

PRÉMIO THOMÉ VILLAR  
BOEHRINGER INGELHEIM, 1994  
(SECÇÃO A)

## Validação do estudo da permeabilidade da barreira alvéolocapilar com $^{133}\text{Xe}$

JOÃO JOSÉ PEDROSO DE LIMA, MARIA FILOMENA BOTELHO, MANUEL FONTES BAGANHA, MARIA ALCIDE MARQUES, CÉLIA MARIA GOMES, JOSÉ ALBERTO RAFAEL

Serviço de Biofísica, Faculdade de Medicina de Coimbra  
Centro de Pneumologia da Universidade de Coimbra  
Departamento de Electrónica e Telecomunicações da Universidade de Aveiro

### ABSTRACT

A preliminary review of physical concepts related with the solubility of inert gases in tissues and with the permeability of inert gases through the alveolar-capillary membrane in the context of this paper, is firstly presented. The solubility laws of gases in liquids and tissues, the concept of partial pressure of a gas in a tissue, the solubility and partition coefficients, the equilibrium of gases in the lungs, the gas diffusion through the capillary walls, etc., are briefly dealt with in this part of the work. The importance of a physiological method to study the alveolar-capillary barrier permeability with local information is emphasized. In the present paper the physiological and practical reasons which favour gas utilization, and particularly  $^{133}\text{Xe}$ , instead of aerosols, to evaluate the alveolar-capillary barrier permeability are considered. A method to evaluate the disappearance times of  $^{133}\text{Xe}$  activity and obtain parametric images is described. The advantages to display  $^{133}\text{Xe}$  permeability images concomitantly with the ventilation and perfusion images and its interest is shown with some examples. General aspects of the use of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA aerosols and CO classical spirometry with infra red analysis to study the alveolar-capillary barrier permeability are considered.

In a group of patients, parametric images of the alveolar-capillary barrier permeability were obtained both with  $^{133}\text{Xe}$ , using our technique and with the usual method of Nuclear Medicine using  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA aerosols. The disappearance times obtained by the two techniques are in

general terms correlated, however, a considerably higher specificity is observed in the case of  $^{133}\text{Xe}$ .

In a second group of patients the global mean disappearance times of  $^{133}\text{Xe}$ , in the region of interest of the lungs, were compared with the CO diffusion times obtained with a conventional CO test. The agreement between the tests is very good in what concerns the ability to distinguish normal from abnormal, however, the local information offered by the  $^{133}\text{Xe}$  technique was felt to be an information of great value in many situations.

The results obtained, up to now, with  $^{133}\text{Xe}$  indicate that the information provided may be a further step in the study of the alveolar-capillary barrier compromises, even in the early stages.

## I - INTRODUÇÃO

Aparte os estudos realizados na década de sessenta com gases radioactivos emissores de positrões de curto periodo ( $\text{CO}^{15}$ ,  $\text{CO}^{15}$ , e  $\text{O}^{15}$ ), a avaliação da permeabilidade alveolo-capilar por métodos isotópicos tem vindo a ser efectuada com aerossóis marcados com  $^{99m}\text{Tc}$  (DOLLERY and WEST, 1960).

No presente trabalho discutimos o interesse da utilização de gases radioactivos no estudo da permeabilidade da barreira alveolo-capilar com particular relevo para o  $^{133}\text{Xe}$  e apresentamos uma nova técnica de determinar aquele parâmetro utilizando este gás. Comparam-se os resultados obtidos com a técnica proposta com os obtidos com aerossóis de  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA e com a técnica clássica de difusão do CO.

O emprego dos gases radioactivos no estudo da permeabilidade alveolar tem vantagens quer sobre os radioaerossóis quer sobre os gases não radioactivos. Sobre os radioaerossóis a maior vantagem reside em permitir obter a informação em condições mais próximas do fisiológico e sem os inconvenientes associados a reproductibilidade na produção e uso dos aerossóis. Sobre os gases não radioactivos a grande vantagem é a possibilidade de oferecer uma visualização da permeabilidade a nível local, através de imagens paramétricas.

Neste estudo apresentamos nos números II-1 e II-2 uma revisão de alguns conceitos menos correntes da física dos gases, eventualmente utilizados nos números seguintes.

Os números II-3 e II-4 contêm modelos originais desenvolvidos para a interpretação teórica dos principais passos do processo em estudo, ou seja, o modelo para a determinação da concentração do  $^{133}\text{Xe}$  nos capilares pulmonares eferentes e a interpretação teórica do desaparecimento do  $^{133}\text{Xe}$  pulmonar após inspiração a volume total e manutenção por apneia inspiratória.

O número II-5 contém o estudo dosimétrico referente ao método proposto.

Os números II-6 e II-7 referem-se ao material e método do estudo da permeabilidade da barreira alveolo-capilar com  $^{133}\text{Xe}$ .

Os números II-8 a II-12 referem-se ao método de estudo da barreira alveolo-capilar com  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA.

O número II-13 refere-se ao método da difusão com CO.

No número III são apresentados os resultados obtidos com os diferentes métodos.

Por fim os números IV e V contêm respectivamente a discussão e as conclusões.

## II - MÉTODO E MATERIAL

### I - Considerações físicas

Um gás inerte, em termos biológicos, mantém a sua identidade química durante a sua trajectória nos sistemas biológicos e obedece, além disso, à lei de Henry da solubilidade, no que respeita ao sangue e

tecidos.

Manter a identidade química, significa que não intervém em reacções químicas sendo recuperável, qualitativa e quantitativamente, num curto espaço de tempo.

O  $^{133}\text{Xe}$  comporta-se, praticamente, como gás inerte nos estudos funcionais pulmonares.

A lei de Henry da solubilidade dos gases, acima referida, diz-nos que, a uma temperatura constante e após ter sido atingido o equilíbrio, a concentração (C) de um gás dissolvido num líquido, é proporcional à pressão parcial (P) deste gás em contacto com o líquido, ou seja:

$$C = K_s P \quad 1.$$

k, é o coeficiente de solubilidade, cujo valor depende do gás, do líquido, da temperatura e das unidades escolhidas.

Quando se tem uma mistura gasosa em contacto com um líquido e ocorre equilíbrio, considerando a lei de Dalton das misturas gasosas e a lei de Henry, conclui-se que as concentrações no líquido de cada um dos componentes da mistura, terão de ser proporcionais às respectivas pressões parciais.

Para um gás em contacto com um líquido, o equilíbrio ocorre quando o número de moléculas gasosas que abandonam o líquido por unidade de tempo, é igual ao número de moléculas do gás que se dissolvem no líquido.

O coeficiente de solubilidade mais usados é, o coeficiente de solubilidade de Ostwald  $\lambda$ , (Fig. 1). Para a temperatura t,  $\lambda$ , é o volume de gás em ml à temperatura da experiência e à pressão de 1 atmosfera que, após equilíbrio, se dissolve em 1ml do solvente

quando a pressão parcial do gás é 1 atm.

Pela lei de Henry o número de moléculas de gás fisicamente dissolvidas, é proporcional à pressão parcial do gás, se a temperatura se mantiver constante. Uma alteração da pressão parcial do gás produz uma alteração no equilíbrio e mudança na concentração do gás dissolvido. Tudo se passa como se a pressão parcial do gás na fase gasosa se equilibrasse com a pressão do gás na fase líquida. Podemos assim falar da pressão do gás na fase líquida e dizer que, no equilíbrio, as pressões parciais do gás, nas fases líquida e gasosa, são iguais.

O que acabamos de dizer para os líquidos aplica-se aos tecidos. Quando um gás está em contacto com um tecido e há equilíbrio, também se pode falar de pressão parcial do gás no tecido.

Em geral, para se conhecer a pressão parcial do gás no líquido, ou tecido, é necessário saber a composição e pressão do gás na fase gasosa em equilíbrio.

A concentração de um gás dissolvido num líquido, corresponde uma dada pressão parcial que é tanto maior quanto maior for a solubilidade do gás no líquido. De facto, pela lei de Henry,

$$P = \frac{C}{K_s} \quad 2.$$

A uma dada temperatura e para uma dada pressão, se  $K_s$  aumentar, C terá de aumentar.

Quando dois líquidos não miscíveis se encontram em contacto com um mesmo gás que neles se encontra dissolvido e em equilíbrio, a pressão parcial do gás nas duas fases é igual, isto é:

$$P = \frac{C_1}{K_{S1}} = \frac{C_2}{K_{S2}} \quad 3.$$

ou seja:

$$\frac{C_1}{C_2} = \frac{K_{S1}}{K_{S2}} = \beta_{1,2} \quad 4.$$



Fig. 1 — Esquema representativo das condições de definição do coeficiente de solubilidade de Ostwald.

A relação entre as concentrações de equilíbrio do gás nos dois líquidos é também a relação entre os respectivos coeficientes de solubilidade.

Por definição, esta relação entre as concentrações de equilíbrio  $C_1$  e  $C_2$  é o coeficiente de partição do gás entre os líquidos 1 e 2 ou seja, o factor que multiplicado pela segunda concentração permite obter a primeira.

O coeficiente de partição sangue-tecido para um dado gás, é a relação entre as concentrações de equilíbrio do gás no sangue e no tecido, ou dos correspondentes coeficientes de solubilidade, para uma dada temperatura.

Quando se tem uma mistura gasosa em contacto com tecido, o coeficiente de partição tecido-gás, para um dos gases da mistura, é a relação entre a concentração de equilíbrio do gás no tecido e a concentração do gás na mistura gasosa, em V/V.

Pode provar-se que o coeficiente de partição tecido-gás  $\beta_{i,t}$ , para um gás  $i$  constituinte de uma dada mistura gasosa em contacto com tecido é também o coeficiente de Ostwald  $\lambda_{i,t}$ , para a temperatura  $t$ , quando a pressão total da mistura é 1 atm.

## 2 - Gases em equilíbrio no pulmão humano

Supondo as vias respiratórias em contacto com o ar ambiente e não ocorrência de deslocamentos de ar, vem:

$$P_{Al} = P_a \quad 5.$$

com  $P_{Al}$  a pressão da mistura gasosa alveolar, e  $P_a$  a pressão atmosférica. Podemos escrever

$$P_{Al} = P_{O_2} + P_{CO_2} + P_{N_2} + P_{H_2O} = 760 \text{ mmHg}$$

A pressão do vapor de água a 37°C é 47 mmHg.

Para uma temperatura constante, a concentração V/V para qualquer destes gases na mistura alveolar, é independente da pressão total da mistura.

Consideremos a presença de Xe na mistura gasosa alveolar com pressão parcial  $P_{Xe}$  e suponhamos que a

pressão total da mistura é  $P_T$  para a temperatura  $t$  constante. Podemos escrever

$$P_{O_2} + P_{CO_2} + P_{N_2} + P_{H_2O} + P_{Xe} \text{ mmHg}$$

Chamando  $P_{GA}$  à pressão parcial total da mistura gasosa alveolar usual, vem

$$P_{Xe} = P_T - P_{GA} \quad 6.$$

Suponhamos que a concentração de Xe no gás alveolar é  $C_{Al} = 0,0125$  ml (1 atm,t)/ml gás.

O coeficiente de partição sangue-ar para o Xe a 37°C é  $\lambda_{s-ar} = 0,13$ , então, se ocorrer saturação, a concentração no sangue venoso pulmonar é

$$C_s = 0,13 \times 0,0125 = 0,0016 \text{ (ml/ml)}$$

O coeficiente de partição gordura-sangue para o Xe à temperatura de 37°C é  $\lambda_{g-s} = 13,1$  então, se ocorrer equilíbrio, a concentração do gás no tecido gordo é

$$C_g = 13,1 \times 0,0016 = 0,021 \text{ (ml/ml)}$$

## 3. Concentração do $^{133}\text{Xe}$ eferente nos capilares pulmonares

Para se efectuar este cálculo vamos utilizar um modelo baseado na Fig. 2.

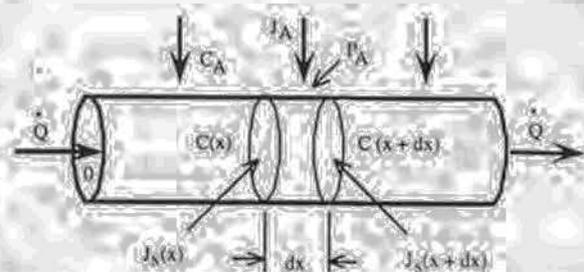


Fig. 2 - Modelo de difusão através da parede de um tubo capilar.

A parede de um tubo capilar é atravessada por uma densidade de corrente de <sup>133</sup>Xe, de  $J_A$  moles.  $\text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ . A permeabilidade da parede ao <sup>133</sup>Xe é  $P_A$   $\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$  e a concentração exterior é  $C_A$  moles.  $\text{cm}^3$ . O caudal de sangue através do capilar é  $Q$   $\text{cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$ . Consideremos o eixo do tubo, um eixo orientado (X's), com origem no início do tubo, e duas secções rectas de abscissas  $x$  e  $x+dx$ , onde ocorrem concentrações  $C(x)$  e  $C(x+dx)$  (Fig. 2).

As densidades de corrente em dois pontos muito próximos,  $J(x+dx)$  e  $J(x)$ , são diferentes, devido a difusão de gás através da parede. Utilizando as concentrações do <sup>133</sup>Xe em  $x$  e  $x+dx$  pode exprimir-se a diferença entre aquelas densidades de corrente pela equação:

$$J_S(x+dx) - J_S(x) = \frac{1}{A} [QC(x+dx) - QC(x)] \quad 7.$$

ou

$$J_S(x+dx) - J_S(x) = \frac{Q}{A} dC(x) \quad 8.$$

A expressão da densidade de corrente através da membrana do capilar, é

$$J_A = P_A (C_A - C(x)) \quad 9.$$

Então, e supondo que só ocorre difusão na metade superior da área lateral do capilar, é também

$$J_S(x+dx) - J_S(x) = P_A (C_A - C(x)) dx/R \quad 10.$$

Donde

$$\frac{dC(x)}{dx} = \frac{P_A}{vR} (C_A - C(x)) \quad 11.$$

ou

$$\frac{dC(x)}{dx} = kC(x) - KC_A \quad 12.$$

e

$$C(x) = C_A (1 - e^{kx})$$

e, como

$$k = \frac{P_A}{vR} \quad 13.$$

vem

$$C(x) = C_A [1 - \exp(-\frac{P_A}{vR}x)] \quad 14.$$

Numa situação hipotética, considerando na equação anterior a velocidade média  $v$  (ou  $R$ ) como parâmetro, com valores de 1,3,5,7 e 9 unidades arbitrárias, obtêm-se as curvas seguintes para a variação relativa da concentração ao longo do capilar (Fig. 3).

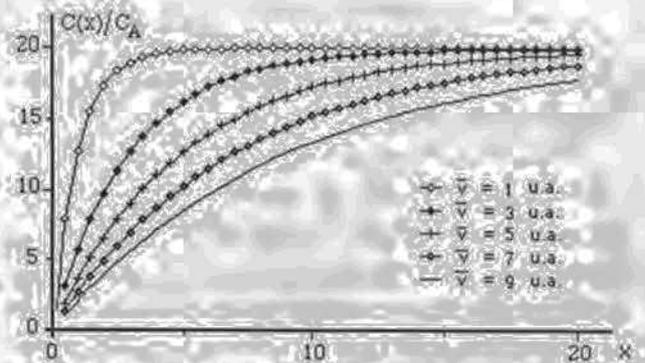


Fig. 3 - Curvas  $C(x)/C_A$  em função do comprimento do capilar, para diversos valores de velocidade média  $\bar{v}$ .

