



Efeitos da pressão expiratória positiva na depuração pulmonar do ácido dietilenotriaminopentacético marcado com tecnécio-99m em aerossol em indivíduos saudáveis

Isabella Martins de Albuquerque¹, Dannuey Machado Cardoso², Paulo Ricardo Masiero³, Dulciane Nunes Paiva⁴, Vanessa Regiane Resqueti⁵, Guilherme Augusto de Freitas Fregonezi⁵, Sérgio Saldanha Menna-Barreto⁶

1. Departamento de Fisioterapia e Reabilitação, Programa de Pós-Graduação em Reabilitação Funcional, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria (RS) Brasil.
2. Departamento de Educação Física e Saúde, Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul (RS) Brasil.
3. Serviço de Medicina Nuclear, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
4. Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde, Departamento de Educação Física e Saúde, Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul (RS) Brasil.
5. Departamento de Fisioterapia, Laboratório de Desempenho Pneumocardiocirculatório e Músculos Respiratórios, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal (RN) Brasil.
6. Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

Recebido: 16 dezembro 2015.
Aprovado: 19 abril 2016.

Trabalho realizado no Serviço de Pneumologia e no Serviço de Medicina Nuclear, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

INTRODUÇÃO

A barreira alveolocapilar, também conhecida como barreira sangue-gás, é excelente em manter a separação entre o ar alveolar e o sangue capilar pulmonar, o que permite a troca rápida e eficiente dos gases respiratórios e ao mesmo tempo evita a difusão de partículas solúveis em água suspensas no ar alveolar.^(1,2) A integridade da barreira sangue-gás é extremamente importante para a manutenção da homeostase pulmonar. Em 1953, Frank Low publicou as primeiras micrografias eletrônicas de alta resolução da barreira sangue-gás pulmonar humana, mostrando que uma estrutura de apenas 0,3 μm de espessura separa o sangue capilar do gás alveolar, o que sugeriu que a barreira poderia sofrer falha mecânica caso a pressão capilar aumentasse⁽³⁾ ou em estados de

elevada insuflação pulmonar, em que a parede capilar fica sob tensão por causa da tensão longitudinal nas paredes alveolares.⁽⁴⁾

A cintilografia pulmonar por inalação de radioaerossol de ácido dietilenotriaminopentacético marcado com tecnécio-99m (^{99m}Tc-DTPA em inglês) é uma técnica rápida, fácil, extremamente sensível e não invasiva para avaliar a permeabilidade epitelial pulmonar.^(5,6) Quando inaladas, as partículas de ^{99m}Tc-DTPA chegam à superfície epitelial alveolar e, em seguida, difundem-se do espaço aéreo para dentro do espaço vascular. A taxa de depuração do ^{99m}Tc-DTPA é um índice confiável da permeabilidade epitelial alveolar. Portanto, a cintilografia por inalação de aerossol de ^{99m}Tc-DTPA já foi usada em numerosos experimentos e investigações clínicas elaborados para avaliar a integridade do epitélio respiratório.^(7,8)

RESUMO

Objetivo: Avaliar os efeitos da pressão expiratória positiva (PEP) na permeabilidade da membrana epitelial pulmonar em indivíduos saudáveis. **Métodos:** Foi avaliada uma coorte de 30 indivíduos saudáveis (15 homens e 15 mulheres), com média de idade de $28,3 \pm 5,4$ anos, média da relação VEF₁/CVF de $0,89 \pm 0,14$ e média de VEF₁ de $98,5 \pm 13,1\%$ do previsto. Os indivíduos foram submetidos a cintilografia pulmonar por inalação de radioaerossol de ácido dietilenotriaminopentacético marcado com tecnécio-99m (^{99m}Tc-DTPA em inglês) em dois estágios: durante respiração espontânea e durante respiração com uma máscara de PEP de 10 cmH₂O (n = 10), 15 cmH₂O (n = 10) ou 20 cmH₂O (n = 10). O ^{99m}Tc-DTPA foi nebulizado por 3 min, e sua depuração foi registrada por cintilografia por um período de 30 min durante respiração espontânea e por um período de 30 min durante a respiração com uma máscara de PEP. **Resultados:** A depuração pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA foi significativamente menor quando PEP foi aplicada a 10 cmH₂O (p = 0,044), 15 cmH₂O (p = 0,044) e 20 cmH₂O (p = 0,004), em comparação com a observada durante a respiração espontânea. **Conclusões:** Nossos achados indicam que o uso de PEP nos níveis testados pode induzir um aumento na permeabilidade da membrana epitelial pulmonar e no volume pulmonar em indivíduos saudáveis.

