### Sítio de deposição do aerossol

Para que a medida da taxa de depuração pulmonar do <sup>99m</sup>Tc-DTPA seja um índice confiável da permeabilidade epitelial pulmonar, é mandatório que a maior parte do <sup>99m</sup>Tc-DTPA inalado se deposite em zonas respiratórias dos pulmões<sup>1,2,4-7)</sup>.

Os mais importantes fatores determinantes na deposição dos aerossóis inalatórios são o tamanho da partícula do aerossol, o fluxo ventilatório durante a inalação e a expansão pulmonar durante a administração do aerossol<sup>(16)</sup>. Para maximizar a deposição alveolar dos aerossóis inalados, as partículas devem ter diâmetro aproximado de 1 μ, o fluxo inspiratório deve ser menor que 600 ml/s e o volume inspiratório, levemente mais profundo que o normal<sup>(16)</sup>.

### Volume e pressão pulmonares

A taxa de depuração pulmonar, em voluntários com posição ereta, é mais rápida nos lobos superiores que nos inferiores, provavelmente devido ao maior volume alveolar naquelas regiões<sup>(11,17)</sup>.

Demonstrou-se, também, que o aumento da taxa de depuração a volumes pulmonares elevados ocorre tanto se ele for produzido por pressão expiratória final positiva<sup>(17-21)</sup>, pressão contínua positiva nas vias aéreas<sup>(10,18)</sup> como por esforço muscular voluntário<sup>(10,18)</sup>.

Os mecanismos responsáveis pelo aumento da taxa de depuração do <sup>99m</sup>Tc-DTPA a volumes pulmonares elevados não são bem compreendidos, podendo ser atribuídos

ao aumento da área de superfície para difusão, à elevação da permeabilidade do epitélio ou a alterações na integridade funcional da camada surfactante alveolar<sup>(5,10,22)</sup>.

### Radioatividade extrapulmonar

Durante o processo inalatório, o <sup>99m</sup>Tc-DTPA deposita-se no epitélio pulmonar e, logo a seguir, difunde-se para o sangue e fluido extracelular corporal total. Após recirculação, antes de ser eliminado pelos rins, haverá traços detectáveis do radiofármaco, tanto na parede torácica como na circulação sanguínea pulmonar. Nessas condições, a detecção externa não pode distinguir se a radioatividade medida é proveniente da superfície epitelial pulmonar ou das fontes extrapulmonares acima mencionadas. Por esse motivo, foram desenvolvidas técnicas para a correção da radioatividade tecidual e sanguínea<sup>(3,23)</sup>. Entretanto, estudos subsequentes demonstraram que tal correção não tem importância, na prática clínica, para a determinação da inclinação inicial da curva de atividade torácica<sup>(24)</sup>.

### Revestimento da superfície do trato respiratório

O epitélio brônquico tem taxa de depuração do <sup>99m</sup>Tc-DTPA significativamente mais lenta que o epitélio alveolar<sup>(12,25)</sup>. Argumentou-se, para explicar essa mais lenta taxa, que a distância do lúmen ao capilar é maior nas vias aéreas condutoras que nos alvéolos<sup>(12,26)</sup>. Entretanto, uma explicação mais apropriada para a absorção brônquica do <sup>99m</sup>Tc-DTPA mais lenta parece ser a avidez com que este radiofármaco se liga ao muco<sup>(26,27)</sup>.

Igualmente importante é a possível influência da membrana surfactante que reveste a unidade pulmonar distal. Alterações na integridade funcional da camada surfactante hidrofílica podem modificar a taxa de depuração pulmonar de <sup>99m</sup>Tc-DTPA<sup>(28)</sup>.

### Fluxo sanguíneo

Em estudos experimentais, demonstrou-se que a velocidade de difusão do <sup>99m</sup>Tc-DTPA é relativamente lenta quando comparada com o fluxo sanguíneo pulmonar, tornando a taxa de depuração dependente da difusão e não do fluxo<sup>(21)</sup>.

O exercício aumenta a taxa de depuração do <sup>99m</sup>Tc-DTPA em humanos. Isso se deve muito provavelmente ao recrutamento do leito microvascular pulmonar não-perfundido, com o conseqüente aumento na área de superfície para difusão<sup>(29)</sup>.

## A TAXA DE DEPURAÇÃO PULMONAR DO <sup>99m</sup>Tc-DTPA EM PULMÕES NORMAIS

Vários estudos relatam a taxa de depuração pulmonar do <sup>99m</sup>Tc-DTPA em indivíduos normais não-fumantes, sendo que o valor *k* encontrado nessas circunstâncias varia de 0,5%/min. a 2%/min.<sup>(11,30-33)</sup>. Em nosso meio, são registrados, para indivíduos normais não-fumantes, valores *k* de 0,67%/min.<sup>(10)</sup> e 1,2%/min.<sup>(15)</sup>.



