

## ARTIGO ORIGINAL

### Efeito de diferentes níveis de pressão positiva contínua sobre a depuração pulmonar do <sup>99m</sup>Tc-DTPA

#### Effect of different levels of continuous positive airway pressure on the <sup>99m</sup>Tc-DTPA lung clearance

Dulciane Nunes Paiva<sup>1</sup>, Diogo Fanfa Bordin<sup>2</sup>, Ricardo Gass<sup>2</sup>, Camila da Cunha Niedermeyer<sup>2</sup>, Michele Saldanha<sup>2</sup>, Dannuey Machado Cardoso<sup>3</sup>, Mario Bernardo-Filho<sup>4</sup>, Sérgio Saldanha Menna-Barreto<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde da Universidade de Santa Cruz do Sul (Unisc), Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

<sup>2</sup>Curso de Fisioterapia da Universidade de Santa Cruz do Sul (Unisc), Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

<sup>3</sup>Departamento de Educação Física e Saúde da Universidade de Santa Cruz do Sul (Unisc), Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

<sup>4</sup>Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>5</sup>Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil.

Recebido em: 08/04/2014

Aceito em: 18/06/2014

dulciane@unisc.br

## DESCRITORES

Ventilação não invasiva  
Pentetato de Tecnécio Tc 99m  
Cintilografia

## KEYWORDS

Noninvasive ventilation  
Technetium Tc 99m Pentetate  
Radionuclide Imaging

## RESUMO

**Justificativa e Objetivos:** A pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) produz alterações hemodinâmicas que influenciam na variabilidade do padrão respiratório e da frequência cardíaca, atuando como terapia adicional na prevenção de atelectasias e no combate à hipóxia. A taxa inalada do ácido <sup>99m</sup>Tecnécio-dietilenotriaminapentacético (<sup>99m</sup>Tc-DTPA), juntamente com alterações do epitélio pulmonar, causam aumento na taxa de depuração desse composto. O objetivo deste estudo foi avaliar a taxa de depuração pulmonar do <sup>99m</sup>Tc-DTPA através do uso de diferentes níveis de CPAP. **Métodos:** Estudo quase-experimental envolvendo 17 indivíduos hígidos. Aerossol <sup>99m</sup>Tc-DTPA foi nebulizado durante 3 minutos com o indivíduo na posição sentada. A taxa de depuração pulmonar foi avaliada através de cintilografia pulmonar sob respiração espontânea e com CPAP de 10 e 20 cmH<sub>2</sub>O na posição sentada. A taxa de depuração foi expressa como o tempo de meia-vida (T<sub>1/2</sub>), que é o tempo requerido até que a atividade decaia para 50% do valor de pico. **Resultados:** A CPAP de 20 cmH<sub>2</sub>O reduziu significativamente o T<sub>1/2</sub> do <sup>99m</sup>Tc-DTPA na posição sentada (p=0,005). No entanto, CPAP de 10 cmH<sub>2</sub>O não alterou o T<sub>1/2</sub> do DTPA na mesma posição. **Conclusão:** Níveis elevados de pressão positiva contínua em pulmões normais resultaram em depuração mais rápida do <sup>99m</sup>Tc-DTPA, entretanto, pressão de 10 cmH<sub>2</sub>O não produziu alteração na taxa de depuração.