Considerando como parâmetro a permeabilidade com valores de 1,3,5,7 e 9 unidades arbitrárias, obtêm-se as curvas seguintes para a variação relativa da concentração em função do comprimento  $x$  do capilar (Fig. 4).

As curvas  $C(x)/C_A$  vs.  $x$  tendem mais rapidamente para a saturação com a diminuição da velocidade e

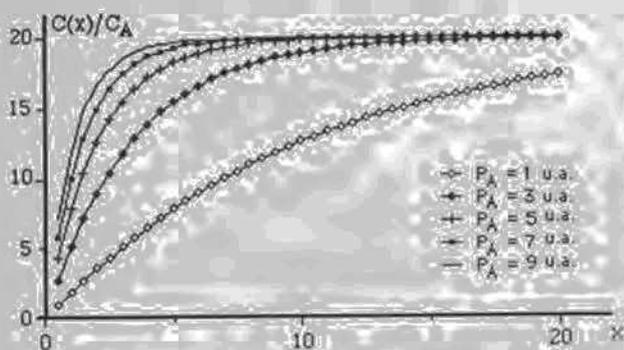


Fig. 4 - Curvas  $C(x)/C_A$  em função do comprimento do capilar, para diversos valores de permeabilidade  $P_A$ .

com o aumento da permeabilidade da membrana.

Consideremos agora a situação real no Homem.

Para o caso de ar alveolar contendo 0,36 mCi/cc de  $^{133}\text{Xe}$ ,  $R = 4 \times 10^{-4}$  cm,  $P_A = 0,13$  cm s $^{-1}$  e  $v = 0,04$  cm s $^{-1}$ , calculemos o valor da relação  $C(x)/C_A$  para alguns valores de  $x$

Para $x = 10 \mu\text{m}$	$C(x)/C_A = 0,973939$
Para $x = 20 \mu\text{m}$	$C(x)/C_A = 0,999999912$
Para $x = 50 \mu\text{m}$	$C(x)/C_A = 0,9999999999$

Estes valores mostram que, para as dimensões do alvéolo, será atingida praticamente a saturação do sangue capilar com o  $^{133}\text{Xe}$ .

No cálculo de  $P_A$  considerámos um coeficiente efectivo de partição (já que os coeficientes de partição ar-alveolar-membrana e membrana-sangue são diferentes). Este coeficiente efectivo resulta do estabelecimento, na equação da densidade de corrente do material sujeito a difusão através da membrana, no estado estacionário, da igualdade seguinte:

$$J_s \frac{D_m}{\Delta x} (b_1 C_1 - b_2 C_2) \tag{15}$$

$$= \frac{D_m}{\Delta x} b (C_1 - C_2) \tag{16}$$

onde  $b_1$ ,  $b_2$  e  $b$  são respectivamente os coeficientes

de partição dos lados 1 e 2 da membrana e o coeficiente efectivo de partição,  $C_1$  e  $C_2$  as concentrações,  $D_m$  o coeficiente de difusão do material na fase da membrana e  $\Delta x$  a espessura da membrana.

Igualmente os dois segundos membros obtêm-se

$$\frac{C_1 b_2 - b}{C_2 b_1 - b} \tag{17}$$

Na equação acima, o primeiro membro (que é o coeficiente de partição ar-sangue) terá de ser positivo e, considerando que se verifica ser  $C_1 > C_2$  e  $b_2 > b_1$ , o coeficiente  $b$  deverá ser positivo e ainda ser satisfeita a condição de  $b_2 > b_1 > b$ . O Coeficiente  $b$  depende da relação  $\frac{C_1}{C_2}$  não sendo pois característico da membrana.

Entrando na eq. 17, com o coeficiente e partição ar-sangue (0,13) e os valores de  $b_1$  e  $b_2$ , respectivamente 13,08 e 1,7 vem, para  $b$ , o valor de 0,13.

Verificou-se que, após inspiração e retenção de uma actividade de  $^{133}\text{Xe}$ , era possível, utilizando aquisição rápida da informação, quantificar localmente o decréscimo da actividade do gás radioactivo devido à difusão através da barreira alvéolo-capilar e obter imagens paramétricas de permeabilidade. Este facto levou-nos ao desenvolvimento de uma técnica que supomos ser inovadora, onde a permeabilidade da barreira alvéolo-capilar ao  $^{133}\text{Xe}$  é obtida como informação em cada ponto da área pulmonar.

#### 4. Teoria do desaparecimento do $^{133}\text{Xe}$ pulmonar após inspiração a volume total e manutenção por apneia inspiratória

Consideremos o sangue arterial com actividade/ml constante  $A_m$  em  $^{133}\text{Xe}$ , a perfundir, com o caudal  $F$ , o compartimento da substância gorda, de volume total  $V$ . Seja  $\lambda$  o coeficiente de partição gordura-sangue e  $A_{out}$  a actividade/ml em  $^{133}\text{Xe}$  no sangue venoso, que é variável no tempo.

O volume efectivo do compartimento gordo é  $V \cdot \lambda$ . Vamos ainda supor que o equilíbrio do gás com a

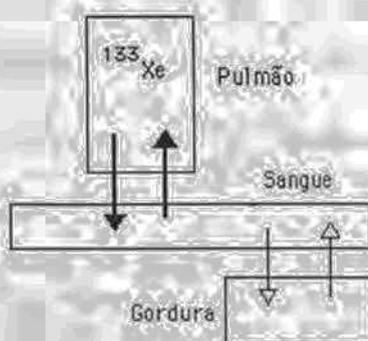


Fig. 5 - Modelo compartimental traduzindo a dinâmica do <sup>133</sup>Xe no organismo humano.

gordura ocorre instantânea e homogeneamente de tal modo que  $A_{out}$  é também a actividade por ml de volume efectivo, no compartimento gordo.

O aumento da actividade total por segundo no compartimento gordo é

$$F \cdot A_e - F \cdot A_{out} - \frac{dA_{out}}{dt} V \cdot \lambda \quad (18)$$

donde

$$\frac{dA_{out}}{dt} - \frac{F \cdot A_{out}}{V \cdot \lambda} - \frac{F \cdot A_e}{V \cdot \lambda} \quad (19)$$

A solução desta equação é

$$A_{out} = A_{in} (1 - e^{-F \cdot t / V \cdot \lambda}) \quad (20)$$

Para valores elevados de  $t$ ,  $A_{out} = A_{in}$ .

A velocidade de captação do <sup>133</sup>Xe no compartimento gordo é

$$\begin{aligned} \frac{dA_{out}}{dt} V \cdot \lambda - F \cdot A_e - F \cdot A_e (1 - e^{-F \cdot t / V \cdot \lambda}) \\ = F \cdot A_{in} e^{-F \cdot t / V \cdot \lambda} \quad (21) \end{aligned}$$

Define-se capacidade do órgão (para um dado

valor de  $A_{in}$  e para um particular gás) como a máxima quantidade do gás que o órgão poderá receber que é, evidentemente,

$$C_o = A_{in} \cdot V \cdot \lambda \quad (22)$$

Conteúdo do órgão num dado instante é a quantidade do gás retida no órgão nesse instante. Podemos relacionar o conteúdo do órgão com a capacidade e as concentrações  $A_{in}$  e  $A_{out}$ .

No intervalo  $dt$  a quantidade de gás retida no órgão é

$$dQ = F \cdot A_{in} dt - F \cdot A_{out} dt$$

então o conteúdo do órgão no instante  $t$  é

$$\begin{aligned} Q &= \int_0^t F \cdot A_{in} dt - \int_0^t F \cdot A_{out} dt \\ &= A_{in} \cdot V \cdot \lambda (1 - e^{-F \cdot t / V \cdot \lambda}) \quad (23) \end{aligned}$$

A relação entre as concentrações  $A_{out}$  e  $A_{in}$  é o grau de saturação do órgão  $S_o$  que, usando a eq. 20 permite escrever

$$Q = C_o \cdot S_o \quad (24)$$

Ou seja o conteúdo do órgão num particular instante é a capacidade do órgão vezes a saturação no mesmo instante.

Numa análise mais rigorosa  $A_{in}$  não é constante mas antes, à medida que a gordura recebe o gás, decresce exponencialmente através da fórmula

$$A_{in} = A_{in0} e^{-kt}$$

Introduzindo esta correcção, a eq. 1 toma a forma

$$F \cdot A_{in0} e^{-kt} - F \cdot A_{out} - \frac{dA_{out}}{dt} V \cdot \lambda$$

ou

$$\frac{dA_{out}}{dt} = \frac{F \cdot A_{out}}{V \cdot \lambda} - \frac{F \cdot A_{in}}{V \cdot \lambda} e^{-kt}$$

Cuja solução é

$$A_{out} = \frac{F \cdot A_{in}}{F - kV\lambda} [e^{-kt} - e^{-Ft/(V \cdot \lambda)}]$$

O conhecimento dos parâmetros nesta equação permite prever os valores dos tempos de desaparecimento normais do  $^{133}\text{Xe}$  utilizando a técnica descrita no presente trabalho.

### 5. Doses absorvidas pelos doentes em estudos de ventilação e permeabilidade pulmonar com o $^{133}\text{Xe}$

Nos estudos da ventilação que realizamos por rotina, os pacientes respiram ar contendo 0,36 mCi/cc de  $^{133}\text{Xe}$  durante 5 min. Esta concentração resulta de se introduzirem 20 mCi (740 MBq) de  $^{133}\text{Xe}$  no circuito de um espirómetro com 50 l de capacidade e de se ter suposto uma capacidade pulmonar de 5,5 l. A dose beta absorvida pelos pulmões e outros tecidos (resultante da solubilidade e equilíbrio do  $^{133}\text{Xe}$  no circuito de um espirómetro com 50 l de capacidade e de se ter suposto uma capacidade pulmonar de 5,5 l. A dose beta absorvida pelos pulmões e outros tecidos (resultante da solubilidade e equilíbrio do  $^{133}\text{Xe}$  nesses tecidos) pode calcular-se conhecendo os parâmetros seguintes:

Massa dos pulmões - 100 g  
Energia beta média - 0,13 MeV

Este valor foi obtido a partir do cálculo da média ponderada das energias beta do  $^{133}\text{Xe}$ , ou seja, emissões de 100,6 KeV e 81 KeV com probabilidades de emissão respectivamente de 99,3% e 36,5% ( $0,993 \times 0,1006 + 0,3650 \times 0,081 = 0,13$  MeV) (SHAPIRO,

1990).

O coeficiente de partição l, do  $^{133}\text{Xe}$  para:

tecido gordo-ar = 1,7  
outros tecidos-ar = 0,13

Vamos supor que a dose nos pulmões e nos tecidos, de um modo geral, resulta do equilíbrio com a concentração do  $^{133}\text{Xe}$  no ar alveolar (0,36 mCi/cc) durante os cinco minutos do exame.

Para o tecido não gordo a actividade por cc é

$$C_{\text{tec n/g}} = l_v \cdot C_A \quad 25.$$

$$= 0,13 \times 0,36 \text{ (1 mCi/cc)}$$

$$= 0,047 \text{ mCi/cc de tecido}$$

Supondo a massa específica do tecido com o valor de 1g/cc, o tecido não gordo é sujeito a uma dose absorvida por irradiação beta resultante da concentração de 0,047 mCi/g durante o tempo de 5 min. A dose absorvida é

$$D_b = 0,047 \times 3,7 \times 10^4 \times 60 \times 5 \times 0,13 \times 1,6 \times 10^{-6} \times 10^{-2}$$

$$= 1,085 \times 10^{-3} \text{ rad}$$

$$= 1,09 \text{ mrad (1,09E-05 Gy)}$$

Como o coeficiente de solubilidade do  $^{133}\text{Xe}$  para o tecido gordo é muito superior ao dos outros tecidos é de esperar uma maior dose absorvida no primeiro. Para o tecido gordo a actividade por cc é

$$C_{\text{tec g}} = l_v \cdot C_A \quad 26.$$

$$= 1,7 \times 0,36 = 0,612 \text{ mCi/cc de tecido}$$

Supondo igualmente a massa específica do tecido com o valor de 1g/cc, o tecido gordo é sujeito a uma dose absorvida por irradiação beta resultante da concentração de 0,612 mCi/g durante o tempo de 5 min. A dose absorvida é:

$$D_b = 0,612 \times 3,7 \times 10^4 \times 60 \times 5 \times 0,13 \times 1,6 \times 10^{-6} \times 10^{-2}$$

$$= 14,1 \text{ mrad (1,47E-04 Gy)}$$

A dose absorvida média pelo pulmão, durante um exame com  $^{133}\text{Xe}$ , é:

$$= 0,36 \times 3100 \times 3,7 \times 10^4 \times 60 \times 5 \times 0,13 \times 10^{-3} \times 62400 \text{ J} \\ = 25,81 \text{ mrad}$$

#### 6. Aquisição da informação. (Método proposto com $^{133}\text{Xe}$ )

A informação necessária à obtenção dos períodos de desaparecimento do  $^{133}\text{Xe}$  a nível de cada elemento de resolução de imagem é adquirida, com o doente em decúbito dorsal, depois de treinado e ligado ao Pulmonex Xenon System APC. O doente é solicitado a aspirar à capacidade pulmonar total e a reter, o máximo tempo possível, um bólus de 20 mCi (740 MBq) daquele gas. Durante este período de tempo é adquirida, para um computador através de uma Câmara Gama GE 400AC, uma sequência de 150 imagens de  $64 \times 64$  elementos com duração individual de 0,6 seg.

Estas imagens são transferidas através de uma Interface/PC, para uma estação de trabalho DecStation 5000/200, onde são processadas.

#### 7. Processamento. (Método proposto com $^{133}\text{Xe}$ )

Uma vez na estação de trabalho, são desenhadas três áreas de interesse, duas para cada pulmão e outra para a actividade de fundo. A actividade das duas áreas pulmonares é subtraída a actividade da área de fundo, depois de normalizada para o mesmo número de pontos daquelas.

Seguidamente os valores de actividade das áreas pulmonares, correspondentes a cada uma das imagens, são colocados em gráfico semilogaritmico como função do tempo, obtendo-se os pontos de actividade total da área pulmonar para a duração do exame. A recta dos mínimos quadrados correspondente a estes pontos permite calcular o período efectivo de desaparecimento.

Esta análise é também efectuada a nível de cada elemento de resolução de imagem, gerando-se então

uma imagem paramétrica dos períodos efectivos de desaparecimento, que traduz a permeabilidade local da barreira alvéolo-capilar ao  $^{133}\text{Xe}$ .

Depois desta primeira aquisição, o doente passa a respirar em circuito fechado através do espirómetro, para posterior avaliação do "washout" ao  $^{133}\text{Xe}$ , obtendo-se a imagem paramétrica de ventilação. Seguidamente ao exame de ventilação o doente é injectado com 4 mCi (148 MBq) de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HAM para a obtenção da imagem de perfusão.