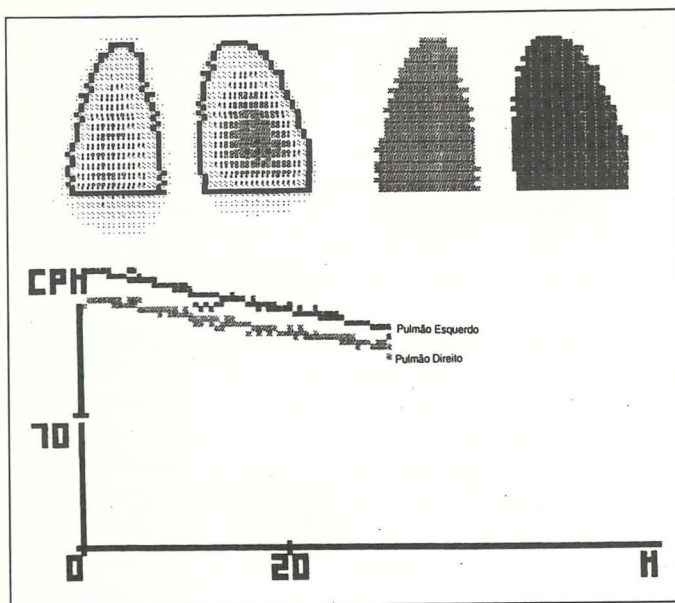


Figura 2. Indivíduo sadio, sexo masculino, 26 anos de idade. Taxa de depuração pulmonar do <sup>99m</sup>Tc-DTPA normal. Pulmão direito: 0,81%/min. Pulmão esquerdo: 0,86%/min.

Em indivíduos normais, o decaimento da curva da taxa de depuração pulmonar é lento e monofásico, mesmo quando a aferição é feita por mais de 20 minutos<sup>(6)</sup> (ver Figura 2).

#### A TAXA DE DEPURAÇÃO PULMONAR DO <sup>99m</sup>Tc-DTPA EM INDIVÍDUOS TABAGISTAS

A primeira observação de que o tabagismo aumentava a permeabilidade pulmonar em humanos foi feita por Jones e cols.<sup>(23)</sup>, em 1980. Nesse estudo, observou-se que a taxa de depuração pulmonar do <sup>99m</sup>Tc-DTPA era duas a três vezes maior em fumantes que em indivíduos normais não-fumantes. Desde então, essa observação foi confirmada em vários estudos<sup>(34-38)</sup>, sendo que atualmente o tabagismo está bem estabelecido como uma das causas isoladas mais importantes de aumento da taxa de depuração pulmonar do <sup>99m</sup>Tc-DTPA<sup>(37)</sup>. O decaimento da curva da taxa de depuração, em tabagistas, é monofásico<sup>(6,23)</sup>.

As alterações da permeabilidade epitelial pulmonar causadas pelo tabagismo ocorrem tanto em fumantes sadios como em fumantes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Por outro lado, a permeabilidade epitelial pulmonar é normal, tanto em indivíduos normais não-fumantes como em pacientes ex-fumantes com DPOC<sup>(39)</sup>.

#### A TAXA DE DEPURAÇÃO PULMONAR DO <sup>99m</sup>Tc-DTPA NA DOENÇA PULMONAR

Os relatos iniciais de que a taxa de depuração pulmonar do <sup>99m</sup>Tc-DTPA estava aumentada em pacientes com fibrose pulmonar surgiram na literatura em 1977<sup>(40,41)</sup>. Estudos subsequentes confirmaram esses achados na fibrose

pulmonar<sup>(42,43)</sup> e relataram aumento dessa taxa de depuração na doença pulmonar relacionada à esclerose sistêmica<sup>(44-46)</sup>, na sarcoidose<sup>(32,42,47-50)</sup>, na doença da membrana hialina<sup>(51)</sup>, nas pneumoconioses<sup>(15,52,53)</sup>, na alveolite alérgica extrínseca<sup>(53)</sup>, nas pneumonites intersticiais associadas a transplantes de medula em pacientes pediátricos<sup>(54)</sup>, na pneumopatia por amiodarona<sup>(55,56)</sup>, na pneumonia por *Pneumocystis carinii*<sup>(57-62)</sup>, nas alveolites linfocíticas relacionadas ao vírus da imunodeficiência humana (HIV)<sup>(35)</sup>, na rejeição de transplante pulmonar<sup>(31)</sup>, na síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA)<sup>(50,63-67)</sup>, na toxicidade pulmonar induzida pela bleomicina<sup>(68)</sup> e no tabagismo<sup>(23,34,36-38,69)</sup>.

