

MARIO TERRA FILHO

**ESTUDO COM RADIOAEROSSOL DE
DTPA TECNÉCIO - 99m EM PACIENTES
PORTADORES DE PNEUMOPATIA POR AMIODARONA**

Tese de Doutorado apresentada à
Faculdade de Medicina da Universidade
de São Paulo. Departamento de Córdio-
Pneumologia. Pós-Graduação - Área de
Pneumologia.

W4.DB8
SP.USP
FM-2
T275e

SÃO PAULO

1989

MARIO TERRA FILHO

**ESTUDO COM RADIOAEROSSOL DE
DTPA TECNÍCIO - 99m EM PACIENTES
PORTADORES DE PNEUMOPATIA POR AMIODARONA**

ALP 111
N.º 0730406



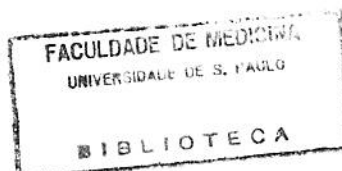
Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Cárdio-Pneumologia. Pós-Graduação - Área de Pneumologia.

Orientador:

Prof.Dr. Francisco Vargas Suso

São Paulo

1989



14. 11. 89
S. 11. 11. 89
DB 11. 11. 89

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Terra Filho, Mario

Estudo com radioaerossol de DTPA tecnécio-99m em pacientes portadores de pneumopatia por amiodarona / Mario Terra Filho. -- São Paulo, 1989.

Tese (doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Cârdio - Pneumologia.

Área de concentração: Pneumologia.

Orientador: Francisco Vargas Suso.

Unitermos: 1.AMIODARONA/efeitos adversos 2. PNEUMOPATIAS/complicações 3.DTPA 4.TECNÉCIO/ad^{mi}nistração & dosagem

USP/FM-B-15/89

WU DB 7
SP. U 30
FM 2
T 275 2

A meus pais

pela vida

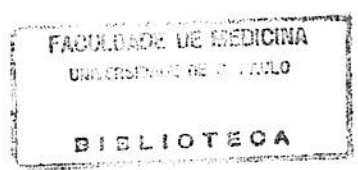
ACORDO QUANTO A...

de...

...

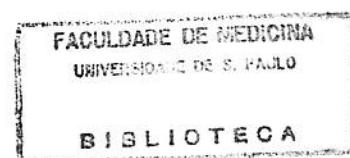
Faint, illegible text, possibly bleed-through or very light print.