A colocação em histogramas de 4 parâmetros dos valores locais da permeabilidade e ventilação, permite evidenciar zonas que, apesar de serem ventiladas, não deixam que se efectue a transferência alvéolo-capilar ou que, em alternativa, sejam permeáveis mas mal ventiladas. Por outro lado, se em vez de ventilação utilizarmos os dados locais da perfusão, podemos apreciar as zonas que, apesar de serem perfundidas, não permitem a transferência alvéolo-capilar.

Esta hipótese de visualização conjunta da informação de fase e de amplitude, através de um histograma tridimensional, onde podem ser observados simultaneamente, os parâmetros de posição X e Y, a imagem paramétrica de permeabilidade e a informação de ventilação (ou perfusão) é obtida colocando em cada elemento da imagem um prisma recto de altura proporcional ao valor do tempo de decréscimo calculado para o elemento e atribuindo-lhe uma cor correspondente à cor da imagem de ventilação (ou perfusão), (Fig. 6).

Para possibilitar a completa visualização de todos os pontos do histograma, dado que a representação

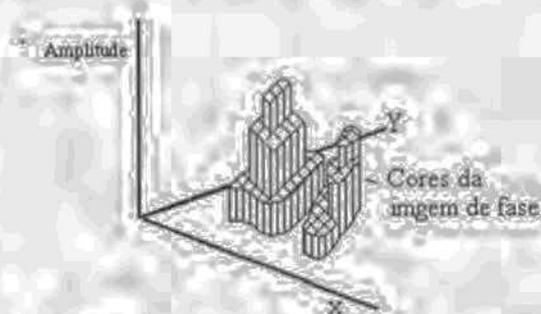


Fig. 6 - Representação esquemática de um histograma de 4 parâmetros.

tridimensional a duas dimensões origina áreas invisíveis, existe a facilidade de serem mostradas quatro perspectivas da imagem, como se indica na Fig. 7.

No lado direito do quadrado da Fig. 7, estão os histogramas com vista das bases. À esquerda a vista é dos vértices. Os histogramas inferiores têm orientação da direita para a esquerda ( $45^\circ$ ). Os histogramas superiores, têm orientação da esquerda para a direita ( $45^\circ$ ). Como, neste estudo, só executamos projeções posteriores, o pulmão direito está à direita nas vistas das bases e à esquerda nas vistas dos vértices.

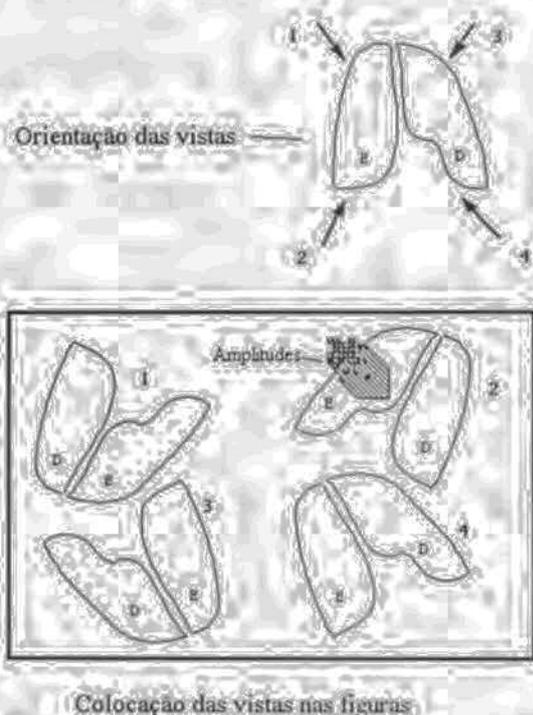


Fig. 7 - Esquema explicativo das quatro vistas disponíveis de serem observadas como histogramas de 4 parâmetros.

## 8. Estudo da permeabilidade com aerossóis de $^{99m}\text{Tc-DTPA}$

Sendo o epitélio alveolar o principal responsável pela permeabilidade global da barreira alvéolo-capilar a solutos hidrossolúveis de pequenas dimensões, a utilização de tais moléculas nos estudos da permeabilidade pulmonar, parece a escolha óbvia (TAYLOR *et al.*, 1965; SCHNEEBERGER and KARNOSVY,

1968, 1971). Contudo, as indicações fornecidas pelo estudo da permeabilidade alvéolo-capilar com solutos hidrossolúveis são diferente das fornecidas pelos estudos com gases. Nestes últimos, classicamente, é utilizado o monóxido de carbono em pequenas quantidades. A diferença entre o comportamento do monóxido de carbono ou, de um modo geral, outro gás, e os solutos hidrossolúveis é que os primeiros penetram a membrana celular enquanto que os últimos passam através das junções intercelulares.

A Medicina Nuclear, com a versatilidade das suas técnicas, permite estudar a permeabilidade da barreira alvéolo-capilar no homem, *in vivo*, com um mínimo de desconforto, utilizando radioaerossóis finos. A técnica é não invasiva e facilmente executável.

A técnica mais divulgada utiliza a administração de ácido dietileno-triaminopentacético (DTPA) marcado pelo  $^{99m}\text{Tc}$  (492 dalton), sob a forma de aerossol.

O uso desta técnica permite determinar a depuração do radiofármaco por detecção externa em termos quantitativos.

Para se calcularem os tempos de desaparecimento, após deposição pulmonar do  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  é necessário adquirir a informação com uma câmara de raios gama, apoiada por um computador, destinado à aquisição e processamento. O doente é colocado sentado, para aquisição com a câmara em vista posterior, encostado ao detector e inala o radiofármaco na forma de aerossol. Utilizamos um colimador de orifícios paralelos de baixa energia e alta sensibilidade (LEHSPH).

## 9 - Aquisição da informação (aerossóis de $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ )

A aquisição da informação inicia-se simultaneamente com o começo da inalação, em matrizes sucessivas, de  $64 \times 64$  elementos. O tempo de aquisição individual por matriz é de 20 s e a duração do exame é de 40 min.

Este tempo de aquisição, resulta da necessidade de, face à cinética dos radiofármacos a nível alveolar,

se obterem pontos em número suficiente e com erros estatísticos pequenos, de modo a permitir o tratamento adequado das curvas actividade/tempo. As imagens são posteriormente transferidas para o computador referido em II-6 onde são processadas.

Depois de toda a informação se encontrar armazenada na estação de trabalho, o primeiro passo do processamento é o ajuste da sequência de imagens. Este ajuste é muito importante, pois como a duração do exame atinge os 40 minutos, e o doente se encontra sentado, são notórias alterações da posição inicial, devidas a movimentos de translação e rotação.

A correcção destes movimentos é feita em dois tempos. Marcam-se dois pontos com posição anatómica bem definida, numa imagem escolhida para referência. Estes pontos, que se unem por um segmento de recta, são facilmente identificáveis e de fácil reprodução noutras imagens. Pontos com idêntica posição são marcados nas imagens que se pretendem ajustar.

Traçados os segmentos de recta, nas imagens a ajustar, faz-se a sobreposição à imagem de referência e num primeiro tempo ajusta-se o ponto inferior, com movimento de translação. Num segundo tempo ajustam-se os segmentos de recta, usando movimentos de rotação até a sua sobreposição.

A não correcção destas alterações de posição, origina incerteza nos valores da actividade local detectada.

#### 10 – Obtenção das curvas actividade/tempo pulmonares (aerossóis de $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ )

Depois de ajustadas, sobre uma imagem que representa o somatório de todas as imagens do exame, desenham-se três áreas de interesse, correspondendo duas a cada uma das projecções pulmonares. A terceira é a área de actividade de fundo, e deve ser desenhada numa região entre os dois terços inferiores de cada um dos pulmões. Quando se desenha a área de interesse para a actividade de fundo, deve ter-se o cuidado de não incluir as regiões de projecção renal, pois o DTPA é eliminado por via urinária.

Os valores de actividade da área de fundo, obtidos para cada uma das imagens, são subtraídos à respectiva imagem das áreas pulmonares, após normalização para igual número de elementos de resolução de imagem.

Os valores médios da actividade, correspondentes a todas as imagens do exame obtidos para as duas áreas de interesse pulmonares, depois de subtraída a actividade de fundo, são então utilizados para se obterem duas curvas actividade/tempo pulmonares.

É sobre a curva actividade/tempo dos dois pulmões, que se vai basear todo o processamento, cuja finalidade é a análise da permeabilidade alveolocapilar.

A curva actividade/tempo obtida durante um exame com aerossóis de  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ , apresenta uma subida inicial rápida, durante o tempo em que o indivíduo inala o radioaerossol. Suspensa a inalação, a curva torna-se descendente (Fig. 8), sendo monoexponencial na maior parte das situações.

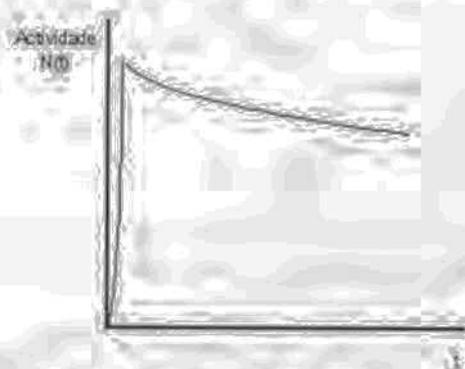


Fig. 8 – Representação esquemática de uma curva actividade/tempo obtida durante um exame pulmonar com aerossóis de  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ .

#### 11. Cálculo da permeabilidade epitelial pulmonar após inalação de radioaerossóis

As curvas actividade/tempo, obtidas durante e após a inalação de radioaerossóis, para o cálculo dos tempos de desaparecimento pulmonar da substância inalada, foram tratadas supondo um decaimento

exponencial, e determinados os parâmetros característicos.

Os parâmetros característicos são calculados submetendo as curvas logaritmo da actividade/tempo a uma análise de regressão linear e determinada a recta que melhor se ajusta, segundo o critério dos mínimos quadrados.

O período efectivo de desaparecimento ( $t_{1/2}$ ) é então determinado e a constante efectiva de depuração obtida pela expressão conhecida

$$K = \frac{0,693}{t_{1/2}} \quad (27)$$

Quando as curvas obtidas não são monoexponenciais, são, em geral, ajustáveis a duas exponenciais, aplicando-se o procedimento atrás referido a cada uma destas funções, obtendo-se os respectivos períodos efectivos de desaparecimento  $t_{1/2}$  e  $t_{2/2}$  e as correspondentes constantes efectivas de depuração  $K_1$  e  $K_2$ .

Foi igualmente calculado o erro associado ao ajuste. Estes valores são calculados para os terços pulmonares e para cada um dos pulmões.

## 12. Obtenção das imagens paramétricas de permeabilidade epitelial pulmonar (aerossóis de $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA)

Se os parâmetros atrás referidos forem calculados a nível de cada elemento de resolução da imagem, podem gerar-se imagens funcionais que, após escolha de uma escala de cores conveniente, traduzem a permeabilidade epitelial pulmonar a nível de elementos de imagem.

## 13. Estudo da transferência do monóxido de carbono utilizando o método espirométrico (apneia inspiratória).

O teste de difusão com o CO é um indicador da

transferência deste gás através da barreira alvéolo-capilar. Dentre as diversas variantes utilizamos o método da apneia inspiratória com introdução do hélio ou outro gás inerte na mistura gasosa. No aparelho que dispomos, (Baires, Biomedin, Padova) amostras do gás expirado pelo doente são analisadas com um analisador rápido de infra vermelhos.

Com este método obtém-se o factor de transferência (capacidade de difusão) para o pulmão com o monóxido de carbono (CO).

Este factor pode ser calculado pelo uso da seguinte expressão:

$$DL_{CO} = \frac{u_{CO} \text{ ou } V_{CO}}{P_{ACO} - P_{CO}} \quad (28)$$

onde  $u_{CO}$  ou  $V_{CO}$  é a captação de CO em ml/min, que se obtém a partir da diferença entre as concentrações no início e fim da apneia multiplicado pelo valor da ventilação alveolar que neste caso corresponde à capacidade residual funcional,  $P_{ACO}$  é a pressão parcial média do CO no gás alveolar.

$P_{CO}$  é a tensão média do CO no equilíbrio, com a carboxihemoglobina presente nos capilares alveolares

Este valor é influenciado por 2 factores:

= concentração de carboxihemoglobina no sangue venoso

= formação adicional de carboxihemoglobina resultante da chegada de CO durante a difusão para o sangue.

Quando são inaladas pequenas concentrações de CO, para uma tensão normal de  $O_2$ , o segundo factor é desprezível.

A tensão média de CO ( $P_{CO}$ ) é então devido à mistura no sangue venoso, ficando a expressão anterior com a forma:

$$DL_{CO} = \frac{u_{CO} \text{ ou } V_{CO}}{P_{ACO} - P_{CO}} \quad (29)$$

Aquí  $P_{CO}$  é a tensão do CO no equilíbrio com a

carboxihemoglobina da mistura venosa sanguínea, a tensão média do  $\text{O}_2$  no plasma capilar alveolar.

Quando se respira ar, esta quantidade é praticamente zero, nos indivíduos que não fumam e não foram expostos ao CO.

Como resultado do fumo do cigarro  $P_{v_{\text{CO}}}$  pode aumentar até um máximo de 3 Pa (0,02 torr) o que é equivalente a uma concentração no gás alveolar de aproximadamente 1,3  $\mu\text{mole/l}$  (30 p.p.m.).

Para calcular o factor de transferência, os indivíduos inalam gás contendo uma pequena concentração de CO.

O método da apneia pode ser melhor compreendido através da Fig. 9.



Fig. 9 - Volume em função do tempo no método da apneia

No final de uma expiração máxima o doente executa uma inspiração à capacidade pulmonar total máxima de uma mistura de ar + CO (0,3%) + He (10%), mantendo-se em apneia respiratória por certo tempo. Durante a apneia uma fracção do CO difunde para os capilares pulmonares. Quanto maior for a permeabilidade da barreira maior quantidade de CO difunde para o sangue.

No método de apneia a tensão alveolar de CO é determinada em 2 pontos, durante o período de apneia e durante a expiração constante, ao mesmo tempo que se calculam os correspondentes volume alveolares. Os dados são então introduzidos na equação 28.

O indivíduo expira até ao volume residual, inala até à capacidade vital, fica em apneia, durante um intervalo de tempo mínimo de 10 seg., e depois expira lentamente.

Depois de expirar 750 ml, uma amostra de 0,5 a 1 litro de gás alveolar é colhido para análise.

O tempo de apneia efectiva é considerado o intervalo desde 2/3 do tempo de inspiração e um ponto da expiração acima de metade do tempo de duração, caindo no período da colheita da amostra.

O método de apneia, fornece as seguintes informações, necessárias para os cálculos:

- quantidade de CO no gás alveolar no início e no fim do período de apneia;
- a duração da apneia
- volume alveolar durante este tempo.
- concentração alveolar no fim da apneia (obtida directamente pela análise da amostra de gás recolhi-

da).

A concentração de CO no início da apneia é menor do que a concentração inspirada, tendo em conta que o gás é diluído pelo gás já presente no volume residual do pulmão.

A extensão da diluição é estimada a partir da diluição simultânea do hélio, o qual como é um gás inerte, é relativamente insolúvel no sangue, não devendo alterar muito a concentração no fim da inspiração e o tempo da colheita da amostra no gás alveolar.