As razões para esse aumento na taxa de depuração do <sup>99m</sup>Tc-DTPA não são claras, mas em muitas formas de doença pulmonar intersticial ocorre a substituição dos pneumócitos tipo I por pneumócitos imaturos tipo II. Se as junções entre essas células forem anormalmente imaturas ou aumentadas em número, isso pode explicar o aumento na permeabilidade pulmonar<sup>(1,2,5,6)</sup>. Na SARA, a patogênese do aumento da taxa de depuração pulmonar do <sup>99m</sup>Tc-DTPA pode também estar relacionada à depleção do surfactante<sup>(70)</sup>.

Observou-se que essa taxa de depuração não se encontra alterada na DPOC em ex-tabagistas<sup>(39)</sup>, na asma brônquica<sup>(25)</sup> e no edema pulmonar cardiogênico<sup>(50,63,65)</sup>. Por outro lado, encontrou-se redução na taxa de depuração pulmonar na discinesia ciliar primária<sup>(71)</sup> e na leucemia linfocítica crônica (regiões pulmonares médias e superiores)<sup>(72)</sup>.

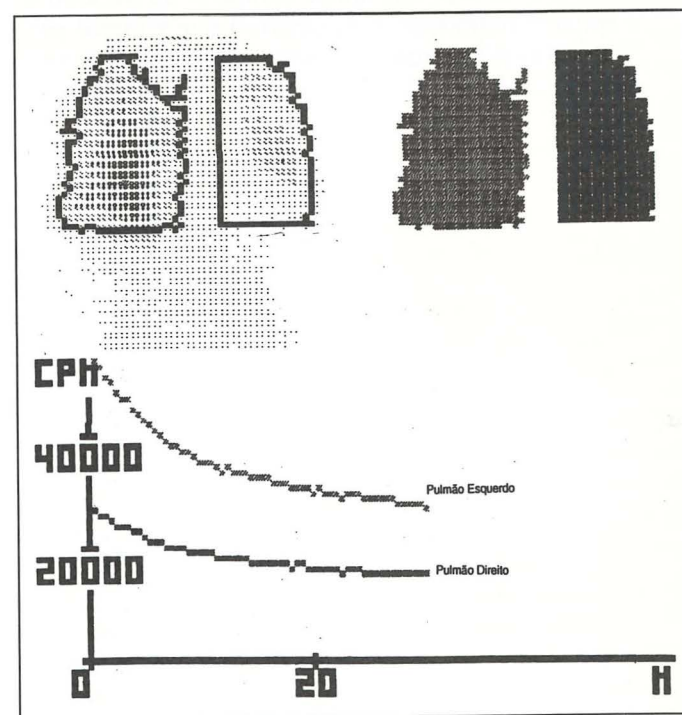


Figura 3. Paciente do sexo masculino, 38 anos de idade, portador de esclerose sistêmica com envolvimento pulmonar. Taxa de depuração pulmonar do <sup>99m</sup>Tc-DTPA alterada. Pulmão direito: 2,04%/min. Pulmão esquerdo: 1,71%/min.

#### USOS DIAGNÓSTICOS DA TAXA DE DEPURAÇÃO PULMONAR DO <sup>99m</sup>Tc-DTPA

A taxa de depuração do <sup>99m</sup>Tc-DTPA é influenciada por outros fatores, além da lesão pulmonar. As incertezas a respeito dos mecanismos fisiopatológicos relacionados ao aumento da taxa de depuração têm limitado a sua aplicação como método diagnóstico clínico. Apesar da falta de especificidade, parece haver consenso de que, devido à sua elevada sensibilidade, este método pode ter valor diagnóstico em determinadas circunstâncias da prática clínica<sup>(2,5,7,19)</sup>.