A Viviane, Rodrigo e Marinho
pela razão de viver



Prof. Dr. Francisco Vargas Suso

Meu primeiro mestre,
meu orientador,
meu amigo



AGRADECIMENTOS

Prof. Dr. Fúlvio Pilleggi

Prof. Dr. Mateus Romeiro Neto

Dr. Adriano Cesar Guazzelli

Dr. Alberto Cukier

Dr. José Claudio Meneguetti

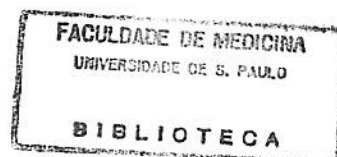
Dra. Lisete Ribeiro Teixeira

Maria de Jesus Mascarenhas

Olga Inoue

Dra. Regina Maria de Carvalho Pinto

Yaralice Miranda Cavalcante



AGRADECIMENTOS

Agda Cecilia L. Munhoz

Avivia Marise Cukier

Edemar Luiz Zanardo

Prof. Dr. Edwaldo Eduardo Camargo

Dr. José Soares Junior

Maria da Conceição Pereira Spinola

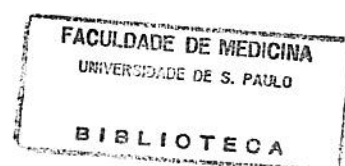
Maria do Carmo C. Barreto

Rita Helena A. Cardoso

Rubens Abe

Silvana Dupas D. Gallucci

Vincenzo Rappolo Neto



Í N D I C E

	Pag.
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. CASUÍSTICA.....	6
3. METODOLOGIA.....	9
3.1. Dinâmica da Investigação.....	10
3.2. Equipamento.....	10
3.2.1. Espirometria.....	10
3.2.2. Cintilografia.....	11
3.2.3. Recursos Computadorizados.....	12
3.3. Procedimentos Diagnósticos.....	12
3.3.1. Espirometria.....	12
3.3.2. Cintilografia.....	13
3.4. Análise Estatística.....	15
4. RESULTADOS.....	18
4.1. Características Individuais.....	19
4.2. Espirometria.....	19
4.3. Cintilografia.....	20
4.3.1. Radioatividade em contagens por imagem ..	20
4.3.2. Inalação relativa ..	21
4.3.3. Meia vida biológica ..	21
4.3.4. Taxa de " clearance " alvéolo-capilar ...	21

5. COMENTARIOS.....	23
6. RESUMO E CONCLUSSES.....	37
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	41
8. TABELAS.....	52
9. SUMMARY AND CONCLUSIONS.....	72

FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE S. PAULO
BIBLIOTECA

INTRODUÇÃO

FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE S. PAULO
BIBLIOTECA

1. INTRODUÇÃO

A amiodarona é classificada farmacologicamente como droga catiônica anfifílica por apresentar, em sua estrutura molecular, constituinte polar e não polar(057). É de grande eficácia no tratamento de arritmias, tanto ventriculares como supraventriculares(036), e é com esta finalidade que a droga tem sido amplamente utilizada em vários países, inclusive no Brasil. Seu uso, contudo, tem sido associado a efeitos adversos, como alterações hepáticas, desde elevação assintomática de enzimas até fibrose do parênquima(053,079), manifestações cardíacas, bradiarritmias sintomáticas e indução de arritmias(089), disfunção tireoidiana com hiper ou hipofunção(080), fotossensibilização(034,063), descoloração da pele(034,063), neurotoxicidade manifestada por fraqueza muscular proximal, neuropatia periférica e sintomas extrapiramidais(051,052,064), microdepósitos na córnea(096), poliartrópata(087) e depressão da medula óssea(101).

Em 1980, Rotmensch e col(085) foram os primeiros a descrever a toxicidade pulmonar por amiodarona. No Brasil, as referências iniciais são de Dantas e col em 1983(020) e de Moura e col em 1984(068).

Esta pneumopatia é induzida em aproximadamente 6% dos pacientes que se utilizam da droga(056) e supõe-se que seja parcialmente influenciada pela dose administrada(017, 053,082). A maneira pela qual esta toxicidade ocorre não está bem esclarecida, existindo pelo menos dois mecanismos se-

quenciais ou distintos envolvidos: 1) efeito tóxico direto nas células produzindo depósitos de fosfolípidos, 2) componente imunológico(002,003,004,027,053,093).

A manifestação clínica mais comum evidencia doença sub-aguda caracterizada por dispnéia, tosse seca, perda de peso. Os achados radiológicos mais frequentes são infiltrados intersticiais pulmonares bilaterais. As provas de função pulmonar caracterizam insuficiência respiratória ventilatória restritiva acompanhada de hipoxemia e redução da difusão do monóxido de carbono(006,033,056,084,092). A cintilografia pulmonar com citrato de gálio geralmente é positiva(018,021,105). O diagnóstico definitivo se fundamenta no estudo anátomo-patológico associado ao quadro clínico.

O tratamento consiste na suspensão da droga e, em certos casos, introdução de corticoesteróide(082,103).

Nos relatos iniciais, o índice de mortalidade era entre 20 e 30%(082), mais recentemente Martin e col(056) referem de 5 a 10%.

A pneumopatia parece ser, até o momento, a principal complicação associada ao uso de amiodarona. Contudo existe grande dificuldade de se estabelecer o diagnóstico diferencial entre os portadores de pneumopatia e os pacientes em uso crônico de amiodarona, pois nestes, é comum a associação com insuficiência cardíaca, o que acarreta quadro clínico e radiológico semelhantes. Por este motivo diversos testes têm sido propostos com a finalidade de diferenciar estas duas populações(018).

FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE S. PAULO

BIBLIOTECA

Na última década tem se intensificado o estudo da permeabilidade da barreira alvéolo-epitelial, através da determinação do "clearance" pulmonar do dietileno-triaminopentacetato marcado com Tecnécio 99m (DTPA Tecnécio- 99m) administrado por via inalatória. Este exame permite avaliar o aumento de velocidade da passagem de pequenos solutos pela barreira alvéolo-epitelial no edema pulmonar não cardiogênico(013), membrana hialina(043), insuficiência renal crônica(009), sarcoidose(023,042), pneumonia por *P. carinii*(044), silicose(070), asbestose(029,030), fumantes(039,059,062,066,067,071) e em outras disfunções pulmonares(016,086). A técnica é inespecífica, porém bastante sensível e pode servir para monitorização da doença e controle de tratamento(044).

Do ponto de vista funcional, a membrana alvéolo-capilar apresenta duas barreiras: alvéolo-epitelial, formada pelo epitélio alveolar, e endotelial, constituída pelo endotélio capilar. Cada uma evidencia um coeficiente de permeabilidade diferente para solutos hidrofílicos. O DTPA Tecnécio- 99m tem peso molecular de 490 daltons, é eletricamente neutro, quimicamente inerte e hidrófilo, com raio molecular de 0,6 nm(045), características que conferem a este radiofármaco permeabilidade 10 vezes menor no epitélio alveolar quando comparado ao endotélio capilar. A grande diferença na permeabilidade de solutos entre as duas partes da barreira alvéolo-capilar é explicada pela presença de "poros" com raios de 0,8 a 1,0 nm na porção epitelial e de 4,0 a 8 nm na parte endotelial(045).

As pneumopatias intersticiais pulmonares, independente do agente causal, apresentam, como denominador comum, alterações provavelmente nas junções intercelulares alveolares, que propiciam aumento de velocidade na passagem de solutos hidrofílicos como o DTPA Tecnécio-99m pela barreira alvéolo-capilar. Este fato justifica a aplicação do teste na avaliação da pneumopatia causada pela amiodarona, e nas demais doenças que acometem o interstício pulmonar.

Neste estudo, além de caracterizarmos o "clearance" do DTPA Tecnécio-99m em pacientes que fazem uso crônico de amiodarona e em portadores de pneumopatia por esta droga, procuramos avaliar a utilização deste teste no estabelecimento do diagnóstico diferencial entre estas duas populações.



CASUÍSTICA

FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE S. PAULO
BIBLIOTECA

2. CASUÍSTICA

Foram estudados 40 indivíduos divididos em 4 grupos (Tabelas I e II).

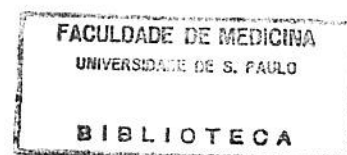
Grupo I - 10 voluntários normais, não fumantes e assintomáticos (8 homens e 2 mulheres), com idades variando entre 23 e 82 (média = 56,80; desvio padrão = 24,45) anos.

Grupo II - 10 voluntários normais, assintomáticos, fumantes (6 homens e 4 mulheres) com idades entre 24 e 36 (média = 27,50; desvio padrão = 3,56) anos (Tabela III).

Grupo III - 10 pacientes não fumantes (4 homens e 6 mulheres), com idades variando entre 34 e 69 (média = 52,90; desvio padrão = 11,10) anos. Todos faziam uso crônico de amiodarona por via oral (Tabela IV) e não apresentavam sinais de insuficiência cardíaca descompensada. Eram portadores de miocardiopatia dilatada com alterações eletrocardiográficas e reações sorológicas para Chagas positivas.