## ABSTRACT

**Background and Objectives:** Positive airway pressure continues (CPAP) produces significant hemodynamic changes that may influence the variability of breathing pattern and heart rate, acting as an additional therapy to prevent atelectasis and to combat hypoxia. The rate of inhaled <sup>99m</sup>Technetium-diethylenetriaminepentaacetic acid (<sup>99m</sup>Tc-DTPA), along with changes in the lung epithelium cause an increase in the rate of clearance of this compound. The aim of this study was evaluate the pulmonary clearance rate of <sup>99m</sup>Technetium-Diethylenetriaminepentaacetic acid (<sup>99m</sup>Tc-DTPA) through the use of different levels of CPAP. **Methods:** It was a quasi-experimental study involving 17 healthy individuals with normal lung functional. <sup>99m</sup>Tc-DTPA, as aerosol, was nebulized for 3 minutes with the individual in a sitting position. The pulmonary clearance rate was assessed through pulmonary scintigraphy under spontaneous breathing and under 20 and 10 cmH<sub>2</sub>O CPAP in the sitting position. The clearance rate was expressed as the half-time (T<sub>1/2</sub>) that is the time for the activity to decrease to 50% of the peak value. **Results:** 20 cmH<sub>2</sub>O CPAP produced significant reduction of the T<sub>1/2</sub> of <sup>99m</sup>Tc-DTPA in the sitting position (p=0.005). However, 10 cmH<sub>2</sub>O CPAP did not alter the T<sub>1/2</sub> of DTPA in the same positions. **Conclusion:** High levels of continuous positive pressure in normal lungs resulted in faster <sup>99m</sup>Tc-DTPA clearance moreover, 10 cmH<sub>2</sub>O did not alter its clearance rate.

## INTRODUÇÃO

A CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*), termo utilizado para referir a pressão positiva contínua nas vias aéreas, definida como método de ventilação não-invasiva, possibilita que tanto a pressão inspiratória quanto a expiratória se mantenha acima da pressão atmosférica. Tal modalidade ventilatória não requer via aérea artificial, sendo a conexão entre o indivíduo e a fonte geradora de pressão feita através de máscara facial, permitindo a manutenção de um fluxo aéreo permanente, mantendo as vias aéreas abertas e gerando aumento do volume pulmonar.<sup>1</sup>

Tal recurso tem tido ampla aplicação clínica nos últimos anos, como no edema pulmonar cardiogênico, na apneia obstrutiva do sono e em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).<sup>2-4</sup>

O estudo da permeabilidade epitelial pulmonar é feito utilizando-se traçadores radioativos que, administrados sob a forma de aerossol, permitem a medida da sua taxa de depuração pulmonar através da detecção externa da radiação por cintigrafia. Rinderknecht *et al.* (1977), introduziram a taxa de depuração pulmonar do radioaerossol de dietilenotriaminopentacético marcado com Tecnécio-99m (<sup>99m</sup>Tc-DTPA) como método para avaliar alterações na permeabilidade epitelial pulmonar e, por questões de adequação técnica, baixa dose de irradiação, não invasibilidade e comodidade para o paciente, a taxa de depuração de aerossóis de <sup>99m</sup>Tc-DTPA foi adotada como método padrão para avaliação da permeabilidade do epitélio pulmonar.<sup>5-7</sup>

O efeito da insuflação pulmonar sobre o movimento das moléculas do <sup>99m</sup>Tc-DTPA tem sido estudado. Sabe-se que é necessária uma grande elevação dos volumes pulmonares para que ocorra aceleração na depuração de solutos intralveolares. O mecanismo responsável pelo aumento da depuração do aerossol de <sup>99m</sup>Tc-DTPA ainda não está esclarecido. Coates e O'Brodovich (1986) hipotetizam que esse aumento possa ocorrer devido ao aumento do volume pulmonar, ao aumento da permeabilidade do epitélio ou devido à lesão transitória no epitélio pulmonar, o que ocasionaria redução do tempo de meia-vida ( $T_{1/2}$ ) do radioaerossol de <sup>99m</sup>Tc-DTPA, que é o tempo requerido até que a atividade decaia para 50% do valor de pico.<sup>8-10</sup>

Assim, devido à importância do uso da CPAP na prática clínica, avaliou-se diferentes níveis de pressão positiva altera o padrão da depuração pulmonar do radioaerossol <sup>99m</sup>Tc-DTPA.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo quase-experimental, onde foram recrutados de forma não probabilística e por conveniência 17 indivíduos saudáveis, com idade entre 18 e 30 anos, oito (n=8) do sexo masculino e nove (n=9) do feminino, sendo os mesmos acadêmicos da Universidade de Santa Cruz do Sul (Unisc). Os indivíduos eram não fumantes, hígidos e sem história de doença cardiorrespiratória ou neuromuscular. Foram excluídas gestantes ou mulheres com atraso menstrual, em lactação, ou indivíduos

com pneumopatias crônicas ou sintomas respiratórios agudos. O estudo foi conduzido no período de janeiro a dezembro de 2007 no Serviço de Pneumologia e no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética (Comissões Científicas e de Ética em Pesquisa e de Radioproteção do HCPA) sob protocolo número 02009, tendo sido obtido consentimento pós-informado de todos os participantes.