#### Diagnóstico precoce de lesão pulmonar

A taxa de depuração pulmonar do <sup>99m</sup>Tc-DTPA tem sido proposta como método de triagem para o diagnóstico da pneumonia por *P. carinii*<sup>(58-62)</sup>. Os dados sugerem que o método diagnóstico é particularmente útil para a detecção precoce da doença pulmonar quando o exame radiológico do tórax e a gasometria arterial são normais. Além disso, devido à sua elevada sensibilidade, uma taxa de depuração pulmonar de <sup>99m</sup>Tc-DTPA normal virtualmente exclui doença pulmonar<sup>(58-62)</sup>. Em vista desses resultados, têm sido propostas modificações no algoritmo diagnóstico do paciente com SIDA que apresenta febre e/ou sintomas respiratórios: quando o exame radiológico do tórax é normal, na seqüência diagnóstica deve ser realizada a taxa de depuração pulmonar do <sup>99m</sup>Tc-DTPA<sup>(66)</sup>. Esta técnica, quando comparada com a cintilografia com gálio, oferece outras vantagens, além da maior sensibilidade: maior disponibilidade, menor custo, mais rápida execução técnica e análise dos resultados mais prontamente disponível<sup>(60)</sup>. Entretanto, sua especificidade (85% e 87% específico para o diagnóstico de pneumonia por *P. carinii* quando a taxa de depuração é maior que 4,5%/min.) não é suficiente para que ela seja usada isoladamente para fazer este diagnóstico<sup>(60)</sup>. O'Doherty e cols. relataram que, além do valor da taxa de depuração, a forma bifásica do decaimento da curva poderia diferenciar a pneumonia por *P. carinii* de outras formas de doenças infecciosas pulmonares na SIDA e do efeito do tabagismo, aumentando a especificidade do método<sup>(59)</sup>.

A taxa de depuração do <sup>99m</sup>Tc-DTPA tem sido proposta como método não-invasivo para detectar mais precocemente a rejeição em transplantes de pulmão<sup>(31)</sup>. Um dos desafios em face dos transplantes de pulmão é o desenvolvimento insidioso de bronquiolite obliterativa (em 30% a 40% dos receptores), que é resultado de rejeição pulmonar repetida ou crônica. Muitos dos episódios de rejeição nos transplantes pulmonares não são associados a manifestações clínicas ou radiológicas, havendo dúvida sobre quando realizar a biópsia transbrônquica com vistas a tal diagnóstico<sup>(73)</sup>. A sensibilidade e a especificidade desse método em detectar rejeição pulmonar são, respectivamente, de 69% e 82%, comparadas com as do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>), que são de

45% e 85%. A monitorização do transplantado pulmonar com a taxa de depuração do <sup>99m</sup>Tc-DTPA e com testes de função pulmonar contribui para determinar o momento da realização da biópsia transbrônquica para o diagnóstico precoce de rejeição<sup>(31)</sup>.

A utilidade dessa técnica foi testada na detecção precoce de pneumonites intersticiais em pacientes pediátricos com transplante de medula óssea. Sua sensibilidade para o diagnóstico de pneumonite intersticial, nesse grupo, foi de 94%<sup>(66)</sup>.

Estudos em pacientes com esclerose sistêmica demonstraram que a taxa de depuração pulmonar do <sup>99m</sup>Tc-DTPA detecta a lesão pulmonar mais precocemente que o exame radiológico do tórax e que os testes de função pulmonar normais<sup>(44-46)</sup>. Considerando-se que o envolvimento pulmonar avançado na esclerose sistêmica pode não responder às medidas terapêuticas habituais e que as alterações iniciais respondem prontamente às drogas imunossupressoras, a monitorização de pacientes assintomáticos — buscando o diagnóstico precoce da alveolite — se faz necessária<sup>(46)</sup>.

Em nosso meio, estudo realizado por Terra Filho e cols.<sup>(55,56)</sup> demonstrou que a taxa de depuração pulmonar do <sup>99m</sup>Tc-DTPA se encontra aumentada na pneumopatia por amiodarona, permitindo sua utilização para o diagnóstico precoce dessa situação clínica e principalmente para o diagnóstico diferencial entre essa pneumopatia e insuficiência cardíaca esquerda, em que o erro diagnóstico é freqüente.

Ainda em nosso meio Nery e cols.<sup>(74)</sup> realizaram estudo para determinar a existência de efeitos aditivos entre o fumo e a exposição à poeira da sílica na permeabilidade epitelial pulmonar. Os fumantes tiveram a taxa de depuração pulmonar significativamente mais rápida que os não-fumantes. Os testes de função pulmonar não diferiram entre os grupos e o grau de anormalidade radiológica encontrado não se correlacionou com as anormalidades da taxa de depuração do <sup>99m</sup>Tc-DTPA. As alterações da taxa de depuração pulmonar do <sup>99m</sup>Tc-DTPA correspondem, provavelmente, à injúria das membranas pulmonares decorrente de inflamação ativa e doença intersticial pulmonar e que podem levar os fumantes com silicose a uma forma complicada da doença.

#### Diagnóstico diferencial entre edema pulmonar cardiogênico e não-cardiogênico

Estudos demonstraram que pacientes com SARA apresentam taxa de depuração pulmonar do <sup>99m</sup>Tc-DTPA significativamente mais rápida que pacientes com edema pulmonar cardiogênico e que fumantes normais<sup>(50,63-67,70)</sup>. Embora o diagnóstico diferencial entre SARA e edema pulmonar cardiogênico geralmente possa ser feito com base em dados clínicos e na medida da pressão capilar pulmonar pela inserção do cateter de Swan-Ganz, esta técnica cintilográfica pode contribuir para esse diagnóstico diferencial em duas situações clínicas: a) quando, no edema



cardiogênico, a pressão capilar pulmonar, no momento da avaliação hemodinâmica inicial, já retornou ao normal, porém ainda não houve reabsorção do fluido edematoso; b) quando coexiste pressão atrial esquerda aumentada e SARA<sup>(65,70)</sup>.