A concentração de qualquer dos gases é afectada por qualquer alteração do volume pulmonar, ocorrido durante a apneia.

O volume de CO que entra no pulmão a partir dos capilares alveolares, altera o volume pulmonar mas de maneira insignificante.

Alteração do volume pulmonar pode também ocorrer por resultado da contracção vigorosa dos músculos respiratórios, alterando a pressão intratorácica durante o período de apneia, mas o movimento associado é detectável pelo operador.

#### 14. Caracterização das amostras médicas

Até à presente data, metodologia de estudo tem vindo a ser aplicada a um conjunto de doentes portadores de fibrose pulmonar intersticial difusa e a um conjunto de indivíduos normais que integra o Grupo Testemunho.

A preferência por este tipo de patologia para iniciar esta investigação assentou na convicção de que ela representava, entre os diferentes quadros clínicos à nossa disposição, aquela que mais possibilidades oferecia de conter alterações da barreira alvéolo-capilar cujo estudo constitui a principal aplicação das técnicas que se dirigem à avaliação da transferência de gases a nível do pulmão profundo.

O Grupo Testemunho (Quadro I) era constituído por 12 indivíduos sem patologia respiratória evidente, com uma média de idades de  $28,4 \pm 5,4$  anos. 8 deles

pertenciam ao sexo masculino e os outros 4 ao feminino. Nenhum deles apresentava hábitos tabágicos.

O Grupo Patológico (Quadro II) agrupava 15 fibroses pulmonares intersticiais difusas, assim distribuídas quanto à sua etiologia: 2 fibroses pulmonares idiopáticas, 3 sarcoidoses, 4 conectivites, 2 silicoses, 2 fibroses pós-tuberculose e 2 de causa desconhecida.

Este conjunto era integrado por 9 homens e 6 mulheres, com uma média de idades de  $51,2 \pm 18,0$  anos. Nele predominavam os não fumadores (12) sobre os ex-fumadores (2) e sobre os fumadores (1).

### III – RESULTADOS

#### 1 – Da permeabilidade ao $^{133}\text{Xe}$

Sob o ponto de vista global os tempos médios de transferência do  $^{133}\text{Xe}$  relativos ao Grupo Patológico (Quadro III) eram significativamente ( $t=6,8$ ;  $p<0,0001$ ) menores ( $17,0 \pm 5,4$  seg) do que os do Grupo Testemunho ( $36,9 \pm 9,5$  seg), variando entre 6,4 seg (caso n.º 7) e 24,6 seg (caso n.º 1), sendo este inferior ao valor mais baixo dos indivíduos que integravam o Grupo Testemunho (Grupo IV).

#### 2 – Dos tempos médios de "washout" (M.T.W.) do $^{133}\text{Xe}$

Quanto aos valores totais médios dos T.M.W., que apenas foram efectuados em 11 indivíduos (Quadro V) do Grupo Patológico ( $78,0 \pm 27,9$  seg), embora se apresentassem superiores aos do Grupo Testemunho (Quadro VI) utilizado neste estudo ( $50,2 \pm 13,4$  seg) mantinham-se, no entanto, ligeiramente abaixo da média dos valores máximos (80 seg) obtidos numa amostra mais vasta de indivíduos normais, os quais são utilizados como referência no Serviço de Biofísica da Faculdade de Medicina de Coimbra e que proporcionam a normalização da escala de cores indispensável à apreciação da imagem de ventilação.

QUADRO I

CARACTERIZAÇÃO DO GRUPO TESTEMUNHO			
CASO (nº)	SEXO (M,F)	IDADE (Anos)	H. TAB. (F, N/F, EXF)
1	F	30	N/F
2	F	31	N/F
3	F	26	N/F
4	M	27	N/F
5	M	41	N/F
6	F	34	N/F
7	M	26	N/F
8	M	25	N/F
9	M	26	N/F
10	M	30	N/F
11	M	26	N/F
12	M	19	N/F
n = 12	8 H 4 M	$28,4 \pm 5,5$	12 N/F

QUADRO II

CARACTERIZAÇÃO DO GRUPO PATOLÓGICO				
CASO (n°)	SEXO (M,F)	IDADE (Anos)	H. TAB. (F, N/F, EXP)	DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO
1	M	78	EXP	Sarcoidose
2	M	65	EXP	Fibrose Pulmonar Idiopática
3	M	60	N/F	Silicose
4	M	60	N/F	Fibrose pós-Tuberc. Pulmonar
5	F	38	N/F	Conectivite
6	M	72	N/F	Fibrose Pulmonar Idiopática
7	F	54	N/F	Conectivite
8	M	53	N/F	Sarcoidose
9	F	42	N/F	Sarcoidose
10	F	36	N/F	Causa desconhecida
11	F	25	N/F	Conectivite
12	F	74	N/F	Silicose
13	M	29	N/F	Fibrose pós-Tuberc. Pulmonar
14	M	35	N/F	Causa desconhecida
15	M	67	F	Conectivite
n=15	9 M 6 F	51,2±18	12 N/F 2 EXP 1 F	3 Sarcoidoses 2 Fibroses Pulm. Idiopáticas 2 Fibroses pós-Tuberc. Pulmonar 4 Conectivites 2 Silicoses 2 Fibroses de causa desconhecida

QUADRO III

CASO (n°)	TRANSFERÊNCIA DO <sup>133</sup> Xe (seg) NO GRUPO PATOLÓGICO						
	TOTAL	REGIONAL					
		S.E.	M.E.	I.E.	S.D.	M.D.	I.D.
1	24,6	27,5	27,2	20,5	26,8	26,1	19,9
2	22,3	25,2	26,2	18,5	20,6	24,2	19,3
3	12,8	13,0	12,9	11,6	12,7	12,7	13,6
4	13,5	2,5	15,9	15,6	14,7	17,2	15,3
5	18,4	17,1	18,5	18,1	17,8	18,2	20,5
6	20,1	21,8	21,8	17,8	18,2	20,8	20,3
7	6,4	4,7	7,2	7,5	6,5	6,8	5,9
8	20,1	21,8	21,8	17,8	18,2	20,8	20,3
9	23,2	24,4	24,1	17,0	23,0	26,6	24,1
10	16,7	17,4	16,9	17,6	15,4	17,0	16,0
11	12,7	12,8	13,9	11,0	13,1	13,7	11,8
12	12,4	14,0	9,6	6,0	15,2	16,3	13,5
13	21,5	20,8	23,0	22,8	20,7	21,5	20,7
14	20,6	20,7	21,5	19,3	20,2	22,0	20,4
15	10,2	10,2	10,1	4,7	10,2	15,4	10,6
n=15	17,0 ± 5,4	17,0 ± 7,1	18,0 ± 6,1	15,1 ± 5,5	16,9 ± 5,0	18,6 ± 5,2	16,8 ± 4,8

NOTA - S.E., M.E., I.E., S.D., M.D., e I.D. representam as regiões superiores (S), médias (M) e inferiores (I) dos pulmões esquerdo (E) e direito (D).

QUADRO IV

CASO (n°)	TRANSFERÊNCIA DO <sup>133</sup> Xe (seg) NO GRUPO TESTEMUNHO						
	TOTAL	REGIONAL					
		S.E.	M.E.	I.E.	S.D.	M.D.	I.D.
1	30,8	26,4	31,1	32,2	30,7	32,5	32,1
2	50,3	52,2	53,3	48,1	47,7	50,4	50,2
3	26,2	26,1	28,8	27,4	26,1	24,5	24,0
4	43,6	41,5	49,3	39,8	40,2	46,0	44,6
5	41,8	40,7	46,0	38,2	43,1	46,4	36,6
6	32,5	32,3	34,1	33,9	32,3	31,0	31,3
7	25,0	10,4	31,3	28,4	21,5	32,2	27,0
8	44,9	38,6	46,8	44,9	48,3	48,3	42,7
9	50,6	39,8	49,5	59,6	44,6	49,9	60,2
10	26,5	26,4	27,2	26,8	25,0	28,0	25,3
11	29,7	27,3	30,6	32,0	28,0	27,3	32,7
12	40,6	41,9	38,4	37,7	43,6	41,2	40,9
n=12	36,9 ± 9,5	33,4 ± 10,9	38,9 ± 9,5	37,4 ± 9,7	35,9 ± 9,6	38,1 ± 9,8	37,3 ± 10,9

NOTA - S.E., M.E., I.E., S.D., M.D., e I.D. representam as regiões superiores (S), médias (M) e inferiores (I) dos pulmões esquerdo (E) e direito (D).

QUADRO V

CASO (n°)	TEMPO MÉDIOS DO "WASHOUT" DO <sup>133</sup> Xe (seg) NO GRUPO PATOLÓGICO						
	TOTAL	REGIONAL					
	S.E.	M.E.	I.E.	S.D.	M.D.	I.D.	
1	96,9	97,9	90,0	114,2	94,8	89,8	94,7
2	85,3	106,0	76,6	76,9	95,3	83,4	70,4
3	129,2	180,2	115,7	144,8	108,9	108,3	117,2
4	62,6	60,8	61,1	57,6	68,5	66,4	60,9
5	59,2	54,9	56,0	66,7	54,1	58,2	64,9
7	80,3	71,6	70,4	72,9	98,1	89,1	79,6
9	25,2	20,2	28,7	26,5	26,0	26,8	23,0
10	89,5	112,5	91,2	87,8	92,4	79,0	74,2
11	55,6	71,8	53,6	45,4	61,3	54,1	47,3
12	93,6	75,1	123,5	118,2	92,3	87,5	85,0
14	80,3	117,1	72,6	39,5	97,2	97,9	57,2
n=11	80 ± 27,0	88,0 ± 41,8	76,3 ± 27,7	77,3 ± 36,4	80,8 ± 25,1	76,4 ± 23,2	88,6 ± 24,4

NOTA - S.E., M.E., I.E., S.D., M.D. e I.D. representam as regiões superiores (S), médias (M) e inferiores (I) dos pulmões esquerdo (E) e direito (D).

QUADRO VI

CASO (n°)	TEMPO MÉDIOS DO "WASHOUT" DO <sup>133</sup> Xe (seg) NO GRUPO TESTEMUNHO						
	TOTAL	REGIONAL					
	S.E.	M.E.	I.E.	S.D.	M.D.	I.D.	
1	51,6	52	49	55,6	49	49,8	54,3
2	46,9	45,7	42,9	45,9	50,4	47,6	48,4
3	28,5	60,4	60,3	61,1	58,3	58,7	52,0
4	69,6	73,1	67,1	74,5	68,6	96,7	64,6
5	44,5	50,6	44,6	41,9	46,5	43,3	40,3
6	38,7	36,9	38,1	44,2	36,8	38,3	38,1
7	45,0	47	44	44	45	46	44
8	80,2	84	84	79	92	73	69
9	41,8	55	50	48	54	56	46
10	51,3	56,0	53,3	53,0	51,6	46,2	47,9
11	33,1	36,9	29,5	30,3	36,9	32,4	31,9
12	41,9	49,1	40,3	38,5	46,5	40,5	36,6
n=12	50,2 ± 13,4	53,9 ± 13,7	50,3 ± 14,6	51,3 ± 14,3	52,9 ± 15,0	52,4 ± 17,5	47,8 ± 11,0

NOTA - S.E., M.E., I.E., S.D., M.D. e I.D. representam as regiões superiores (S), médias (M) e inferiores (I) dos pulmões esquerdo (E) e direito (D).

Refira-se no entanto, e neste contexto, o ligeiro afastamento individual dos casos patológicos n.º 1, 2, 3, 10 e 12.

QUADRO VII

CASO (n°)	PERMEABILIDADE EPITELIAL PULMONAR AOS AEROSSÓIS DE <sup>99m</sup> Tc-DTPA (min) NO GRUPO PATOLÓGICO						
	TOTAL	REGIONAL					
	S.E.	M.E.	I.E.	S.D.	M.D.	I.D.	
1	58,1	27,2	57,2	57,8	58,7	59,6	60,6
2	50,5	44,6	50,2	40,2	56,9	55,7	27,5
6	28,5	45,8	26,6	50,4	32,9	20,6	20,1
9	88,7	144,1	104,2	81,4	104,7	92,5	52,5
10	109,8	284,5	90,0	50,0	125,6	59,3	129,3
12	49,5	35,6	25,8	54,5	78,4	68,7	33,9
13	57	22,8	56,8	60,5	56,5	58,2	58,8
n=13	63,2 ± 27,2	86,4 ± 96,7	58,7 ± 29,8	56,4 ± 12,8	73,4 ± 32,0	59,2 ± 21,2	54,7 ± 36,5

NOTA - S.E., M.E., I.E., S.D. e I.D. representam as regiões superiores (S), médias (M) e inferiores (I) dos pulmões esquerdo (E) e direito (D).

### 3 - Da permeabilidade epitelial pulmonar aos aerossóis de <sup>99m</sup>Tc-DTPA

Os resultados obtidos com a aplicação desta técnica ao estudo de 7 doentes revelaram um espectro semelhante ao da permeabilidade ao <sup>133</sup>Xe (Grupo VII). Com efeito o valor médio do Grupo Patológico (63,2±27,2 min) encontrava-se abaixo daquele que corresponde aos valores normais utilizados no Serviço de Biofísica da Faculdade de Medicina de Coimbra (78,1±13,5 min), embora se tivessem detectado duas situações individuais em que eles ultrapassavam a normalidade (Casos n.º 9 e n.º 10).

### 4 - Da DL<sub>CO</sub>

O estudo da capacidade de Difusão pelo CO, efectuado em 8 doentes (Quadro VIII), mostrou que o valor médio correspondente ao Grupo Patológico (36,6±18,5%) era significativamente inferior ao do Grupo Testemunho (Quadro IX) (97,5±6,9%), atestando, em todos estes casos, a dificuldade que estas situações patológicas opunham à travessia da barreira alveolo-capilar por este gás.

QUADRO VIII

DLCO NO GRUPO PATOLÓGICO	
CASO (n°)	DLCO(%)
1	20
2	16
7	68
8	53
9	49
10	31
11	21
12	35
n = 8	36,6 ± 18,5

QUADRO IX

DLCO NO GRUPO TESTEMUNHO	
	DLCO(%)
1	109
2	92
3	91
4	97
5	106
6	92
7	89
8	99
9	107
10	96
12	95
n = 11	97,5 ± 6,9

## 5. APRESENTAÇÃO DE UM CASO NORMAL

Apresenta-se seguidamente, o resultado da aplicação do método a uma indivíduo do sexo masculino, voluntário, de 41 anos de idade, não fumador e que integrava o Grupo Testemunho (caso n.º 5).