Grupo IV - 10 pacientes (8 homens e 2 mulheres) portadores de pneumonite por amiodarona, quatro ex-fumantes, dois fumantes e quatro não fumantes, com idades entre 52 e 75 (média = 62,90; desvio padrão = 6,20) anos. Todos faziam uso de amiodarona por via oral (Tabela V) e nenhum

fumou nas 4 semanas que precederam o estudo. Nestes, o diagnóstico de pneumonite foi estabelecido pelos seguintes critérios: 1) Todos os pacientes tomavam amiodarona antes do aparecimento da doença e apresentavam, ao exame radiológico do tórax, processo intersticial pulmonar. Nenhum fazia uso de qualquer outra droga antifélica. 2) A biópsia pulmonar realizada em oito pacientes evidenciou em todos alterações pulmonares sugestivas de pneumonite por amiodarona ao exame anátomo-patológico. Em um, o parênquima pulmonar foi analisado apenas à microscopia óptica e, em sete, à microscopia óptica e eletrônica. Os fragmentos de pulmão foram obtidos em cinco por via transbrônquica e em três por toracotomia. 3) O quadro clínico e o processo intersticial pulmonar desapareceram com a suspensão da droga e introdução de corticoesteróide nos dois pacientes que não foram biopsiados. Foram excluídas também outras causas de doenças intersticiais pulmonares por exames sorológicos e hematológicos.



METODOLOGIA



3. METODOLOGIA

3.1. DINAMICA DA INVESTIGAÇÃO

Todos os indivíduos foram esclarecidos quanto aos procedimentos a serem realizados.

Como rotina preliminar responderam a um questionário com o objetivo de caracterizar sintomatologia, hábitos e antecedentes mórbidos.

A seguir, os indivíduos foram submetidos a exame físico rigoroso, sendo realizadas, na ocasião, medidas de peso e altura.

Dando prosseguimento ao estudo, todos os pertencentes à população referida foram encaminhados à Seção de Provas de Função Pulmonar, onde eram realizadas as provas espirométricas.

Finalmente, após intervalo de 1 hora, os indivíduos se dirigiam ao Serviço de Radioisótopos para determinação do "clearance" alvéolo-capilar de DTPA Tecnécio-99m.

3.2. EQUIPAMENTO

3.2.1. ESPIROMETRIA

A espirometria foi realizada no "Pulmonary Function Analyzer" 47402A da Hewlett Packard, cujos resultados são fornecidos através de um sistema digital ou calcu-

T 2190

lados a partir do gráfico impresso em registrador xy. Em ambos os casos, os valores já são corrigidos para as condições de temperatura corporal saturada com vapor de água, à pressão atmosférica (BTPS).

3.2.2. CINTILOGRAFIA

Utilizou-se nebulizador Takaoka especialmente construído para uso em medicina nuclear. O aparelho consiste de câmara de nebulização blindada com lâminas de chumbo de 4 mm de espessura. A câmara é alimentada externamente por fonte de oxigênio com fluxo de 10 l/min. O material nebulizado passa por 2 frascos sequenciais para sedimentação e impactação das partículas maiores, gerando para os pacientes aerosol com diâmetro aerodinâmico de massa de 1,1 micra com desvio padrão geométrico de 2.69(070). Após o segundo frasco, uma válvula unidirecional permite a entrada de ar ambiente no circuito quando fluxo inspiratório superior a 10 l/min for requerido pelo indivíduo. A via de saída consta de um tubo corrugado de plástico com válvula de sentido único acoplada ao bucal. A via expiratória, de mesmas características, penetra novamente na câmara onde um frasco de sedimentação e um filtro de esterilização retêm as partículas radioativas impedindo a contaminação ambiental.

Para obtenção das cintilografias foi utilizada uma câmara CGR equipada com colimador de furos paralelos, de baixa energia e alta resolução (HRBE-7-160GC).

3.2.3. RECURSOS COMPUTADORIZADOS

O processamento dos estudos cintilográficos foi realizado em sistema de computação SOPHA S-500 com 128 K "bytes" de memória. O estudo estatístico foi feito em microcomputador ITAUTEC PC-286 com memória de 704 K "bytes". Para a realização da redação deste trabalho foi utilizado o microcomputador ITAUTEC, modelo I-7000E com 64 K "bytes" de RAM.

3.3. PROCEDIMENTOS DIAGNÓSTICOS

3.3.1. ESPIROMETRIA

O exame espirométrico foi realizado após minuciosa explanação. Inicialmente, com o examinado em posição ortostática, e o nariz ocluído por intermédio de prendedor nasal, realizou-se manobra de capacidade vital forçada, registrando-se a curva volume-tempo. Dessa curva foram obtidos o volume expiratório forçado no primeiro segundo, a capacidade vital forçada, a relação percentual entre ambos e o fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital. O procedimento era repetido até que se obtivessem três curvas satisfatórias, em que os seguintes requisitos fossem preenchidos:

- a) ausência de tosse durante a realização do teste funcional.