#### Índice preditivo para o diagnóstico e prognóstico da SARA

Royston e cols.<sup>(66)</sup> demonstraram que uma medida isolada da taxa de depuração do <sup>99m</sup>Tc-DTPA nas 24 horas iniciais do diagnóstico da SARA não foi capaz de prever o desfecho dessa condição (recuperação da insuficiência respiratória vs. evolução para a morte).

Tennenberg e cols.<sup>(67)</sup> compararam o valor preditivo da taxa de depuração pulmonar do <sup>99m</sup>Tc-DTPA com o método de escore de risco clínico para o diagnóstico da SARA em pacientes com politrauma e com sepse, considerados como alto risco para o desenvolvimento dessa síndrome. O estudo da permeabilidade pulmonar teve valor preditivo de 57%, sensibilidade de 100% e especificidade de 44%, comparado com o método de escore de risco que teve valor preditivo de 59%, sensibilidade de 56% e especificidade de 60%. O valor normal da taxa de depuração teve valor preditivo negativo significativo para o desenvolvimento da SARA. Foi proposto que o estudo da permeabilidade epitelial pulmonar, acrescentado ao método de escore de risco clínico, aprimora a seleção de uma população considerada como de alto risco para o desenvolvimento da SARA.

#### Monitorização da atividade da doença pulmonar

Alguns estudos clínicos têm utilizado esta técnica para excluir atividade inflamatória pulmonar na sarcoidose e na fibrose intersticial<sup>(42,43,47,75)</sup>, procurando dessa forma identificar os pacientes que não necessitam tratamento com corticosteróides ou imunossupressores. Embora a grande sensibilidade do método forneça um negligenciável falso-negativo para a identificação de lesão pulmonar difusa, o consenso é de que maiores observações são necessárias até que a utilidade deste teste esteja definitivamente estabelecida para excluir alveolite ativa numa variedade de situações clínicas<sup>(7)</sup>.

Outras situações em que a taxa de depuração pulmonar do <sup>99m</sup>Tc-DTPA parece ser útil para monitorizar a resposta ao tratamento são a rejeição de transplantes pulmonares<sup>(31)</sup> e a pneumonia por *P. carinii*<sup>(58,76)</sup>.

#### CONCLUSÕES

Evidências experimentais mostram que a taxa de depuração pulmonar do <sup>99m</sup>Tc-DTPA se constitui em um índice da permeabilidade epitelial pulmonar. O <sup>99m</sup>Tc-DTPA inalado é absorvido através da membrana alvéolo-capilar por um processo de difusão limitada. O interesse crescente nessa técnica diagnóstica decorre de sua natureza não-invasiva, da facilidade de repetições das medidas e de seu

relativo baixo custo. Entretanto, ela é influenciada por outros fatores que não a lesão pulmonar. A despeito de sua falta de especificidade, parece haver consenso de que, devido à sua elevada sensibilidade, esse método pode ter valor diagnóstico em determinadas circunstâncias da prática clínica, especialmente na detecção precoce da lesão pulmonar. Em situações específicas, pode ter utilidade no diagnóstico diferencial entre SARA e edema pulmonar cardiogênico. Entretanto, para que a relevância clínica desse método seja definitivamente estabelecida é necessária maior pesquisa básica.