Descritores: Pulmão/metabolismo; Pentetato de tecnécio Tc 99m/farmacocinética; Compostos radiofarmacêuticos; Respiração com pressão positiva.

Endereço para correspondência:

Isabella Martins de Albuquerque. Avenida Roraima, 1000, Cidade Universitária, Camobi, CEP 97105-900, Santa Maria, RS, Brasil.
Tel.: 55 55 3220-8234. E-mail: albuisa@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA).

A terapia com pressão expiratória positiva (PEP) envolve respiração com expiração ligeiramente ativa contra resistência expiratória leve (tipicamente 10-20 cmH₂O).⁽⁹⁾ Sua aplicação por meio de uma máscara de PEP é uma intervenção confiável, segura e barata que pode aumentar os volumes pulmonares e a pressão intratorácica.^(10,11) Demonstrou-se que a terapia com PEP melhora o volume pulmonar, promove a dilatação das vias aéreas e diminui a resistência pulmonar. O objetivo da terapia com PEP é aumentar o gradiente de pressão transpulmonar e melhorar a expansão pulmonar, o que consequentemente melhora a oxigenação e a resposta a broncodilatadores inalatórios.^(12,13)

Os efeitos de diferentes intensidades de PEP na depuração pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA em indivíduos saudáveis permanecem inexplorados na literatura e precisam ser elucidados. Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos da PEP na permeabilidade da membrana epitelial pulmonar em indivíduos saudáveis.

MÉTODOS

Foram estudados 30 indivíduos saudáveis (15 homens e 15 mulheres). A média de idade foi de 28,3 ± 5,4 anos. Indivíduos com doença cardiovascular ou neuromuscular foram excluídos, assim como o foram aqueles com história de tabagismo ou doença respiratória e as gestantes. Todos os participantes foram recrutados em um hospital terciário na cidade de Porto Alegre (RS) e foram avaliados entre janeiro e julho de 2012. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Protocolo n. 04-418), credenciado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, e todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

A cintilografia pulmonar com radioaerossol de ^{99m}Tc-DTPA foi realizada em dois períodos de 30 min: durante a respiração espontânea e durante a respiração por meio de uma máscara de PEP (Vital Signs/GE Healthcare, Totowa, NJ, USA), adaptada para se ajustar à cabeça de cada um dos participantes e conectada a um dispositivo de terapia com PEP (Resistex®; Mercury Medical, Clearwater, FL, EUA). Por meio de códigos de randomização gerados por computador, os participantes foram divididos em três grupos: o grupo dos que receberam PEP de 10 cmH₂O (PEP₁₀); o dos que receberam PEP de 15 cmH₂O (PEP₁₅) e o dos que receberam PEP de 20 cmH₂O (PEP₂₀). Durante a aquisição dos dados, os participantes permaneceram sentados com as mãos sobre as coxas e os braços afastados do corpo. Para cada participante, o período de respiração espontânea serviu de controle.

Um espirômetro (MasterScreen v4.31; Jaeger, Würzburg, Alemanha) foi usado para medir VEF₁ e CVF. Os procedimentos técnicos, os critérios de aceitabilidade, os critérios de reprodutibilidade e a padronização das medidas estiveram em conformidade com as diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.⁽¹⁴⁾ Os participantes receberam instruções a respeito dos

procedimentos que deveriam ser realizados durante a espirometria. O espirômetro foi rotineiramente calibrado (diariamente) com uma seringa de 3 l a fim de compensar as condições de temperatura ambiente. Foram realizados no mínimo três e no máximo oito testes com intervalo de 1 min entre eles. Foram realizadas três manobras reprodutíveis, e a melhor curva foi usada no estudo. Os resultados foram expressos em forma de valores absolutos e porcentagem do previsto.⁽¹⁵⁾