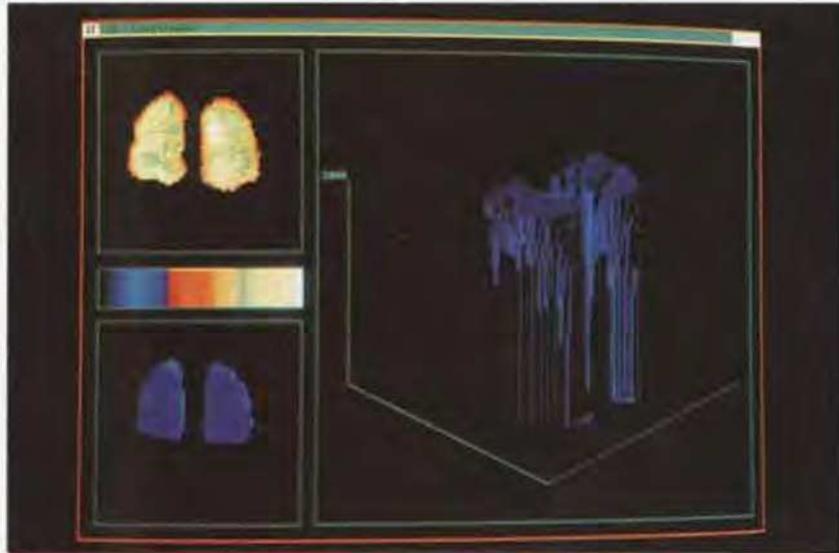
Os resultados são mostrados sob a forma de histogramas multiparamétricos através dos quais é possível avaliar, para o mesmo elemento de resolução de imagem, dois parâmetros distintos. Vamos assim

avaliar simultaneamente a permeabilidade, com a ventilação, perfusão ou com a imagem da chegada do <sup>133</sup>Xe ao pulmão após a inspiração do bólus daquele gás.

A Figura 10 mostra à esquerda, entre as duas imagens, a escala de cores utilizada. Esta tem diferente significado consoante a imagem considerada. Sobre a escala de cores, encontra-se a imagem funcional de permeabilidade ao <sup>133</sup>Xe. Para esta imagem, a escala de 32 cores, é crescente dos azuis para o branco, estando normalizada em relação ao período de desaparecimento do <sup>133</sup>Xe. Para esta imagem, a escala de 32 cores, é crescente dos azuis para o branco, estando normalizada em relação ao período de desaparecimento do <sup>133</sup>Xe obtido no grupo de normais, que foi de 39,9 ± 9,5 segundos, tendo sido atribuído à cor 24 o valor de 28 seg. Deste modo quanto maior o período de desaparecimento mais clara é a imagem dos tempos de transferência do <sup>133</sup>Xe.

A imagem de permeabilidade ao <sup>133</sup>Xe obtida neste indivíduo que apresenta, na globalidade dos campos pulmonares, tempos médios de desaparecimento do <sup>133</sup>Xe de 41,8 seg., aparece toda a gama alta das cores da escala.

Sob a escala de cores encontra-se a imagem funcional de ventilação, representada usando os valores do tempo médio de "washout". Para a geração desta imagem, a escala de 32 cores foi normalizada de modo a que os azuis traduzam a distribuição dos valores obtidos num grupo de 32 indivíduos, sem qualquer patologia do foro pneumológico, presente ou passada, e que voluntariamente se prestaram a realizar o exame. Assim, o conjunto dos azuis corresponde aos tempos de "washout" normais, representando o último azul a média dos valores máximos obtidos para o tempo de "washout", que neste grupo é de 80 seg.. A cor branca representa valores iguais ou superiores a 400 segundos. Cada uma das cores, entre os limites referidos, corresponde a intervalos de 12,8 segundos. A imagem paramétrica dos tempos médios de "washout" do indivíduo em estudo aparece toda em azul, ou seja, a existência de tempos de "washout" iguais ou inferiores a 80 seg. em toda a área pulmonar, traduzindo uma ventilação normal. No quadrado



**Fig. 10** – Resultado da aplicação do método para estudar a permeabilidade pulmonar ao  $^{133}\text{Xe}$  a um indivíduo normal. À esquerda, em cima encontra-se a imagem de permeabilidade e em baixo a imagem de ventilação. No lado direito, vemos um histograma de 4 parâmetros que relaciona permeabilidade com a ventilação. A altura dos prismas codifica a permeabilidade e a cor a ventilação.

grande à direita, mostra-se o histograma de 4 parâmetros, que representa uma vista perspectiva a partir das bases, rodado de  $45^\circ$  para a direita. Podemos ver que a altura dos prismas é regularmente elevada, apresentando-se todos em azul.

A Fig. 11 representa o mesmo estudo, mas em baixo à esquerda mostra-se agora a imagem funcional de perfusão obtida após injeção de 4 mCi de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA, da própria imagem, representado a cor branca a máxima actividade. No histograma de 4 parâmetros mostrado no quadrado grande à direita, e que representa uma vista perspectiva dos vértices, rodados de  $45^\circ$  para a direita, podemos apreciar que aos elementos de resolução com melhor perfusão, correspondem prismas rectos com altura mais baixa. Isto significa que, nos locais onde chega mais sangue, o tempo de transferência de  $^{133}\text{Xe}$  é mais curto. A escala de cores encontra-se aqui normalizada para o valor máximo.

Dado que é importante saber a quantidade de  $^{133}\text{Xe}$  que chega aos locais de transferência, podem gerar-se histogramas de 4 parâmetros, onde a altura dos prismas representa a actividade local de gás detectada

nos campos pulmonares, e a cor dos mesmos os tempos de transferência. É o que se representa na Fig. 12 que mostra uma vista perspectiva a partir dos vértices, rodada de  $45^\circ$  para a direita.

Nela podemos observar que apesar de aos vértices chegar menor quantidade e  $^{133}\text{Xe}$  que às bases (a altura dos prismas aumenta dos vértices para as bases) não há inhomogeneidade dos tempos de transferência (a cor dos prismas é toda na gama alta das cores da escala de cores).

Este indivíduo foi também submetido a estudo da permeabilidade epitelial pulmonar aos aerossóis de ácido dietileno triaminopentacético marcado com  $^{99m}\text{Tc}$ . Após a inalação dos aerossóis foram calculados os períodos de desaparecimento dos aerossóis inalados, a nível de cada elemento de resolução de imagem, gerando-se uma imagem paramétrica de permeabilidade epitelial pulmonar, a qual se encontra representada na Fig. 13.

A escala de cores mostrada inferiormente, é crescente dos azuis para os amarelos. Apresenta 64

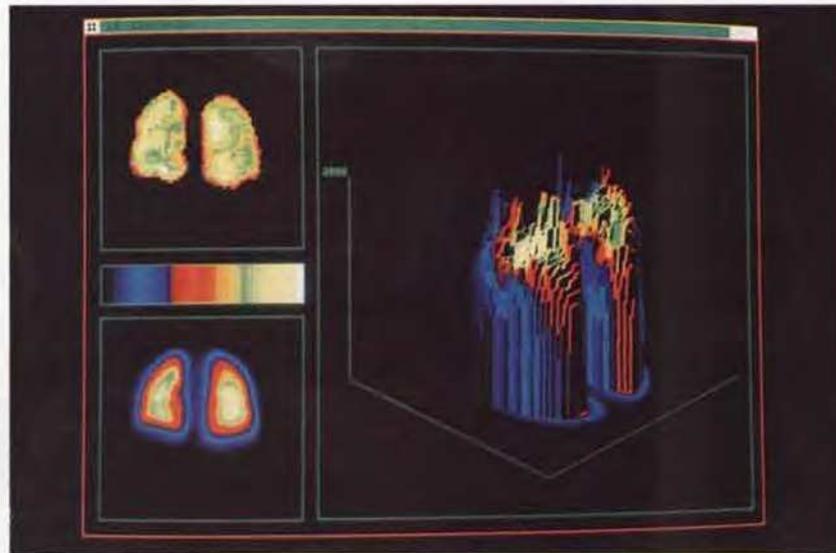


Fig. 11 – Resultado da aplicação do método a um indivíduo normal, relacionando a permeabilidade (em cima à esquerda) com a perfusão (em baixo à esquerda). À direita está o histograma de 4 parâmetros que relaciona estas duas funções.

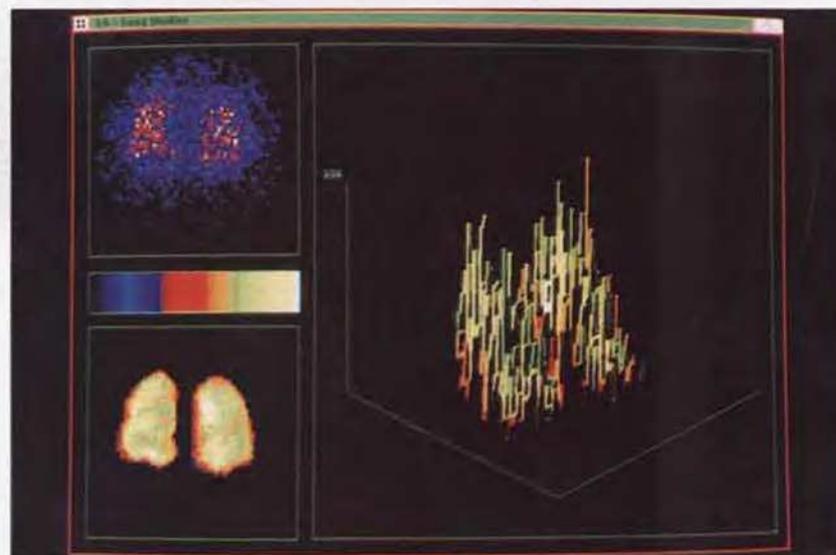


Fig. 12 – Resultado da aplicação do método a um indivíduo normal, relacionando a actividade de  $^{133}\text{Xe}$  inalada (em cima à esquerda) com a permeabilidade (em baixo à esquerda). À direita está o histograma de 4 parâmetros que relaciona estas duas funções.

níveis de cor e está normalizada em relação ao período de desaparecimento dos aerossóis de  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA obtido no grupo de normais que é de  $78,1 \pm 13,5$  minutos. Assim, ao valor de 80 minutos fez-se corresponder a cor 48 (75% das cores da escala). Períodos

acima de 80 minutos aparecem codificados com as cores para além daquela e inversamente para os valores inferiores. O programa desenvolvido permite visualizar as áreas pulmonares que têm períodos mais longos ou mais curtos que os considerados normais.

A imagem funcional de permeabilidade obtida neste indivíduo (Fig. 13) aparece praticamente toda com cores do extremo superior da escala, traduzindo períodos de desaparecimento dos aerossóis superiores ou iguais a 80 min, excepto em pequenas áreas nas porções mais basais dos terços inferiores e numa pequena área que se projecta na região mediana do terço médio do pulmão esquerdo, onde as cores correspondem a períodos ligeiramente mais baixos.

diminuição moderada da ventilação em ambos os campos pulmonares, com valores médios de tempos de "washout" de 96,9 segundos, mas atingindo nas bases valores de 114,2 seg. à esquerda e 94,7 seg. à direita.

O histograma de 4 parâmetros no quadrado grande à direita, representa uma vista perspectiva das bases com rotação de 45° para a direita, mostra que nos locais onde a ventilação se encontra mais diminuída



Fig. 13 – Imagem funcional de permeabilidade, obtida após a inalação de aerossóis de  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA, e determinação do período de desaparecimento a nível de cada elemento de resolução de imagem, num indivíduo normal.

## 6. Apresentação de 4 casos patológicos

### CASO N.º 1

A Figura 14 mostra o resultado da aplicação do método a um indivíduo de sexo masculino, de 78 anos de idade, ex-fumador, portador de sarcoidose.

Em cima à esquerda encontra-se a imagem de permeabilidade alvéolo-capilar ao  $^{133}\text{Xe}$ . O tempo médio de desaparecimento deste gás foi de 24,6 segundos, mas nas bases estes tempos atingem valores de 20,5 seg (à esquerda) e de 19,9 seg (à direita).

Em baixo à esquerda, encontra-se a imagem de tempos médios de "washout", a qual revela uma

(cores mais afastadas dos azuis), os prismas atingem alturas mais baixas.

A Fig. 15 refere-se ao mesmo doente, substituindo a imagem de ventilação pela imagem de perfusão obtida após injeção de 148 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA. A imagem de perfusão mostra que a metade inferior direita e o andar superior esquerdo têm perfusão quase normal, contrariamente ao que acontece nas restantes áreas pulmonares, onde se encontra mais comprometida. No histograma de 4 parâmetros apresentado ao lado vemos que nos locais onde a perfusão é melhor a altura dos prismas é mais baixa.

A Fig. 16 mostra agora, em cima à esquerda, a imagem de chegada do  $^{133}\text{Xe}$  ao pulmão, após a

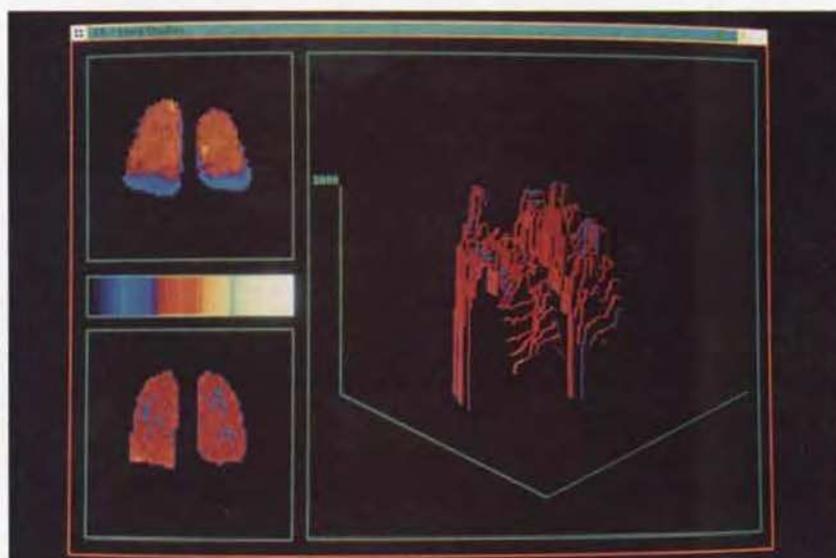


Fig. 14 – Resultado da aplicação do método para estudar a permeabilidade pulmonar ao  $^{133}\text{Xe}$  a um indivíduo portador de sarcoidose. À esquerda, em cima encontra-se a imagem de permeabilidade e em baixo a imagem de ventilação. No lado direito, vemos um histograma de 4 parâmetros que relaciona permeabilidade com a ventilação. A altura dos prismas codifica a permeabilidade e a cor a ventilação.

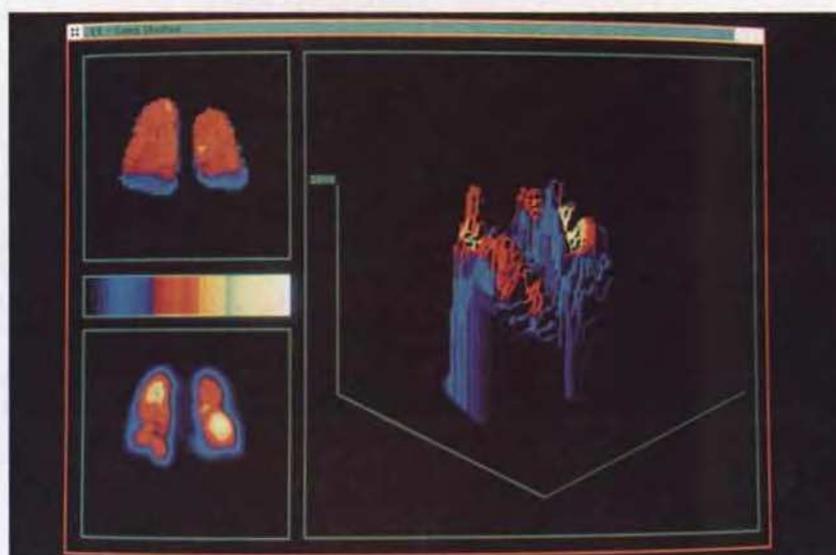


Fig. 15 – Resultado da aplicação do método a um indivíduo com sarcoidose, relacionando a permeabilidade (em cima à esquerda) com a perfusão (em baixo à esquerda). À direita está o histograma de 4 parâmetros que relaciona estas duas funções.