#### REFERÊNCIAS

- Barrowcliffe MP, Jones JG. Solute permeability of the alveolar capillary barrier. *Thorax* 1987;42:1-10.
- Groth S. Pulmonary clearance of <sup>99m</sup>Tc-DTPA. An index of alveolar epithelial permeability. *Danish Med Bull* 1991;38:189-203.
- Jones JG, Minty BD, Royston D. The physiology of leak lungs. *Br J Anaesth* 1982;54:705-21.
- Effros RM, Mason GR. Measurements of pulmonary epithelial permeability *in vivo*. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:S59-S65.
- Coates G, O'Brodovich H. Measurement of pulmonary epithelial with <sup>99m</sup>Tc-DTPA aerosol. *Semin Nucl Med* 1986;16:275-84.
- O'Brodovich H, Coates G. Pulmonary clearance of <sup>99m</sup>Tc-DTPA: a noninvasive assessment of epithelial integrity. *Lung* 1987;165:1-16.
- Staub NC, Hyde RW, Crandall E. Workshop on techniques to evaluate lung alveolar-microvascular injury. *Am Rev Respir Dis* 1990;41:1071-7.
- Marroni BJ, Siegmann W, Anselmi OE, Menna-Barreto S. Aerogama, a portable device for radioactive aerosols inhalation. *Anais do IV Congresso Internacional da Federação Mundial de Biologia e Medicina Nuclear*. Buenos Aires, 1986:59.
- Marroni BJ, Siegmann W, Menna-Barreto S. Aerogama, um aparelho portátil de inalação pulmonar com aerossóis radioativos. *J Pneumol* 1986;12(supl):34.
- Marroni BJ, Araújo H, Ludwig E, Rigatto M. Depuração alvéolo-capilar com Tc-DTPA: valores normais. 11ª Semana Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, 1989.
- Rinderknecht J, Shapiro L, Krauthammer M, et al. Accelerated clearance of small solutes from the lungs in interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:105-17.
- Bennett WD, Ilowite JS. Dual pathway clearance of <sup>99m</sup>Tc-DTPA from the bronchial mucosa. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1132-8.
- Coates G, O'Brodovich HM. The contribution of lymphatic drainage to the clearance of inhaled <sup>99m</sup>Tc-DTPA from the lungs. *Clin Invest Med* 1986;9:15-20.
- Russel CD, Rowell K, Scott JW. Quality control of technetium-99m-DTPA: correlation of analytic tests with *in vivo* protein binding in man. *J Nucl Med* 1986;27:560-2.
- 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 <sup>99m</sup>Tc-DTPA. *Braz J Med Biol Res* 1988;21:223-32.
- Brain JD, Valberg PA. Deposition of aerosol in the respiratory tract. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:1325-73.
- Mason GR, Mena I, Maublant J, Sietsema K, Effros RM. The effect of PEEP and posture on the clearance of inhaled small solutes from the lungs in normal subjects. *J Appl Physiol* 1979;46:937.
- Nolop KB, Maxwell DL, Royston D, Hughes JMB. Effect of raised thoracic pressure and volume on <sup>99m</sup>Tc-DTPA clearance in humans. *J Appl Physiol* 1986;60:1493-8.
- O'Brodovich H, Coates G, Marrin M. Effect of inspiratory resistance and PEEP on <sup>99m</sup>Tc-DTPA clearance. *J Appl Physiol* 1986;60:1461-5.
- Peterson BT, James HL, McLarty JW. Effects of lung volume on clearance of solutes from air spaces of lungs. *J Appl Physiol* 1988;64:1068-75.

- Rizk NW, Luce JM, Hoeffel JM, Price DC, Murray JF. Site of deposition and factors affecting clearance of aerosolized solute from canine lungs. *J Appl Physiol* 1984;56:723-9.
- Egan EA. Response of alveolar epithelial solute permeability to changes in lung inflation. *J Appl Physiol* 1980;49:1032-6.
- Jones JG, Lawler P, Crawley JCW, Minty BD, Hulands G, Veall N. Increased alveolar epithelial permeability in cigarette smokers. *Lancet* 1980;1:66-8.
- Coates G, O'Brodovich H. Extrapulmonary radioactivity in lung permeability measurements. *J Nucl Med* 1987;28:903-6.
- O'Byrne PM, Dolovich M, Dirks R, Roberts RS, Newhouse MT. Lung epithelial permeability: relation to nonspecific airway responsiveness. *J Appl Physiol* 1984;57:77-84.
- Oberdörster G, Utell MJ, Morrow PE, Hyde RW, Weber DA. Bronchial and alveolar absorption of inhaled <sup>99m</sup>Tc-DTPA. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:944-50.
- Cheema MS, Groth S, Marriott C. Binding and diffusion characteristics of <sup>14</sup>C-EDTA and <sup>99m</sup>Tc-DTPA in respiratory tract mucus glycoprotein from patients with chronic bronchitis. *Thorax* 1988;43:669-73.
- Oberdörster G, Utell MM, Morrow PE, Hyde RW, Drago SR. Mechanisms of clearance of inhaled <sup>99m</sup>Tc-DTPA from lungs. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:404.
- Meignan M, Rosso J, Leveau J, et al. Exercise increases the lung clearance of inhaled technetium-99m-DTPA. *J Nucl Med* 1986;27:274-80.
- Groth S, Hermansen F, Rossing N. Pulmonary permeability in never-smokers between 21 and 67 yr of age. *J Appl Physiol* 1989;67:422-8.
- Herve PA, Silbert D, Mensch J, et al. Increased lung clearance of <sup>99m</sup>Tc-DTPA in allograft lung rejection. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1333-6.
- Jacobs MP, Baughman RP, Hughes J, Fernandez-Ulloa M. Radioaerosol lung clearance in patients with active pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:687-9.
- Marks JD, Luce JM, Lazar NM, Wu JNS, 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.
- Kennedy SM, Elwood RK, Wiggs BJR, Paré PD, Hogg JC. Increased airway mucosal permeability of smokers. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:143-8.
- Meignan M, Guillon JM, Denis M, et al. Increased lung epithelial permeability in HIV-infected patients with islet cytotoxic T-lymphocytic alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1241-8.
- Minty BD, Jordan C, Jones JG. Rapid improvement in abnormal pulmonary epithelial permeability after stopping cigarettes. *Br Med J* 1981;282:1183-6.
- Schmekel B, Bos JAH, Khan AR, Wohlfart B, Lachmann B, Wollmer P. Integrity of the alveolar-capillary barrier and alveolar surfactant system in smokers. *Thorax* 1992;47:603-8.
- Witten ML, Lemen RJ, Quan SF, et al. Acute cigarette smoke exposure increases alveolar permeability in rabbits. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:321-5.
- Huchon GJ, Russel JA, Barritault LG, Lipavsky A, Murray JF. Chronic air-flow limitation does not increase respiratory epithelial permeability assessed by aerosolized solute, but smoking does. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:457-60.
- Krauthammer M, Rinderknecht JF, Taplin GV, Wasserman K, Uszler JM, Effros RM. Enhanced diffusion of small solutes across the pulmonary epithelium in pulmonary fibrosis. *Chest* 1977;72:403.
- Rinderknecht J, Krauthammer M, Uszler JM, Taplin G, Effros R. Solute transfer across the alveolar-capillary membrane in pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:156.
- Konietzko N, Liedtke M, Maek R. Increased permeability in idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis: an index for activity of disease? *Prax Klin Pneumol* 1987;41:15-8.
- Pantin CF, Valind SO, Sweatman M, et al. Measures of the inflammatory response in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:1234-41.