Foi realizada avaliação inicial que consistiu na anamnese e avaliação dos volumes pulmonares por espirometria (*Collins Survey II Spirometer - Collins, Inc., Boston, USA*), sendo avaliado o Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo (VEF<sub>1</sub>), a Capacidade Vital Forçada (CVF), e a Relação VEF<sub>1</sub>/CVF. Os resultados foram expressos de acordo com as normas estabelecidas pela *American Thoracic Society*.<sup>11</sup>

Todos os voluntários foram submetidos à cintigrafia pulmonar após inalação do radioaerossol de <sup>99m</sup>Tc-DTPA para obtenção dos valores  $T_{1/2}$  do radioaerossol <sup>99m</sup>Tc-DTPA em situação basal e após, os indivíduos foram alocados por randomização computadorizada, no Grupo 1 (n= 9) (10 cmH<sub>2</sub>O CPAP) e Grupo 2 (n= 8) (20 cmH<sub>2</sub>O CPAP). A cintigrafia sob respiração espontânea e sob suporte ventilatório não-invasivo em modo CPAP de 10 ou 20 cmH<sub>2</sub>O foi realizada com intervalo de uma semana, em cada um dos indivíduos analisados.

### Cintigrafia Pulmonar

O <sup>99m</sup>Tc-DTPA foi preparado através da adição do <sup>99m</sup>Tc-pertecnetato (<sup>99m</sup>Tc-O<sub>4</sub><sup>-</sup>) a uma preparação liofilizada contendo o DTPA (DTPA-99mTc IPEN, Brazil). O <sup>99m</sup>Tc-O<sub>4</sub><sup>-</sup> foi obtido através do IPEN-TEC Gerador de <sup>99m</sup>Tc (Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, SP, Brasil). A solução nebulizada foi constituída por 2,5 ml de soro fisiológico 0,9%, acrescentados ao frasco de DTPATEC-S, onde se retirou um volume de 1,25 ml ao qual foi adicionada a dose de 740 MBq de <sup>99m</sup>Tc-O<sub>4</sub><sup>-</sup>. A esse volume foi acrescentado soro fisiológico 0,9% até completar um volume de 5 ml. A qualidade cromatográfica do complexo foi controlada testando-se cada lote de solução do DTPA a ser nebulizada. A contagem foi realizada através de um espectrômetro (*Contador Gamma de Poço para RIA/IRMA, modelo MN 2000 EIP-Injetron Electronica, Buenos Aires, Argentina*).

O radioaerossol foi administrado por aparelho portátil específico para inalação pulmonar de aerossóis radioativos (Aerogama®, Medical, Porto Alegre, RS, Brasil), tendo sido utilizado um fluxo contínuo de 9 L/min de oxigênio para nebulizar 20 milicuries (mCi) de <sup>99m</sup>Tc-DTPA. A nebulização teve duração de três minutos e foi realizada com o indivíduo em posição sentada, respirando em volume de ar corrente. Ressalta-se que a radioatividade a qual o indivíduo foi exposto foi pequena e equivaliu a um exame radiológico dos pulmões, sendo o grau de radiação de 3 a 4 mCi.<sup>12</sup>

Após o término da nebulização, foram obtidas imagens sequenciais do tórax através de gama-câmara tipo Anger (*Starcam 4000i®, GE, EUA*), a cada 20 segundos, em posição sentada, tendo o exame a duração de 30 minutos.