A quelação do ^{99m}Tc-DTPA deu-se por meio da adição de ^{99m}Tc-pertecnetato (^{99m}Tc-O₄⁻, IPEN-TEC; Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, Brasil) a 740 MBq (20 mCi) de DTPA (Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares) em 5 ml de solução salina normal. Por meio de cromatografia em camada delgada instantânea, determinou-se que a eficiência de marcação era superior a 98%. A solução foi colocada no reservatório do nebulizador (Aerogama Medical, Porto Alegre, Brasil) e inalada pelos voluntários durante 3 min de respiração corrente normal, com fluxo de oxigênio de 9 l/min. Os participantes foram supervisionados durante a nebulização, o que nos permitiu verificar se as manobras de inalação eram executadas corretamente e corrigir eventuais erros de execução das técnicas de inalação. Os participantes sentaram-se diante de uma câmara gama (Starcam 4000i; GE Medical Systems, Milwaukee, WI, EUA), e as imagens foram obtidas a cada 20 s durante 30 min. Foram definidas duas regiões de interesse — o pulmão esquerdo e o pulmão direito — as quais foram delineadas manualmente; a curva tempo-atividade foi construída pelo mesmo investigador. Para cada pulmão, a inclinação negativa da curva foi empregada para definir depuração, por meio dos valores mínimos e máximos de depuração. A taxa de depuração do ^{99m}Tc-DTPA foi expressa em meia-vida (T_{1/2}), isto é, o tempo necessário para que sua atividade diminuísse para 50% do valor de pico.

Todas as análises estatísticas foram realizadas com o programa SPSS Statistics, versão 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA). A normalidade das variáveis foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk. Os dados categóricos são apresentados em forma de frequência absoluta e relativa. Os dados contínuos com distribuição normal estão expressos em forma de média e desvio-padrão. Variáveis antropométricas e parâmetros de função pulmonar foram comparados entre os grupos por meio de ANOVA de uma via (à exceção do gênero, que foi comparado por meio do teste do qui-quadrado). A diferença entre os grupos quanto à T_{1/2} foi determinada por meio de análise de covariância de uma via; as variáveis dependentes foram o peso corporal, a estatura e o índice de massa corporal (IMC). A influência dos níveis de pressão sobre a T_{1/2} foi comparada entre os grupos por meio de ANOVA de duas vias. O nível de significância estatística adotado foi de 5% (p < 0,05).

RESULTADOS

Foram avaliados 30 indivíduos saudáveis (15 homens e 15 mulheres), com média de idade de 28,26 ± 5,40

anos, média de VEF_1/CVF de $0,89 \pm 0,14$ e média de VEF_1 de $98,5 \pm 13,1\%$ do valor previsto. Os parâmetros antropométricos e os de função pulmonar são apresentados na Tabela 1. Os parâmetros espirométricos foram semelhantes nos três grupos estudados. O peso corporal, a estatura e o IMC foram maiores no grupo PEP_{20} do que no grupo PEP_{15} ($p = 0,038$, $p = 0,027$ e $p = 0,015$, respectivamente). A taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA não apresentou correlação significativa com a idade ($r = -0,120$; $p = 0,951$), o peso corporal ($r = 0,115$; $p = 0,545$), a estatura ($r = 0,085$; $p = 0,655$) ou o IMC ($r = 0,120$; $p = 0,528$). Na análise dos resultados relativos à taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA, foram consideradas as médias dos pulmões esquerdo e direito em conjunto, já que a diferença entre os dois pulmões não foi estatisticamente significativa no grupo PEP_{10} ($p = 0,258$), no grupo PEP_{15} ($p = 0,908$) ou no grupo PEP_{20} ($p = 0,570$).

Em comparação com o valor obtido durante a respiração espontânea, a média da $T_{1/2}$ foi significativamente menor no grupo PEP_{10} — $90,3 \pm 25,4$ min versus $73,3 \pm 30,6$ min ($p = 0,044$), como se pode observar na Figura 1. Essa diferença também foi significativa no grupo PEP_{15} — $89,8 \pm 28,9$ min versus $63,1 \pm 22,1$ min ($p = 0,044$) — e no grupo PEP_{20} — $99,3 \pm 49,6$ min versus $64,5 \pm 29,6$ min ($p = 0,004$). No tocante à variação delta dos valores de $T_{1/2}$, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,322$).

DISCUSSÃO

Até onde sabemos, este foi o primeiro estudo a investigar os efeitos de diferentes níveis de PEP (10, 15 e 20 cmH_2O) na taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA. Demonstramos que a PEP foi capaz de induzir aumentos da permeabilidade epitelial em todos os níveis testados. Outro achado importante é que não houve variação significativa da taxa de depuração pulmonar entre os três grupos sob o efeito de qualquer um dos três níveis de PEP.