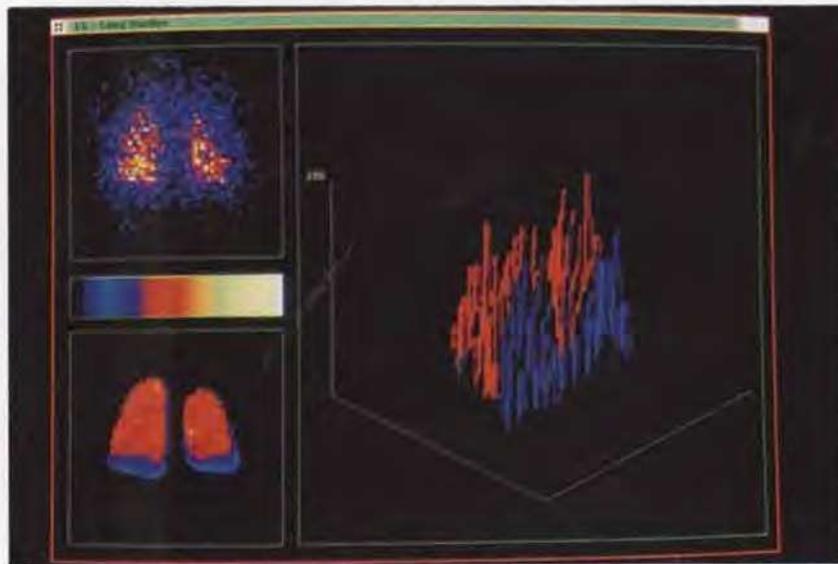


Fig. 16 – Resultado da aplicação do método a um indivíduo com sarcoidose, relacionando a actividade de  $^{133}\text{Xe}$  inalada (em cima à esquerda) com a permeabilidade (em baixo à esquerda). À direita está o histograma de 4 parâmetros, em vista perspectiva da base, rodado de  $45^\circ$  para a direita e que relaciona estas duas funções.

inalação do gás num bólus de 740 MBq de actividade esta imagem revela uma distribuição homogénea do gás inalado em ambos os campos pulmonares. Em baixo à esquerda, temos agora a imagem da permeabilidade ao  $^{133}\text{Xe}$ .

O histograma de 4 parâmetros apresentado no quadrado grande à direita, é uma vista perspectiva dos vértices rodada de  $45^\circ$  para a direita. Nela podemos apreciar que a altura dos prismas nos vértices é bastante reduzida o que significa que a quantidade de  $^{133}\text{Xe}$  que aí chega é pequena quando a comparamos com o que atinge as bases. Estas diferenças podem ser melhor apreciadas na Fig. 7 onde o histograma representa uma vista perspectiva dos vértices.

Nestas duas últimas figuras podemos ver que aos tempos de transferência mais pequenos (a azul na imagem de permeabilidade) correspondem prismas com maiores alturas.

O resultado do estudo da permeabilidade epitelial com aerossóis finos de  $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$  é mostrado na Fig. 18. A imagem funcional de permeabilidade apresenta-se com predomínio de cor vermelha atingindo mesmo os azuis no terço superior do pulmão

esquerdo (onde são atingidos valores e 27,2 min) e nas periferias dos terços inferiores dos dois pulmões. De notar que no terço médio do pulmão esquerdo existe uma pequena área que tem permeabilidade próxima do normal.

#### CASO N.º 2

As Figuras 19-22 referem-se a um caso de fibrose pulmonar idiopática (FPI) que atingiu um doente do sexo masculino de 65 anos de idade, ex-fumador.

Em cima à esquerda da Fig. 19 encontra-se a imagem de permeabilidade ao  $^{133}\text{Xe}$ . Apesar dos tempos médios de desaparecimento deste gás para ambos os campos pulmonares ser de 22,3 seg, a imagem funcional revela uma grande dispersão desses valores, sendo nitidas pequenas áreas onde os tempos se aproximam dos encontrados nos indivíduos normais (áreas a amarelo) simultaneamente com outras onde esses valores são muito reduzidos (áreas a azul).

Em baixo à esquerda encontra-se a imagem de tempos médios de "washout" a qual revela que a

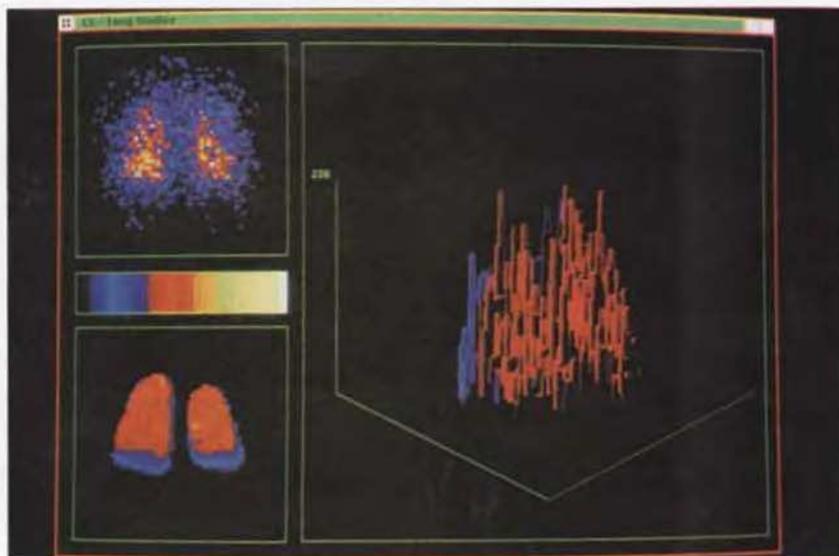


Fig. 17 – Resultado da aplicação do método a um indivíduo com sarcoidose, relacionando a actividade de  $^{133}\text{Xe}$  inalada (em cima à esquerda) com a permeabilidade (em baixo à esquerda). À direita está o histograma de 4 parâmetros, em vista perspectiva do vértice, rodado de  $45^\circ$  para a direita e que relaciona estas duas funções.



Fig. 18 – Imagem funcional de permeabilidade, obtida após a inalação de aerossóis de  $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ , e determinação do período de desaparecimento a nível de cada elemento de resolução de imagem, num indivíduo portador de sarcoidose.

maior parte dos campos pulmonares têm ventilação normal, com excepção de algumas porções que atingem a cor vermelha a que correspondem tempos

de "washout" que variam entre os 90 e os 110 segundos.

O histograma de 4 parâmetros à direita, é uma

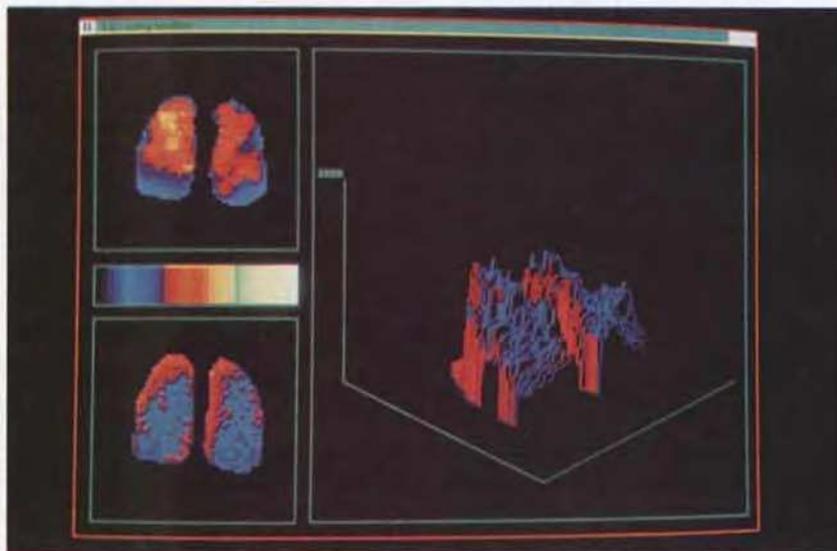


Fig. 19 – Resultado da aplicação do método para estudar a permeabilidade pulmonar ao  $^{133}\text{Xe}$  a um indivíduo portador de fibrose pulmonar idiopática. À esquerda, em cima encontra-se a imagem de permeabilidade e em baixo a imagem de ventilação. No lado direito, vemos um histograma de 4 parâmetros que relaciona permeabilidade com a ventilação. A altura dos prismas codifica a permeabilidade e a cor a ventilação.

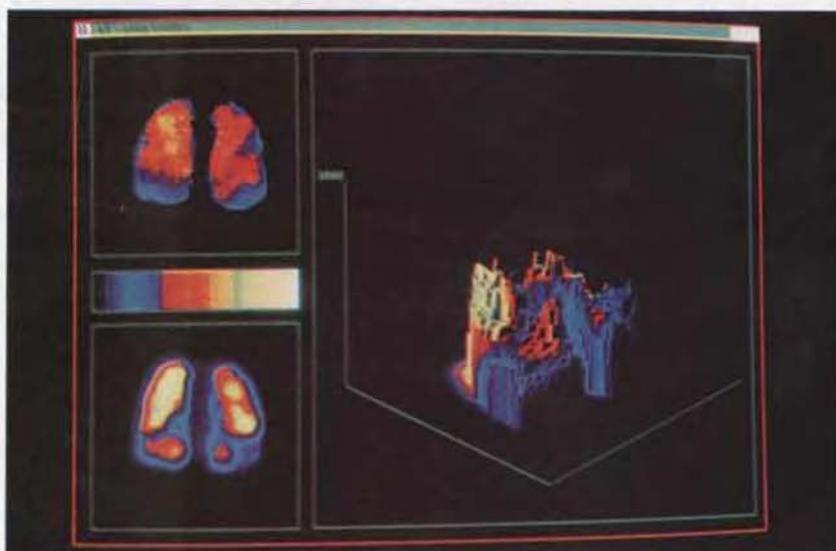


Fig. 20 – Resultado da aplicação do método a um indivíduo com fibrose pulmonar idiopática, relacionando a permeabilidade (em cima à esquerda) com a perfusão (em baixo à esquerda). À direita está o histograma de 4 parâmetros que relaciona estas duas funções.

vista perspectiva das bases e mostra que nas áreas onde a ventilação é normal as alturas dos prismas são mais baixas, o que significa que tempos de transferên-

cia do  $^{133}\text{Xe}$  mais curtos.

A Fig. 20 refere-se ao mesmo doente, mas em baixo à esquerda encontra-se agora a imagem de

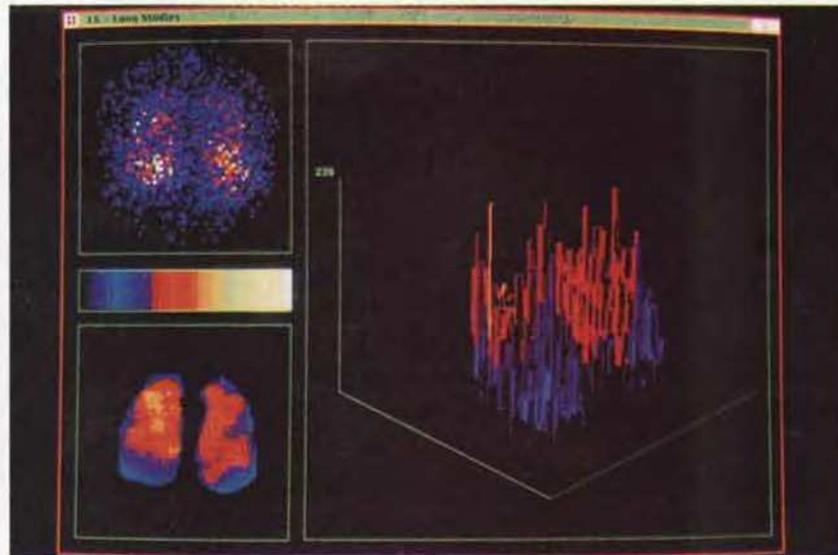


Fig. 21 – Resultado da aplicação do método a um indivíduo com fibrose pulmonar idiopática, relacionando a actividade de  $^{133}\text{Xe}$  inalada (em cima à esquerda) com a permeabilidade (em baixo à esquerda). À direita está o histograma de 4 parâmetros, em vista perspectiva da base, rodado de  $45^\circ$  para a direita e que relaciona estas duas funções.

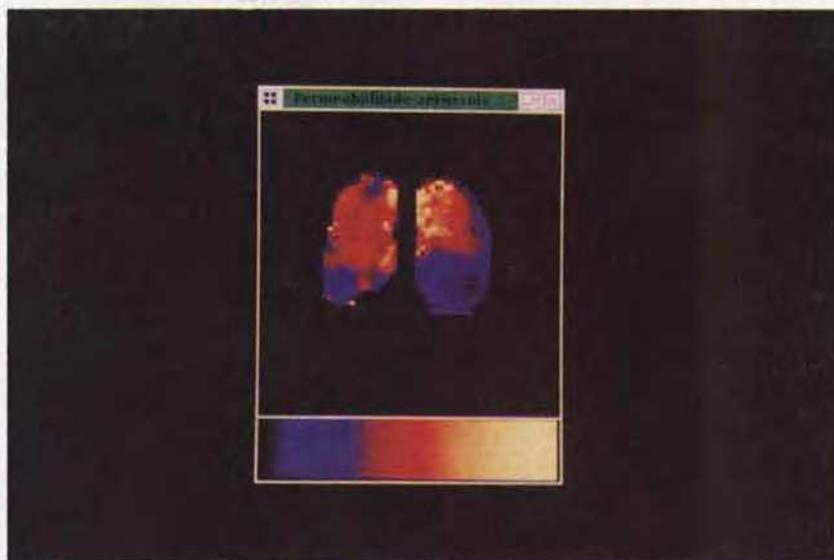


Fig. 22 – Imagem funcional de permeabilidade, obtida após a inalação de aerossóis de  $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ , e determinação do período de desaparecimento a nível de cada elemento de resolução de imagem, num indivíduo portador de fibrose pulmonar idiopática.

perfução. Esta revela que o pulmão esquerdo apresenta nos andares médio e superior perfusão que se aproxima da normalidade. No terço inferior do

pulmão esquerdo e a totalidade do pulmão direito, mostram alterações acentuadas da perfusão, com exclusão de uma pequena área na porção externa do

terço inferior direito. O histograma de 4 parâmetros, mostra que os locais onde a perfusão se encontra alterada as alturas dos prismas são mais baixas.

A Fig. 21 mostra em cima à esquerda a imagem de chegada do  $^{133}\text{Xe}$  aos campos pulmonares após a inalação do bólus. Esta imagem revela uma chegada a ambos os campos pulmonares com predomínio nas bases. Em baixo à esquerda encontra-se a imagem de permeabilidade ao  $^{133}\text{Xe}$ . O histograma de 4 parâmetros apresentado à direita da figura, é uma vista perspectiva das bases, e mostra que aos maiores tempos de transferência correspondem alturas maiores, isto é, os tempos de transferência mais longos encontram-se nos locais onde chega mais  $^{133}\text{Xe}$ .