A medida da radioatividade do <sup>99m</sup>Tc-DTPA foi realizada, com o colimador posicionado na parte posterior do tórax, a cerca de 1,5 cm do voluntário analisado. A aquisição foi acoplada a um sistema de processamento de dados (*Starcam 4000i*<sup>®</sup>, GE, EUA). Após, foram definidas duas regiões de interesse: pulmão esquerdo e pulmão direito. O delineamento de cada região foi feito criando-se um retângulo próximo dos limites de atividade radioativa em cada pulmão; a largura foi determinada pelos pontos mais craniais e mais caudais de cada pulmão e para cada região de interesse delineada foi gerada uma curva tempo-atividade.<sup>12</sup>

As imagens da distribuição pulmonar do radioaerosol foram adquiridas de forma dinâmica na projeção posterior dos pulmões (90 imagens de 20 segundos cada), sendo a taxa de depuração pulmonar calculada a partir do ajuste monoexponencial da curva tempo-atividade de cada região avaliada. Os valores obtidos foram expressos através do  $T_{1/2}$  em minutos.

### Avaliação da Depuração Pulmonar do <sup>99m</sup>Tc-DTPA com Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas

O ventilador não-invasivo (*BiPAP*<sup>®</sup> *STD/30 Respironics Inc., Pennsylvania, EUA*) forneceu pressão positiva contínua nas vias aéreas através de uma máscara orofacial ajustada confortavelmente. A passagem do fluxo ao indivíduo ocorreu através de uma traqueia corrugada e flexível de PVC atóxico de 2 ou 3 metros, adaptada à máscara facial siliconizada que contém válvulas unidirecionais (inspiratória/expiratória) e um fixador cefálico para ajuste da máscara.

Todos os indivíduos realizaram cintigrafia pulmonar sob respiração espontânea (situação controle) e em posição sentada. Após uma semana, as cintigrafias foram realizadas com CPAP de 10 cmH<sub>2</sub>O (Grupo CPAP 10 cmH<sub>2</sub>O) e 20 cmH<sub>2</sub>O (Grupo CPAP 20 cmH<sub>2</sub>O). A medida da radioatividade do <sup>99m</sup>Tc-DTPA foi realizada e após, o ventilador não-invasivo foi desativado e a máscara facial cuidadosamente retirada, permitindo ao indivíduo a respiração normal sob ar ambiente. O investigador foi cegado para avaliação dos resultados. Além disso, todos os voluntários à pesquisa se mantiveram cegos quanto ao nível pressórico aos quais estavam sendo submetidos.

### Análise Estatística

Utilizado o programa *SPSS* (versão 20.0, EUA), sendo todos os dados apresentados em média  $\pm$  DP. O Teste de *Shapiro-Wilk* foi realizado para avaliação da normalidade da distribuição amostral. Os dados antropométricos, espirométricos e o delta do  $T_{1/2}$  entre os grupos foram comparados através do Teste *t Student* para amostras independentes. Já a comparação entre a depuração do <sup>99m</sup>Tc-DTPA sob respiração espontânea e sob pressão positiva foi realizada através do Teste *t Student* pareado. Para efeito de significância estatística foi considerado  $p < 0,05$ .

### RESULTADOS

A amostra analisada foi composta por 17 indivíduos sem perdas durante o seguimento do estudo. As características dos grupos na linha de base são apresentadas na Tabela 1, onde se pode observar os dados antropométricos e espirométricos da amostra avaliada, tendo sido evidenciado homogeneidade entre os grupos quanto a tais variáveis. Ressalta-se ainda que todos os indivíduos avaliados apresentaram função pulmonar dentro dos valores de normalidade.