O efeito da *positive end-expiratory pressure* (PEEP, pressão expiratória final positiva) na depuração de

solutos foi descrito como uma relação dose-resposta sigmoide dependente da pressão aplicada (5-15 cmH_2O); em outras palavras, a taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA acelera exponencialmente em virtude do aumento do volume pulmonar causado pela administração de diferentes níveis de PEEP.⁽¹⁶⁾ Ao contrário do que supúnhamos, não encontramos diferenças entre os três níveis de PEP. Em conformidade com nossos resultados, o estudo realizado por Bishai et al.⁽¹⁷⁾ mostrou um aumento da permeabilidade epitelial pulmonar em camundongos submetidos a PEEP de 10 cmH_2O . Essa diferença na depuração pulmonar

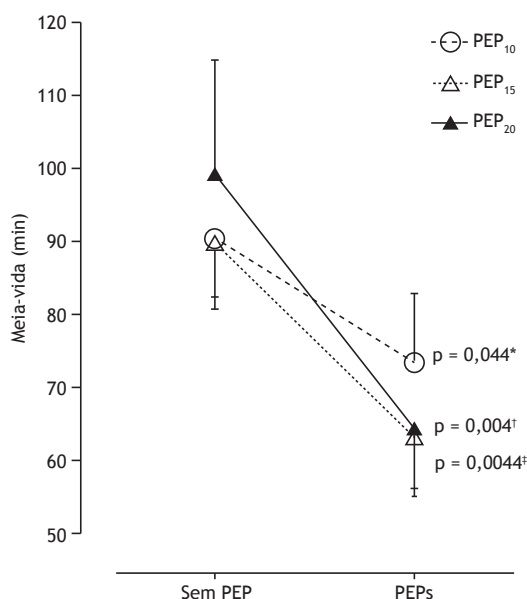


Figura 1. Efeitos da pressão expiratória positiva (PEP) na depuração pulmonar do ácido dietilenotriaminopentacético marcado com tecnécio-99m (^{99m}Tc -DTPA em inglês). Em todos os níveis de PEP, houve uma redução significativa da meia-vida do ^{99m}Tc -DTPA (o tempo necessário para que sua atividade diminuísse para 50% do valor de pico) em comparação com os valores basais, isto é, aqueles obtidos durante a respiração espontânea (análise de covariância, $p < 0,05$ para todos). PEP_{10} : PEP de 10 cmH_2O durante 30 min; PEP_{15} : PEP de 15 cmH_2O durante 30 min; e PEP_{20} : PEP de 20 cmH_2O durante 30 min. * PEP_{10} , † PEP_{20} , ‡ PEP_{15} .

Tabela 1. Características basais dos grupos estudados.

Variável	Grupo PEP			p*
	PEP ₁₀ (n = 10)	PEP ₁₅ (n = 10)	PEP ₂₀ (n = 10)	
Gênero masculino, n (%)	6 (60)	2 (20)	7 (70)	0,061
Idade, anos	27,7 ± 5,1	30,4 ± 5,9	26,6 ± 5,1	0,286
Peso, kg	70,7 ± 13,6	60,4 ± 5,2	76,5 ± 11,5	0,009†
Estatura, cm	173 ± 7,7	165,5 ± 5,5	176,1 ± 8,5	0,017‡
IMC, kg/m ²	23,4 ± 2,8	22,1 ± 1,5	24,5 ± 2,1	0,004§
CVF, % do previsto	99,5 ± 15,9	97,1 ± 17,8	99,4 ± 18,5	0,347
VEF_1 , % do previsto	97,8 ± 12,3	99,3 ± 12,6	98,6 ± 14,4	0,356

Valores expressos em forma de média ± dp, exceto onde indicado. PEP: pressão expiratória positiva; PEP_{10} : PEP de 10 cmH_2O durante 30 min; PEP_{15} : PEP de 15 cmH_2O durante 30 min; PEP_{20} : PEP de 20 cmH_2O durante 30 min; e IMC: índice de massa corporal. *Comparação de grupos. †Diferença significativa entre o grupo PEP_{15} e o grupo PEP_{20} ($p = 0,038$). ‡Diferença significativa entre o grupo PEP_{15} e o grupo PEP_{20} ($p = 0,027$).