Este doente realizou igualmente o estudo da permeabilidade epitelial pulmonar com aerossóis finos de  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA. A imagem funcional de permeabilidade (Fig. 22) mostra períodos efectivos que diminuem dos vértices para as bases, atingindo valores normais nas áreas que se apresentam em amarelo. O aumento da permeabilidade epitelial encontra-se acentuadamente aumentada nos terços inferiores, sobretudo à direita, onde é predominante a cor azul.

### CASO N.º 3

Os resultados obtidos após aplicação do método proposto a um indivíduo do sexo masculino de 60 anos de idade, não fumador, portador de silicose, são apresentados nas Figuras 23 a 25.

A Fig. 23 mostra em cima à esquerda a imagem de transferência do  $^{133}\text{Xe}$ . Esta encontra-se praticamente toda em azul, com excepção de duas pequenas áreas, uma em cada base, e outra no terço superior o pulmão esquerdo, que se apresentam com cores do início da gama dos vermelhos. A estas cores correspondem períodos efectivos que variam entre os 11 e os 13 segundos. Em baixo à esquerda encontra-se a imagem dos tempos médios de "washout" que traduz ventilação moderada e homoganeamente diminuída em ambos os campos pulmonares. No quadrado grande à direita, vemos que aos prismas com maiores alturas correspondem piores ventilações.

A Fig. 24 refere-se ao mesmo doente, mas em baixo à esquerda encontra-se a imagem de perfusão, a qual se apresenta praticamente normal no pulmão direito enquanto que no pulmão esquerdo esta se

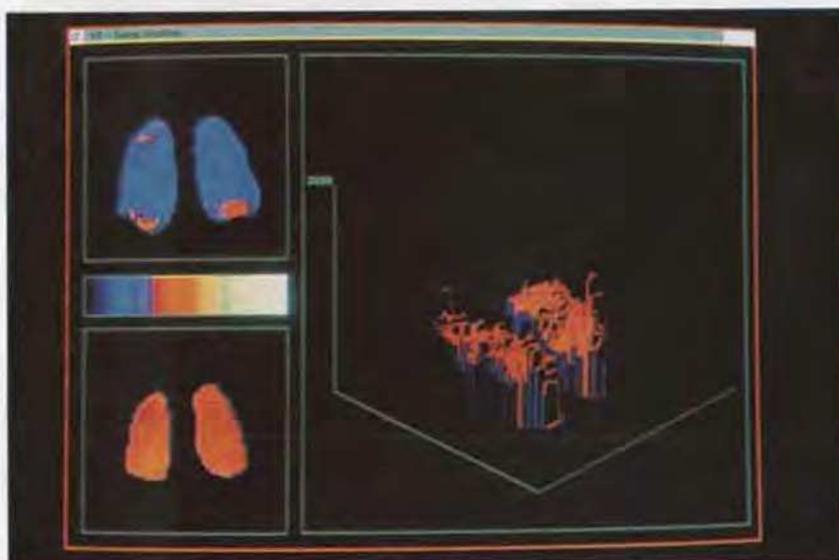


Fig. 23 – Resultado da aplicação do método para estudar a permeabilidade pulmonar ao  $^{133}\text{Xe}$  a um indivíduo portador de silicose. À esquerda, em cima encontra-se a imagem de permeabilidade e em baixo a imagem de ventilação. No lado direito, vemos um histograma de 4 parâmetros que relaciona permeabilidade com a ventilação. A altura dos prismas codifica a permeabilidade e a cor a ventilação.

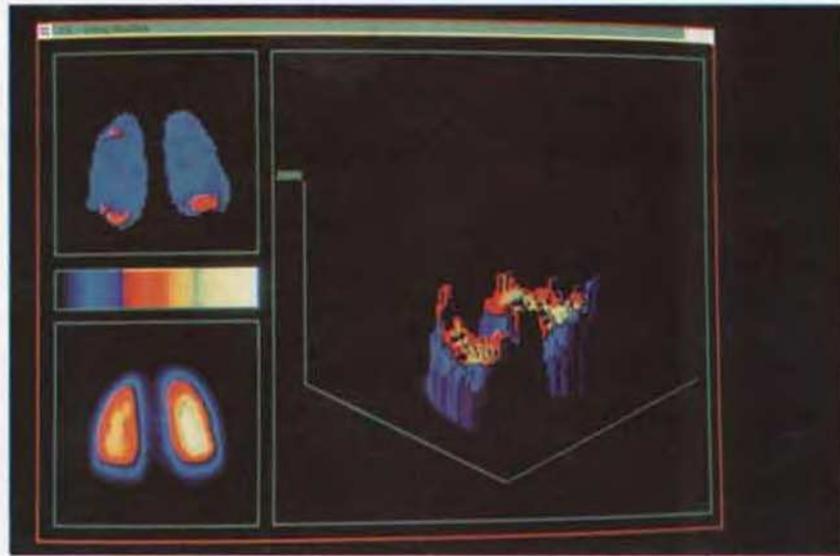


Fig. 24 – Resultado da aplicação do método a um indivíduo com silicose, relacionando a permeabilidade (em cima à esquerda) com a perfusão (em baixo à esquerda). À direita está o histograma de 4 parâmetros que relaciona estas duas funções.

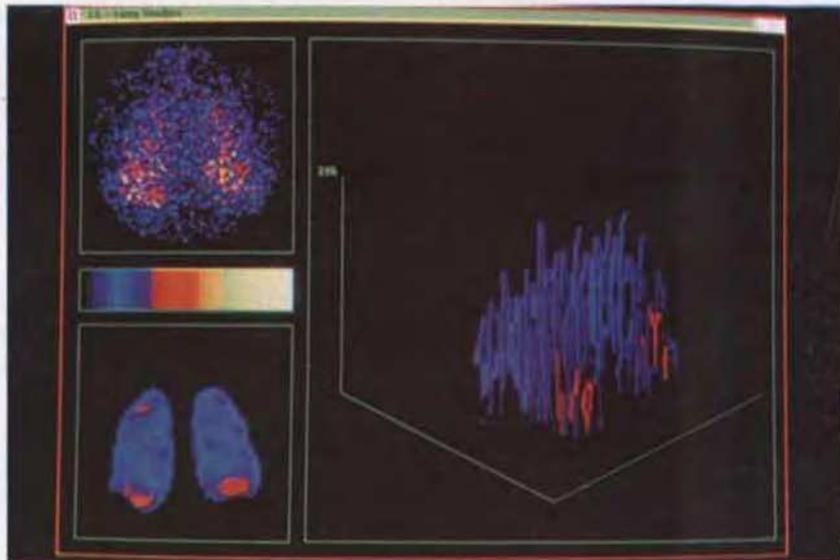


Fig. 25 – Resultado da aplicação do método a um indivíduo com silicose, relacionando a actividade de  $^{133}\text{Xe}$  inalada (em cima à esquerda) com a permeabilidade (em baixo à esquerda). À direita está o histograma de 4 parâmetros, em vista perspectiva da base, rodado de  $45^\circ$  para a direita e que relaciona estas duas funções.

encontra um pouco diminuída em todo o campo pulmonar. O histograma de 4 parâmetros, mostra que às melhores perfusões correspondem prismas mais curtos, isto é, tempos de transferência mais baixos.

A Fig. 25 mostra em cima à esquerda a imagem de chegada aos campos pulmonares do bólus de  $^{133}\text{Xe}$  inalado, onde podemos apreciar uma homogênea distribuição do gás, sem áreas de exclusão. Em baixo

à esquerda encontra-se a imagem de permeabilidade ao  $^{133}\text{Xe}$ . À direita no quadrado grande, encontra-se o histograma de 4 parâmetros, com vista das bases, rodado de  $45^\circ$  para a direita. Nele podemos observar que os elementos de resolução com tempos mais longos de transferência do  $^{133}\text{Xe}$  (em vermelho) apresentam os prismas mais baixos, ou seja, chega menor quantidade de  $^{133}\text{Xe}$ .

#### CASO N.º 11

Apresentamos em seguida o resultado do estudo com o método proposto num doente do sexo feminino, de 25 anos de idade, não fumadora, portadora de uma conectivite.

A Fig. 26 mostra em cima à esquerda a imagem de permeabilidade ao  $^{133}\text{Xe}$ . Esta encontra-se toda em azul, em ambos os campos pulmonares, a que correspondem tempos de transferência da ordem dos 12 segundos. Em baixo à esquerda encontra-se a imagem dos tempos médios de "washout" ao  $^{133}\text{Xe}$  a qual se

apresenta praticamente toda em azul o que corresponde a uma ventilação normal. À direita, o histograma de 4 parâmetros, mostra que as alturas dos prismas são praticamente todas iguais, em ambos os campos pulmonares, o que traduz uma homogénea transferência do gás.

A Fig. 27 refere-se ao mesmo doente, mas em baixo à esquerda encontra-se agora a imagem de perfusão obtida após a injeção i.v. de 148 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA, a qual apresenta alterações moderadas nos andares médios e superiores. O histograma de 4 parâmetros, mostrado à direita no quadrado grande mostra que às áreas com melhor perfusão correspondem prismas com alturas mais baixas, traduzindo tempos de transferência do  $^{133}\text{Xe}$  mais rápidos.

Na Fig. 28 mostra-se em cima à esquerda a imagem de chegada do  $^{133}\text{Xe}$  aos campos pulmonares após a inalação do bólus de gás, o qual se distribui homogeneamente em ambos os campos pulmonares. Em baixo à esquerda encontra-se a imagem de permeabilidade ao  $^{133}\text{Xe}$ . À direita no quadrado grande encontra-se o histograma de 4 parâmetros, no qual

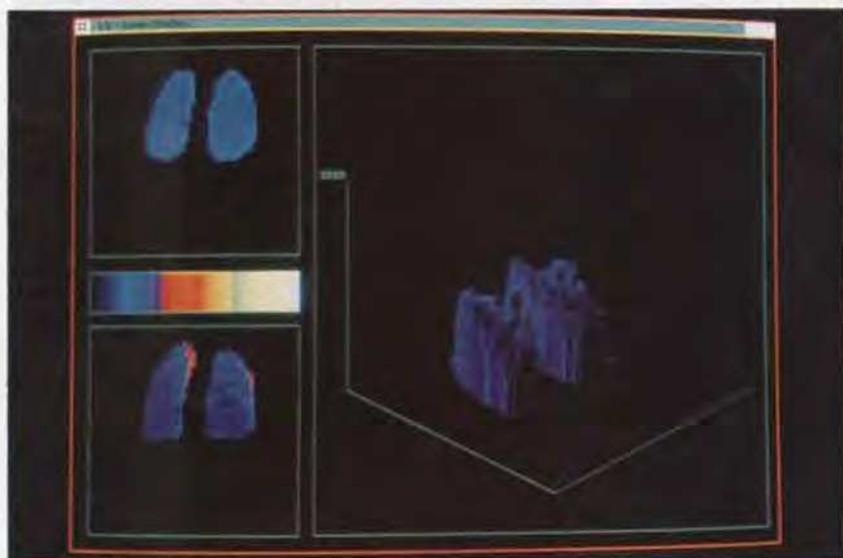


Fig. 26 – Resultado da aplicação do método para estudar a permeabilidade pulmonar ao  $^{133}\text{Xe}$  a um indivíduo portador de conectivite. À esquerda, em cima encontra-se a imagem de permeabilidade e em baixo a imagem de ventilação. No lado direito, vemos um histograma de 4 parâmetros que relaciona permeabilidade com a ventilação. A altura dos prismas codifica a permeabilidade e a cor a ventilação.

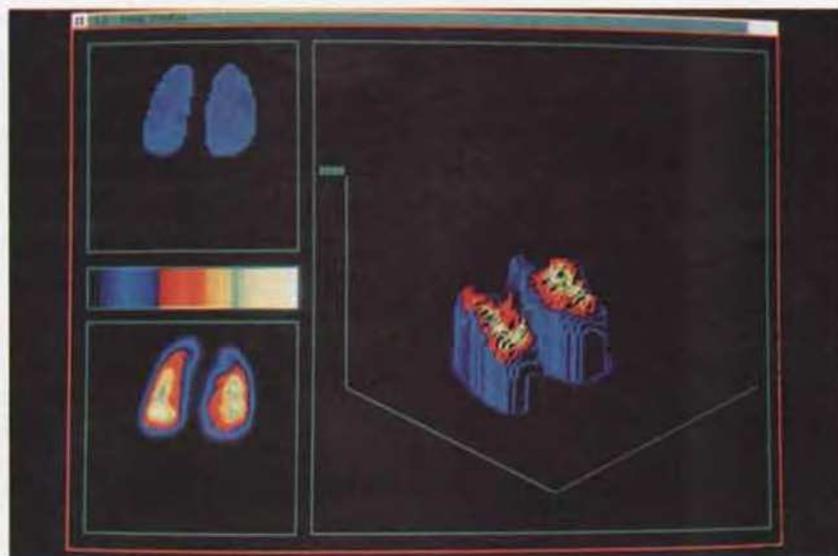


Fig. 27 – Resultado da aplicação do método a um indivíduo com uma conectivite, relacionando a permeabilidade (em cima à esquerda) com a perfusão (em baixo à esquerda). À direita está o histograma de 4 parâmetros que relaciona estas duas funções.

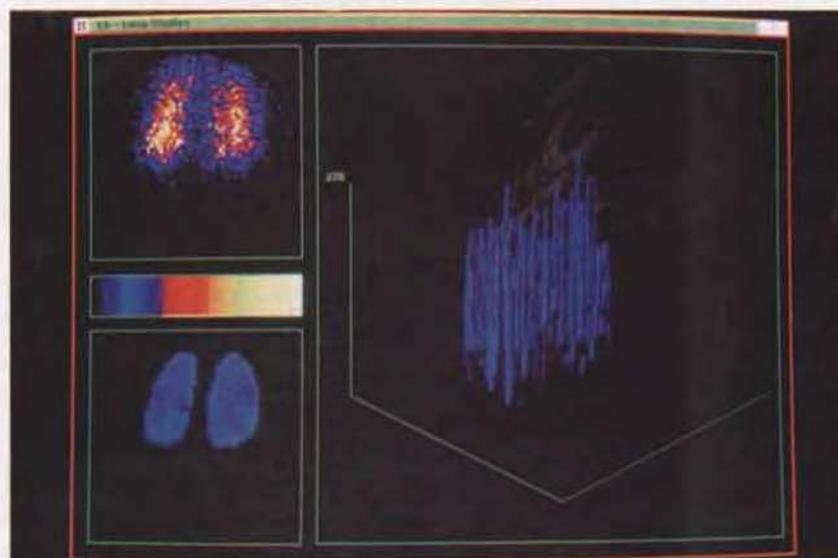


Fig. 28 – Resultado da aplicação do método a um indivíduo com conectivite, relacionando a actividade de  $^{133}\text{Xe}$  inalada (em cima à esquerda) com a permeabilidade (em baixo à esquerda). À direita está o histograma de 4 parâmetros, em vista perspectiva da base, rodado de  $45^\circ$  para a direita e que relaciona estas duas funções.

podemos observar que os prismas apresentam alturas praticamente todas iguais, todos em azul, isto é, com tempos de transferência semelhantes em ambos os campos pulmonares.