- Chopra SK, Taplin GV, Tashkin DP, Elam D. Lung clearance of soluble radioaerosols of molecular weights in systemic sclerosis. *Thorax* 1979;34:63-7.
- Falcini F, Pignone A, Mattucci-Cerinic M, et al. Clinical utility of non-invasive methods in the evaluation of scleroderma lung in pediatric age. *Scand J Rheumatol* 1992;21:82-4.
- Harrison NK, Glanville AR, Strickland B, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: the detection of early changes by thin section CT scan, bronchoalveolar lavage and <sup>99m</sup>Tc-DTPA clearance. *Respir Med* 1989;83:403-14.
- Chinet T, Dusser D, Labruno S, Collignon MA, Chrétien J, Huchon GJ. Lung function declines in patients with pulmonary sarcoidosis and increased respiratory epithelial permeability to <sup>99m</sup>Tc-DTPA. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:445-9.
- Dusser D, Mordelet-Dambrine M, Collignon MA, Stanislas-Leguern G, Chrétien J, Huchon G. Assessment of respiratory epithelial permeability by bronchoalveolar lavage and aerosolized <sup>99m</sup>Tc-DTPA in patients with sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 1987;33-40.
- Dusser DJ, Collignon MA, Stanislas-Leguern G, Barritault LG, Chrétien J, Huchon GJ. Respiratory clearance of <sup>99m</sup>Tc-DTPA and pulmonary involvement in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:493-7.
- Todisco T, Dottorini M, Rossi F, Baldoncini A, Palumbo R. Pulmonary epithelial permeability in ARDS and cardiogenic oedema. *Eur Respir J* 1988;1:918-22.
- Jeffries AL, Coates G, O'Brodovich H. Pulmonary epithelial permeability in hyaline-membrane disease. *N Engl J Med* 1984;311:1075-80.
- Gellert AR, Lewis CA, Langford JA, Tolfree SEJ, Rudd RM. Regional distribution of pulmonary epithelial permeability in normal subjects and patients with asbestosis. *Thorax* 1985;40:734-40.
- Schmekel B, Wollmer P, Venge P, Linden M, Blom-Bülow B. Transfer of <sup>99m</sup>Tc-DTPA and bronchoalveolar lavage findings in patients with asymptomatic extrinsic allergic alveolitis. *Thorax* 1990;45:525-9.
- Russell S, Vowels M, Van Der Wall H, Murray IPC. <sup>99m</sup>Tc-DTPA aerosol lung clearance in the early detection of interstitial pneumonitis in pediatric bone marrow transplant patient. *Transplant Proc* 1990;22:2173-4.
- Terra Filho M, Meneguetti JC, Cukier A, et al. Estudo com radioaerosol de DTPA-tecnécio-99m em pacientes portadores de pneumopatia por amiodarona. Resultados preliminares. *Rev Hosp Clín Fac Med S Paulo* 1987;42:78-81.
- Terra Filho M, Vargas FS, Meneguetti JC, et al. Pulmonary clearance of technetium-99m diethylene triamine penta-acetic aerosol in patients with amiodarone pneumonitis. *Eur J Nucl Med* 1990;17:334-7.
- Jones DK, Higenbottam TW. Pneumocystis pneumonia increases the clearance rate of inhaled <sup>99m</sup>Tc-DTPA from the lung to blood. *Chest* 1985;88:631-2.
- Mason GR, Duane GB, Mena I, Effros RM. Accelerated solute clearance in *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:864-8.
- O'Doherty MJ, Page CJ, Bradbeer CS, et al. The place of lung <sup>99m</sup>Tc-DTPA aerosol transfer in the investigation of lung infections in HIV positive patients. *Respir Med* 1989;83:395-401.
- Picard C, Meignan M, Rosso J, Cinotti L, Mayaud C, Revuz J. Technetium-99m-DTPA aerosol and gallium scanning in acquired immune deficiency syndrome. *Clin Nucl Med* 1987;12:501-6.
- Robinson DS, Cunningham DA, Dave S, Fleming J, Mitchell DM. Diagnosis value of lung clearance of <sup>99m</sup>Tc-DTPA compared with other non-invasive investigations in *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. *Thorax* 1991;46:722-6.
- Rosso J, Guillon JM, Parrot A, et al. Technetium-99m-DTPA aerosol and gallium-67 scanning in pulmonary complications of human immunodeficiency virus infection. *J Nucl Med* 1992;33:81-7.
- Barrowcliffe MP, Jones JG. Pulmonary clearance of <sup>99m</sup>Tc-DTPA in the diagnosis and evolution of increased permeability pulmonary oedema. *Anaesth Intensive Care* 1989;17:422-32.
- Braude S, Nolop KB, Hughes JMB, Barnes PJ, Royston D. Comparison of lung vascular and epithelial permeability indices in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:1002-5.