§Diferença significativa entre o grupo PEP_{15} e o grupo PEP_{20} ($p = 0,015$).

pode ser atribuída ao fato de que camundongos têm alvéolos menores e são provavelmente mais sensíveis à distensão das junções interepiteliais do epitélio alveolar induzida pela aplicação de níveis mais baixos de pressão.

Nossos achados diferem dos relatados por Paiva et al.,⁽¹⁸⁾ que avaliaram a permeabilidade da membrana epitelial alveolar em 36 indivíduos saudáveis submetidos a 10 cmH₂O e 20 cmH₂O de *continuous positive airway pressure* (CPAP, pressão positiva contínua nas vias aéreas). Os autores mostraram que 20 cmH₂O de CPAP induziram um aumento da permeabilidade epitelial, ao passo que 10 cmH₂O de CPAP não o fizeram.

Estudos anteriores em seres humanos,⁽¹⁹⁾ ovinos^(20,21) e cães^(22,23) mostraram que a aplicação de PEEP aumenta o volume pulmonar e acelera a taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA. Portanto, o aumento do volume pulmonar expiratório final produzido pela PEP reduz a resistência das vias aéreas e promove um aumento da capacidade residual funcional.⁽²⁴⁾ No entanto, outros fatores, tais como distensão das vias aéreas/alveolar, prevenção de colapso alveolar durante a expiração e recrutamento de alvéolos colapsados, também podem aumentar a capacidade residual funcional.⁽²⁵⁾

Em conformidade com os achados do presente estudo, Suzuki et al.⁽²⁶⁾ observaram que, durante a aplicação de 20 cmH₂O de PEEP, a depuração pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA aumentou mas retornou aos valores basais quando a PEEP foi interrompida. Isto sugere que o aumento da taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA conseguido por meio da aplicação de PEEP

é reversível após a respiração retornar a níveis de pressão atmosférica.

Os mecanismos pelos quais a insuflação pulmonar acelera a depuração pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA ainda não estão claros. Alguns autores atribuem esse efeito a um aumento da superfície alveolar disponível para difusão,⁽²²⁾ em virtude do aumento da permeabilidade epitelial,⁽²⁷⁾ de alterações funcionais na camada surfactante⁽²⁸⁾ ou da distensão das junções intercelulares do epitélio alveolar.⁽²⁹⁾

O presente estudo tem algumas limitações. Primeiro, avaliamos indivíduos com pulmões saudáveis. Portanto, nenhuma conclusão a que se chegue a partir deste estudo pode ser aplicada a pacientes com doença pulmonar. Isso precisa ser investigado em grupos de pacientes com doenças diferentes e claramente especificadas, especialmente porque geralmente não se usa PEP em pacientes com pulmões saudáveis. Segundo, a pressão crítica de fechamento das vias aéreas superiores não foi medida. Não obstante, nossos achados oferecem novas perspectivas sobre o papel da ventilação não invasiva, particularmente em relação à PEP e sua influência sobre o epitélio alveolar.

Com base nos achados do presente estudo, conclui-se que a aplicação de 10, 15 ou 20 cmH₂O de PEP durante 30 min pode induzir um aumento da permeabilidade epitelial e do volume pulmonar em indivíduos saudáveis. Como a aplicação de PEP é uma intervenção confiável, segura e barata em diversas situações clínicas, devem-se realizar futuras investigações concentradas em esmiuçar os achados aqui apresentados.