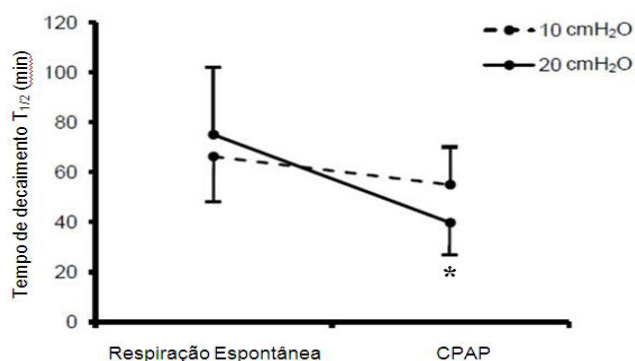
A análise dos resultados relacionados à taxa de depuração do radioaerosol <sup>99m</sup>Tc-DTPA foi feita considerando-se a média do pulmão direito e esquerdo, visto que não foi encontrada diferença estatística entre os dois pulmões nos dois grupos analisados. O Grupo CPAP 10 cmH<sub>2</sub>O não apresentou alteração no  $T_{1/2}$  do <sup>99m</sup>Tc-DTPA da situação de respiração espontânea para a situação de uso da CPAP (66,29  $\pm$  20,69 minutos para 54,98  $\pm$  15,99 minutos, respectivamente) ( $p=0,608$ ), enquanto o Grupo CPAP 20 cmH<sub>2</sub>O, apresentou redução significativa do  $T_{1/2}$ , tendo sido observada variação de 75,03  $\pm$  30,25 minutos (respiração espontânea) para 39,76  $\pm$  9,95 minutos (respiração sob CPAP) ( $p=0,005$ ) (Figura 1). Ressalta-se que houve diminuição significativa do  $T_{1/2}$  do <sup>99m</sup>Tc-DTPA entre os Grupos CPAP 10 cmH<sub>2</sub>O e CPAP 20 cmH<sub>2</sub>O ( $p=0,036$ ) (Figura 2).

### DISCUSSÃO

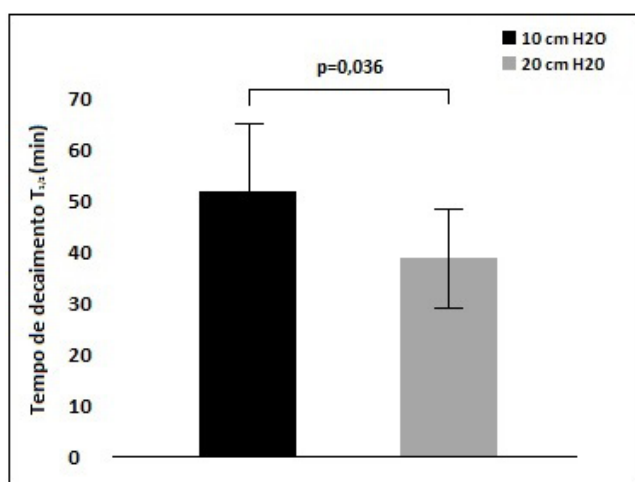
**Tabela 1.** Dados antropométricos e espirométricos dos grupos estudados.

	Grupo (CPAP 10 cmH <sub>2</sub> O) (n = 9)	Grupo (CPAP 20 cmH <sub>2</sub> O) (n = 8)	p-valor
Idade (anos)	23,88 $\pm$ 4,97	25,25 $\pm$ 3,69	0,429
Peso (kg)	69,75 $\pm$ 3,72	75,31 $\pm$ 9,68	0,329
Altura (m)	1,68 $\pm$ 0,06	1,70 $\pm$ 0,09	0,119
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,42 $\pm$ 7,21	24,11 $\pm$ 1,46	0,907
CVF (L/min)	4,37 $\pm$ 0,85	5,66 $\pm$ 1,20	0,058
VEF1 (L/min)	3,9 $\pm$ 0,70	4,19 $\pm$ 0,95	0,335
VEF1/CVF% (%)	86 $\pm$ 4,67	81,5 $\pm$ 6	0,247

IMC = índice de massa corporal; CVF = capacidade vital forçada; VEF1 = volume expirado forçado no primeiro segundo da expiração. Idade, peso, altura e IMC são apresentados como médias  $\pm$  DP. O teste ANOVA foi utilizado para controlar as co-variáveis (idade, peso, altura e índice de massa corporal - IMC). \* Teste T de Student. Nível de significância:  $p \leq 0,05$ .