65. Mason GR, Effros RM, Uszler JM, Mena I. Small solute clearance from the lungs of patients with cardiogenic and noncardiogenic pulmonary edema. *Chest* 1985;88:327-34.
  66. Royston D, Braude S, Nolop KB. Failure of aerosolized  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA clearance to predict outcome in patients with adult respiratory distress syndrome. *Thorax* 1987;42:494-9.
  67. 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.
  68. Ugur O, Caner B, Balbay MD, et al. Bleomycin lung toxicity detected by technetium-99m diethylene triamine penta-acetic aerosol scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 1993;20:114-8.
  69. Mason GR, Uszler JM, Effros RM, Reid E. Rapidly reversible alterations of pulmonary epithelial permeability induced by smoking. *Chest* 1983;83:6-11.
  70. Hunter DN, Morgan CJ, Evans TW. The use of radionuclide techniques in the assessment of alveolar-capillary membrane permeability on the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1990;16:363-71.
  71. Groth S, Pedersen M. Pulmonary permeability in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 1989;2:64-70.
  72. O'Doherty MJ, Van De Pette JEW, Page CJ, Bateman NT, Singh AK, Croft DN. Pulmonary permeability in hematologic malignancies: effects of disease and cytotoxic agents. *Cancer* 1986;58:1286-8.
  73. Theodore J, Starnes VA, Lewiston NJ. Obliterative bronchiolites. *Clin Chest Med* 1990;11:309-21.
  74. Nery LE, Florêncio RT, Sandoval PRM, Rodrigues RT, Alonso G, Mason GR. Additive effects of exposure to silica dust and smoking on pulmonary epithelial permeability: a radioaerosol study with technetium-99m labelled DTPA. *Thorax* 1993;48:264-8.
  75. Thunberg S, Larsson K, Eklund A, Blaschke E.  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA clearance measured by a dual head gamma camera in healthy subjects and patients with sarcoidosis. *Eur J Nucl Med* 1989;15:71-7.
  76. Ganz WI, Serafini AN. The diagnostic role of nuclear medicine in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Nucl Med* 1989;30:1935-45.
  77. Nolop KB, Maxwell DL, Fleming JS, Braude S, Hughes JMB, Royston D. A comparison of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA and  $^{113m}\text{In}$ -DTPA aerosol clearances in humans. Effects of smoking, hyperinflation, and *in vitro* oxidation. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1112-6.
  78. Susskind H, Rom WN. Lung inflammation in coal miners assessed by uptake of  $^{67}\text{Ga}$ -citrate and clearance of inhaled  $^{99m}\text{Tc}$ -labelled diethylenetriamine pentaacetate aerosol. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:47-52.
-