REFERÊNCIAS

- West JB. Comparative physiology of the pulmonary blood-gas barrier: the unique avian solution. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009;297(6):R1625-34. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00459.2009>
- 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(3):811-44. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00022.2004>
- West JB. Role of the fragility of the pulmonary blood-gas barrier in the evolution of the pulmonary circulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2013;304(3):R171-6. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00444.2012>
- Budinger GR, Sznajder JI. The alveolar-epithelial barrier: a target for potential therapy. *Clin Chest Med.* 2006;27(4):655-69; abstract ix. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2006.06.007>
- O'Doherty MJ, Peters AM. Pulmonary technetium-99m diethylene triamine penta-acetic acid aerosol clearance as an index of lung injury. *Eur J Nucl Med.* 1997;24(1):81-7. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01728316>
- Cayir D, Demirel K, Korkmaz M, Koca G. Evaluation of lung epithelial permeability in volatile substance abuse using Tc-99m DTPA aerosol scintigraphy. *Ann Nucl Med.* 2011;25(8):554-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s12149-011-0498-7>
- Ogi S, Gotoh E, Uchiyama M, Fukuda K, Urashima M, Fukumitsu N. Influence of hilar deposition in the evaluation of the alveolar epithelial permeability on 99mTc-DTPA aerosol inhaled scintigraphy. *Jpn J Radiol.* 2009;27(1):20-4. <http://dx.doi.org/10.1007/s11604-008-0288-x>
- Gumuser G, Vural K, Varol T, Parlak Y, Tuglu I, Topal G, et al. Assessment of lung toxicity caused by bleomycin and amiodarone by Tc-99m HMPAO lung scintigraphy in rats. *Ann Nucl Med.* 2013;27(7):592-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s12149-013-0722-8>
- Osadnik C, Stuart-Andrews C, Ellis S, Thompson B, McDonald CF, Holland AE. Positive expiratory pressure via mask does not improve ventilation inhomogeneity more than huffing and coughing in individuals with stable chronic obstructive pulmonary disease and chronic sputum expectoration. *Respiration.* 2014;87(1):38-44. <http://dx.doi.org/10.1159/000348546>
- 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(6):774-81. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.89.6.774>
- Myers TR. Positive expiratory pressure and oscillatory positive expiratory pressure therapies. *Respir Care.* 2007;52(10):1308-26; discussion 1327.
- Fink JB. Positive pressure techniques for airway clearance. *Respir Care.* 2002;47(7):786-96.
- Alcoforado L, Brandão S, Rattes C, Brandão D, Lima V, Ferreira Lima G, et al. Evaluation of lung function and deposition of aerosolized bronchodilators carried by heliox associated with positive expiratory pressure in stable asthmatics: a randomized clinical trial. *Respir Med.* 2013;107(8):1178-85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.03.020>
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol.* 2002;28(Suppl 3):S1-238.
- Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007;33(4):397-406. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000400008>
- 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(4):1242-8.
- Bishai JM, Mitzner W, Tankersley CG, Wagner EM. PEEP-induced changes in permeability in inbred mouse strains. *Respir Physiol Neurobiol.* 2007;156(3):340-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2006.10.009>

18. Paiva DN, Masiero PR, Spiro BL, Jost RT, Albuquerque IM, Cardoso DM, et al. Continuous positive airway pressure and body position alter lung clearance of the radiopharmaceutical ^{99m}Tc-DTPA. *Afr J Biotechnol*. 2012;11(99):16519-24. <http://dx.doi.org/10.5897/AJB12.2563>
19. Rinderknecht J, Shapiro L, Krauthammer M, Taplin G, Wasserman K, Uszler JM, et al. Accelerated clearance of small solutes from the lungs in interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis*. 1980;121(1):105-17.
20. O'Brodovich H, Coates G, Marrin, M. Effect of inspiratory resistance and PEEP on ^{99m}Tc-DTPA clearance. *J Appl Physiol* (1985). 1986;60(5):1461-5.
21. Cooper JA, van der Zee H, Line BR, Malik AB. Relationship of end-expiratory pressure, lung volume, and ^{99m}Tc-DTPA clearance. *J Appl Physiol*. 1987;63(4):1586-90.
22. 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 Respir Environ Exerc Physiol*. 1984;56(3):723-9.
23. Oberdörster G, Utell MJ, Weber DA, Ivanovich M, Hyde RW, Morrow PE. Lung clearance of inhaled ^{99m}Tc-DTPA in the dog. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1984;57(2):589-95.
24. Finucane KE, Panizza JA, Singh B. Efficiency of the normal human diaphragm with hyperinflation. *J Appl Physiol* (1985). 2005;99(4):1402-11. <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.01165.2004>
25. Villar J. The use of positive end-expiratory pressure in the management of the acute respiratory distress syndrome. *Minerva Anesthesiol*. 2005;71(6):265-72.
26. 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(1):108-12. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.152.1.7599807>
27. Mason GR, Mena I, Maublant J, Sietsma K, Effros RM. The effect of PEEP and posture on the clearance of inhaled small solutes from the lungs in normal subjects. *Am Rev Respir Dis*. 1984;129(4 Pt 2):A346.
28. Groth S. Pulmonary clearance of ^{99m}Tc-DTPA. An index of alveolar epithelial permeability. *Dan Med Bull*. 1991;38(3):189-203.
29. 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(2):459-66. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.113.2.459>