#### IV – DISCUSSÃO

Em condições normais, a superfície alveolar constitui o sector fundamental da transferência de

gases, contribuindo, igualmente, para a manutenção anatómica do pulmão.

Esta superfície é essencialmente constituída pelos pneumócitos tipo I (90%), exclusivamente funcionais e dispostos num delgado filme celular apto para trocas gasosas. Já os pneumócitos tipo II, para além de desempenharem um importante papel na manutenção anatómica das estruturas pulmonares e na elaboração do filme tensioactivo que reveste os alvéolos, assumem particular relevo nos fenómenos de permeabilidade celular e na actividade de reparação epitelial, assegurando a substituição dos pneumócitos tipo I, já que estes não têm capacidade de replicação.

As células endoteliais que revestem internamente os capilares alveolares do pulmão normal dispõem-se segundo uma superfície contínua que atapeta a membrana basal. Nas regiões distais ao núcleo celular o citoplasma apresenta-se muito atenuado, por forma a que as superfícies basais quase se tocam e as junções são esparsas, ao contrário do que se observa nas "tight junctions" epiteliais, originando uma superfície contínua, sem fenestrações evidentes.

Por outro lado, o interstício pulmonar é caracterizado pela heterogeneidade da composição e da distribuição dos seus elementos, nomeadamente do colagénico, com predomínio do seu tipo I.

As fibroses intersticiais pulmonares agrupam um conjunto diversificado de afecções inflamatórias que atingem os compartimentos intersticial e alveolar deste órgão, constituindo lesões parenquimatosas que se caracterizam pela substituição da normal arquitectura pulmonar por tecido conjuntivo.

Aceitando-se que a alveolite constitui o mecanismo fundamental da agressão do pulmão profundo, quaisquer que sejam as populações celulares efectoras dominantes com reconhecidas responsabilidades no seu comportamento e resultados finais (resolução ou profunda desorganização estrutural), não deve, no entanto, ser esquecido o papel desempenhado por outros elementos celulares (epiteliais, endoteliais e mesenquimatosos), os quais, ao libertarem citocinas contribuem decisivamente para o estabelecimento e manutenção do processo inflamatório. Do mesmo modo, os componentes da matriz intersticial são

susceptíveis de ampliarem os fenómenos inflamatórios face à sua capacidade quimioattractiva.

Será que estas alterações podem explicar os resultados obtidos com o estudo da permeabilidade pulmonar ao  $^{133}\text{Xe}$  representados por uma significativa diminuição do tempo de transferência deste gás após a sua inalação? Com efeito, a circunstância de os tempos de desaparecimento do  $^{133}\text{Xe}$  se terem calculado a volume pulmonar constante e durante a apneia inspiratória inicial aponta para uma travessia mais rápida do pulmão profundo nas situações patológicas estudadas em relação aos indivíduos normais. Para além disso, as características físicas do seu transporte, independente de ligações químicas, nomeadamente à hemoglobina, poderão encontrar igualmente nos processos inflamatórios alvéolo-intersticiais, as condições que determinam o seu mais rápido desaparecimento destas zonas pulmonares.

E, de facto, nos quadros patológicos que integravam o conjunto de doentes estudados, foi possível detectar, sem qualquer excepção, a ocorrência destas perturbações do pulmão profundo, sendo até possível que as variações dos tempos de desaparecimento do  $^{133}\text{Xe}$  em função das etiologias encontrassem explicação no tipo de alveolite e do respectivo mecanismo patogénico subjacente. Mas para além da alveolite, também a profunda desorganização da normal arquitectura destas áreas pulmonares, a qual ocorre nas situações de fibrose que se instala através destes processos inflamatórios, poderá originar mecanismos que permitam uma passagem mais rápida deste gás e assim contribuir para uma maior diminuição dos tempos médios de desaparecimento.

Estes comentários encontrar-se-iam de acordo com os fenómenos que ocorrem na entidade clínica que tem servido de modelo aos estudos patogénicos e fisiopatológicos deste tipo de patologia — fibrose pulmonar idiopática (FPI). Na verdade, a alveolite crónica, na qual predominam como elementos celulares os macrófagos alveolares e os neutrófilos, e em menor quantidade, linfócitos, eosinófilos, basófilos e mastócitos, precede as alterações arquitecturais do parênquima pulmonar, com progressiva desorganização das unidades alvéolo-capilares. Estas perturba-

ções iniciam-se geralmente nas unidades alveolares, embora as pequenas vias aéreas possam estar igualmente envolvidas. Na FPI as lesões do epitélio alveolar incluem a dilatação do citoplasma, a degenerescência e a necrose, com perda de pneumócitos tipo I e eventual reepitelização pelos pneumócitos tipo II. Entretanto, se a lesão alcançar a zona proximal dos ácidos e dos bronquíolos terminais a renovação epitelial inclui as células bronquiais epiteliais, com células cuboides, células de Clara e, ocasionalmente, células ciliadas (Crystal, 1991; Schwarz and King, 1993).

O endotélio lesado apresenta fenestrações, as quais constituem uma importante alteração morfológica em relação ao pulmão normal. Nesta entidade clínica, as membranas basais encontram-se espessadas e fragmentadas em muitos locais ou completamente destruídas, podendo em algumas áreas estarem intactas, mas com alterações dos respectivos revestimentos celulares. As lesões da barreira epitelial alveolar proporcionam uma transudação de plasma e a constituição de um exsudato intra-alveolar rico em fibrina, factores de crescimento e citocinas libertadas pelas células inflamatórias e pelas plaquetas.

Neste contexto ocorre, igualmente, a proliferação de fibroblastos, os quais podem atingir o exsudato intra-alveolar através dos espaços existentes na membrana basal alveolar degradada, invadindo, assim, o espaço aéreo. Todo este processo culmina o colapso alveolar, onde, os remanescentes das membranas basais e as paredes alveolares desnudadas se acumulam. E a análise ultraestrutural destas zonas alteradas revela ainda que as fibras de colagénio, para além de se encontrarem numericamente aumentadas, se apresentam enroladas e desorganizadas. Por isso, na FPI existe mais colagénio tipo I do que pulmão normal, embora, para alguns autores o depósito do colagénio tipo III constitua um indicador de actividade do processo intersticial (Robalo Cordeiro, 1988).

Ora, este tipo de alterações, que em maior ou menor grau ocorre nas fibroses pulmonares intersticiais difusas representadas, neste estudo, pelo conjunto de doentes analisados, poderá constituir um dos mecanismos que suporte a explicação para um mais rápido

desaparecimento do  $^{133}\text{Xe}$  inalado, em relação aos indivíduos normais.

Com efeito, se para além das alterações estruturais das barreiras epitelial e endotelial que permitem o trânsito a moléculas de maiores dimensões, as quais em condições normais não atravessam tão rapidamente esta barreira, considerarmos que as perturbações detectadas na perfusão da rede capilar não impedem a irrigação desta área, como se pode reconhecer nos casos patológicos observados, podemos aceitar um mais rápido desaparecimento do  $^{133}\text{Xe}$  que atingia estas regiões face ao seu maior coeficiente de solubilidade ( $6,2 \times 10^3$ ). Talvez este facto contribua, para além do acréscimo do trabalho ventilatório que estes doentes habitualmente apresentam nesta fase evolutiva, para a instalação de um quadro gasométrico arterial caracterizado por hipoxémia e hipocapnia, na medida em que o coeficiente de solubilidade do  $\text{CO}_2$  ( $4,8 \times 10^4$ ) é, também, substancialmente superior ao do oxigénio.

As diferenças detectadas entre as diversas etiologias que integram o Grupo Patológico (Quadro X) poderão depender do tipo de alveolite que as caracterizava e, particularmente, do tipo de células efectoras presentes responsáveis pelos mecanismos patogénicos e que determinaram o tipo e o grau das lesões desencadeadas. Assim, as alveolites ricas em neutrófilos, seguidas pelos macrófagos e eosinófilos, são as mais agressoras, na medida em que na fibrose, as lesões mais acentuadas decorrem da actuação dos oxidantes e das proteases sintetizadas, em maior quantidade, por estes elementos celulares. Neste contexto, os linfócitos seriam as células com menor potencial lesional. Nestas circunstâncias, não admiraria que as conectivites correspondesse a mais acentuada perturbação do tempo de desaparecimento do  $^{133}\text{Xe}$ , face à importância que nelas assumem as células neutrofílicas e as lesões do endotélio capilar e que, no pólo oposto, os menores desvios dos tempos médios de desaparecimento deste gás se encontrassem adstrictos às situações de sarcoidose, as quais cursam com alveolite habitualmente ricas em linfócitos (Quadro X).

O consumo tabágico, susceptível de alterar a

QUADRO X

TRANSFERÊNCIA DO $^{133}\text{Xe}$ (seg) v.s. ETIOLOGIA DA FIBROSE	
Etiologia	Transferência $^{133}\text{Xe}$ (seg.)
Conectivite (n=4) (casos nº 5, 7, 11 e 15)	11,9 ± 5,0
Silicose (n=2) (casos nº 3 e 12)	12,6 ± 0,3
fibrose pós TP (n=2) (casos nº 4 e 13)	17,5 ± 5,7
Fibrose causa desconhecida (n=2) (casos nº 10 e 14)	18,6 ± 2,8
Fibrose pulmonar idiopática (n=2) (casos nº 2 e 6)	21,2 ± 1,6
Sarcoidose (n=3) (casos nº 1, 8 e 9)	22,6 ± 2,3

permeabilidade da barreira alvéolo-capilar, quer pelo seu potencial oxidante, quer pelo afluxo de células macrofágicas e neutrofílicas que determina, não influenciou estes resultados dado que apenas um dos doentes era fumador.

Curiosamente, a sensibilidade oferecida pelos tempos médios de desaparecimento do  $^{133}\text{Xe}$  parece ultrapassar a do estudo da permeabilidade epitelial pulmonar com aerossóis de  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA. Com efeito, enquanto que no primeiro caso os seus valores médios eram inferiores a metade dos que ocorriam nos indivíduos normais, no segundo, eles apenas se apresentavam ligeiramente abaixo do limite da normalidade. De facto, quando se comparam as populações globais dos doentes portadores de fibrose pulmonar com as populações normais, deparamos com o Quadro XI.

As diferenças entre os valores das populações normais e dos indivíduos portadores de fibrose pulmonar, são estatisticamente significativas (t de Student) nos casos do  $^{133}\text{Xe}$  e de CO ( $p < 0,0001$ ). No caso do  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA os valores não são indicativos de pertencerem a populações distintas com probabilidade significativa.

A utilização deste método, para além da óbvia vantagem que oferece ao estudo simultâneo da ventilação e da permeabilidade com uma única inalação de  $^{133}\text{Xe}$ , sugere uma frutuosa aplicação à detecção precoce de lesões iniciais e focais ainda assintomáticas e sem alterações radiológicas e da  $\text{DL}_{\text{CO}}$ , face à possibilidade de avaliação local através da imagem paramétrica de permeabilidade obtida pelo cálculo dos tempos médios de desaparecimento do  $^{133}\text{Xe}$  a nível do elemento de resolução.

QUADRO XI

	NORMAL	FIBROSE
$^{133}\text{Xe}$	36,88 ± 9,47 (12 casos)	17,03 ± 5,39 (15 casos)
CO	97,54 ± 6,91 (11 casos)	36,0 ± 18,46 (8 casos)
$^{99m}\text{Tc}$ -DTPA	78,1 ± 13,5 (8 casos)	63,16 ± 27,2 (7 casos)

## V – CONCLUSÕES

Do exposto anteriormente acreditamos poder concluir-se directamente:

1.º – O método apresentado é de fácil realização. Para a população dos casos estudados o exame foi suportado com facilidade, tendo ocorrido unicamente uma situação onde o doente não aguentou a apneia por tempo suficiente para a realização do exame.

2.º – O modelo teórico apresentado inicialmente parece verificar-se na prática, sendo as funções que traduzem o desaparecimento local do  $^{133}\text{Xe}$  pulmonar coincidentes com o previsto teoricamente.

3.º – O exame não obriga administração adicional de radioactividade para além da actividade do  $^{133}\text{Xe}$  que acreditamos ter interesse clínico e que é susceptível de ser composta com as imagens de ventilação, de perfusão e da actividade do  $^{133}\text{Xe}$  pulmonar através de histogramas de 4 parâmetros.

5.º – As imagens normais mostram homogeneidade na distribuição dos tempos de permeação em toda a área pulmonar.

6.º – As diferenças observadas entre os valores médios da permeação na população dos normais e na população dos fibróticos, mostrou uma diferença estatisticamente significativa. Esta diferença foi coadjuvada pelos valores do estudo da difusão do  $\text{CO}$

efectuada sobre as mesmas populações. O estudo feito com  $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ , não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre os resultados obtidos nos dois grupos.

7.º – As diferenças constatadas entre os resultados obtidos com o  $^{133}\text{Xe}$  e o  $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$  provam a inferioridade da informação deste método a adicionar às desvantagens já referidas relativas à irradiação adicional, dificuldade de produção homogênea entre exames dos aerossóis e utilização de um falso traçador para o movimento dos gases.

8.º – Os resultados obtidos em situações com lesão da barreira alvéolo-capilar nomeadamente nas situações de fibrose estudadas, parece poder explicar-se numa perspectiva clínica baseada em conhecimentos estabelecidos.

9.º – A experiência mostrou que o método que apresentamos é sensível na detecção de lesões precoces da barreira alvéolo-capilar.

Deste modo parece podermos concluir que o método de estudo da permeabilidade da barreira alvéolo-capilar com  $^{133}\text{Xe}$ , que nos propusemos validar, é um indicador sensível de alterações da barreira alvéolo-capilar, com informação local, emergindo como um meio complementar de diagnóstico com características únicas em Pneumologia Nuclear.

## BIBLIOGRAFIA

CRYSTAL RG, WEST JB *et al.* In: The Lung: Scientific Foundation, Raven Press, Ltd, New York.

DOLLERY CT AND WEST JB (1960) Regional uptake of radioactive oxigene, carbon monoxide and carbon dioxide in the lungs of Patients with Mitral Stenosis. *Cir Recherche* 8:765-771.

ROBALO CORDEIRO AJA (1988) Mechanisms of environmental lung injury. *Via Pneumologica* 2:81.

SCHNEEBERGER EE (1976) Ultrastructural basis for alveolar capillary permeability to proteime. In: Ciba Collection Symposium 38 (New Series) (ed) Lung Liquids. Elsevier, Amsterdam, pp 3-28.

SCHWARTZ AND KING (1991) 2nd ed. Mosby Year Book Inc. SHAPIRO J (1990) Radiation protection: A guide for scientists and physicians. 3th ed. Harvard University Press, Cambridge, USA.

TAYLOR AE AND GAARD KA JR (1970) Estimation of equivalent pore radii of pulmonary capillary and alveolar membranes. *Am J Physiol* 218 (4): 1133-1140.

TAYLOR AE, BARNARD JW, BARMAN SA AND ADKINS WK (1991) Fluid balance. In: The Lung: Scientific Foundations, Crystal RG, West JB *et al.*, Raven Press, Ltd, New York, pp 1147-1161.