**Figura 1.** Análise intragrupo do tempo de decaimento do <sup>99m</sup>Tc-DTPA (T<sub>1/2</sub>). T<sub>1/2</sub>= Tempo de meia-vida; CPAP= Pressão positiva contínua nas vias aéreas.



**Figura 2.** Análise do tempo de decaimento do <sup>99m</sup>Tc-DTPA (T<sub>1/2</sub>) entre os grupos analisados. T<sub>1/2</sub>= Tempo de meia-vida.

Nosso estudo demonstrou que a aplicação de CPAP de 20 cmH<sub>2</sub>O produziu aumento na depuração do DTPA enquanto que o nível de 10 cmH<sub>2</sub>O não aumentou de forma significativa a depuração desse radioaerosol. Ressalta-se que o nível máximo de pressão positiva de 20 cmH<sub>2</sub>O foi estabelecido em nosso estudo, baseado nos valores mais utilizados para evitar o colapso de vias aéreas superiores na apneia obstrutiva do sono. Heinzer *et al.* (2005), demonstraram que o nível mínimo de CPAP requerido para evitar limitação ao fluxo nas vias aéreas superiores em portadores de apneia do sono, mediante o aumento do volume pulmonar, foi de 11,9 ± 0,7 cmH<sub>2</sub>O e, diante da redução do volume pulmonar, o nível de CPAP requerido foi de 17,1 ± 1,0 cmH<sub>2</sub>O.<sup>13,14</sup>

Em concordância aos resultados do presente estudo, que constatou queda do T<sub>1/2</sub> com o uso de pressão positiva contínua de 20 cmH<sub>2</sub>O, Chinnet (1990) avaliou 37 pacientes não fumantes portadores de Sarcoidose e enfatizou que o aumento do volume pulmonar seria um dos fatores res-

ponsáveis pela aceleração da depuração desse traçador radioativo. Segundo Egan *et al.* (1982), é necessária acentuada hiperdistensão pulmonar para que ocorra aceleração na depuração de solutos intralveolares.<sup>15,16</sup>

West descreve dois mecanismos pelos quais pressões são geradas na barreira gás-sangue (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 PEEP em unidades de terapia intensiva (UTI), a integridade da BGS é prejudicada.<sup>10</sup>

Diversos grupos têm registrado o efeito da PEEP ou CPAP como responsáveis pelo aumento da depuração do aerosol <sup>99m</sup>Tc-DTPA, sendo tal efeito secundário ao aumento do volume pulmonar. O uso da CPAP foi reportado por Marks *et al.* (1985) que avaliaram o efeito do aumento do volume pulmonar sobre a depuração do <sup>99m</sup>Tc-DTPA em indivíduos hígidos, tendo demonstrado que a depuração desse aerosol se acelera exponencialmente, decorrente do aumento do volume pulmonar causado pela administração de diferentes níveis de CPAP (6, 12 e 18 cmH<sub>2</sub>O). Tais autores demonstraram que a depuração do aerosol de DTPA é dependente do nível de pressão positiva aplicado.<sup>8,17-19</sup>

O mecanismo pelo qual o aumento do volume pulmonar aumenta a taxa de depuração pulmonar do <sup>99m</sup>Tc-DTPA ainda permanece em discussão. É sugerido 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. Não se pode descartar que microlesões epiteliais transitórias, secundárias à pressão positiva expiratória, sejam as responsáveis pelo aumento da taxa de depuração de solutos radiomarcados.<sup>10,17</sup>

Devem ser ressaltadas como limitação do estudo o fato de termos estudado apenas dois níveis pressóricos (10 e 20 cmH<sub>2</sub>O), o que leva à recomendação de que nossos resultados não devam ser extrapolados para os efeitos causados por outros níveis pressóricos. Outra limitação presente é o fato de não ter sido avaliada a pressão crítica de fechamento das vias aéreas dos indivíduos analisados, para determinação do nível ideal de pressão positiva a ser aplicada.

A população avaliada foi constituída por voluntários hígidos, devido à escassez de relatos na literatura sobre o comportamento da remoção pulmonar do DTPA com o uso da CPAP e devido a necessidade de se estabelecer as bases fisiológicas dos efeitos da pressão positiva aplicada sob forma não-invasiva, método que tem tido ampla aplicação clínica.

Em conclusão, observamos que níveis moderados de CPAP (10 cmH<sub>2</sub>O) possuem menor efeito sobre a depuração pulmonar do <sup>99m</sup>Tc-DTPA. Entretanto, níveis mais elevados, como 20 cmH<sub>2</sub>O, resultou em um aumento significativo da depuração desse radioaerosol.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnologia (CNPq), a empresa *White Martins* e a Universidade de Santa Cruz do Sul, pelas colaborações a este projeto.

## REFERÊNCIAS

1. Tobin MJ. Principales and Praticce of Mechanical Ventilation. *NEJM* 1994;330(15):1056-61.
2. Pirracchio R, Rigon MR, Mebazaa A, *et al.* Continuous positive airway pressure (CPAP) may not reduce short-term mortality in cardiogenic pulmonary edema: a propensity-based analysis. *J Card Fail* 2013;19(2):108-16.
3. Quan SF, Budhiraja R, Clarke DP, *et al.* Impact of Treatment with Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) on Weight in Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med* 2013;9(10):989-93
4. Walterspacher S, Walker DJ, Kabitz HJ, *et al.* The effect of continuous positive airway pressure on stair-climbing performance in severe COPD patients. *COPD*. 2013;10(2):193-9.
5. Barrowcliffe MP, Jones JG. Solute permeability of the alveolar capillary barrier. *Thorax* 1987;42(1):1-10.
6. Rinderknecht J, Krauthammer M, Uszler J, *et al.* Solute transfer across the alveolar-cappillary membrane in pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:156-60.
7. Menna-Barreto S, Carvalho P, Ludwing E. Avaliação do fluxo sanguíneo pulmonar regional com macroagregados. *Revista HCPA* 1984;4:25-8.
8. Cooper JA, Van der Zee H, Line BR, *et al.* Relationship of end-expiratory pressure, lung volume, and <sup>99m</sup>Tc-DTPA clearance. *J Appl Physiol* 1987;63(4):1586-90.
9. Coates G, O'Brodovich H. Measurement of pulmonary epithelial permeability with <sup>99m</sup>Tc-DTPA aerosol. *Semin Nucl Med* 1986;16(4):275-84.
10. West JB. Thoughts on the pulmonary blood-gas barrier. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003;285(1):L501-L513.
11. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, *et al.* Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26(2):319-38.
12. Dalcin PT, Barreto SS, Cunha RD, *et al.* Lung clearance of <sup>99m</sup>Tc-DTPA in systemic lupus erythematosus. *Braz J Med Biol Res* 2002;35(6):663-8.
13. Stanchina M, Malhotra A, Fogel R, *et al.* The influence of lung volume changes during sleep on pharyngeal mechanics in obstructive sleep apnea (OSA) patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;82(4):1319-1326.
14. Heinzer RC, Stanchina ML, Malhotra A, *et al.* Lung volume and continuous positive airway pressure requirements in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(1):114-117.
15. Chinet T, Dusser D, Labrune S, *et al.* 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(2):445-449.
16. Egan EA. Lung inflation, lung solute permeability, and alveolar edema. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1982;53(1):121-125.
17. Suzuki Y, Kanazawa M, Fujishima S, *et al.* Effect of external negative pressure on pulmonary <sup>99m</sup>Tc-DTPA clearance in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(1):108-112.
18. Paiva DN, Menna-Barreto SS. Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas (CPAP) e Permeabilidade Epitelial Pulmonar Avaliada pela Depuração do <sup>99m</sup>Tc-DTPA. *Pulmão RJ* 2004;13(2):103-110.
19. Marks JD, Luce JM, Lazar NM, *et al.* Effect of increases in lung volume on clearance of aerosolized solute from human lungs. *J Appl Physiol* 1985;59(4):1242-1248.