- b) ausência de sinais de vazamento ou obstrução do bucal por oposição da língua ou dentes.
- c) curva expiratória contínua sugerindo esforço máximo por parte do indivíduo.
- d) curvas com variabilidade igual ou menor que 5%.

Os resultados espirométricos obtidos foram comparados com os padrões, estabelecendo-se o percentual em relação aos preditos.

Os valores do fluxo da porção média da curva de capacidade vital, assim como do volume expiratório forçado no primeiro segundo, da capacidade vital forçada e da relação entre ambos, foram comparados com os obtidos através das equações propostas por Knudson e col(047). Com o intuito de homogeneizar os resultados, o fluxo médio expiratório forçado foi normalizado pela capacidade vital, estabelecendo-se a relação percentual entre os valores obtidos e preditos.

3.3.2. CINTILOGRAFIA

Os pacientes foram instruídos para manterem padrão respiratório constante a nível de volume corrente. Na posição sentada com prendedor nasal, todos procederam a inalação por cinco minutos de 4 ml de solução salina contendo 740 MBq de DTPA (Dietileno triamino Pentacetato) marcado com Tecnécio-99m.

Imediatamente após a inalação, os pacientes foram colocados na posição sentada, com a parte posterior do tórax

em contato com o colimador, de tal modo que o posicionamento da fúrcula, apêndice xifóide e regiões laterais do tórax, estivessem dentro do campo de "visão" do sistema. Definida a posição correta, foi solicitado ao indivíduo que mantivesse o posicionamento durante o decorrer do estudo.

Foram adquiridas 40 imagens cintilográficas com duração de 30 segundos, durante 20 minutos, que foram filtradas com nove pontos ponderados e, a seguir, somadas para a escolha de áreas de interesse.

A partir da imagem obtida com o auxílio do computador e visualizada no monitor colorido, foram escolhidas 9 áreas de interesse para a análise do "clearance" alvéolo-capilar do radioaerossol, 6 correspondendo às regiões superiores, médias e inferiores do pulmão direito e esquerdo, 2 ao pulmão direito e esquerdo e 1 à somatória de ambos os pulmões.

Na obtenção das regiões de interesse, foram excluídas as porções hilares direita e esquerda, traquéia e brônquios principais direito e esquerdo.

Para cada região foi gerada uma curva de "clearance". As contagens obtidas foram de ordem a não permitirem pontos nas curvas com erro que ultrapassasse 2,5%. Os pontos nos primeiros sete minutos de "clearance" sofreram ajuste exponencial de tal maneira que a quantidade de radioaerossol fosse igual à quantidade inicial do radiofármaco, multiplicada pela constante de Euler elevada ao inverso do produto da constante de decaimento pelo tempo decorrido.

Das curvas exponenciais de " clearance " foram extraídos os valores de meia-vida biológica em minutos ($T_{1/2}$) do radiofármaco de cada região de interesse. A partir destes resultados foram medidas as taxas percentuais de " clearance " alvéolo-capilar do radioaerosol por minuto ($K\%/min$) obedecendo à relação $K\%/min = 0.693/T_{1/2}$.

3.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas as variáveis envolvidas no estudo foram analisadas descritivamente através de cálculos de médias, desvios-padrão, valores mínimos e máximos observados. A comparação entre os grupos estudados com relação às variáveis espirométricas, número máximo de contagens, percentuais de inalação relativa, tempo de meia vida ($T_{1/2}$) e taxa percentual de " clearance " ($K\%/min$) do radiofármaco inalado, efetuou-se através da análise de variância(091), ou seja, pelo ajuste de modelos lineares do tipo:

$$y(i,j) = u + G(i) + e(i,j)$$

onde:

$y(i,j)$ = j-ésima observação da variável de interesse correspondente ao i-ésimo grupo.

u = média geral de todas as observações.

$G(i)$ = efeito associado ao i-ésimo grupo.

$e(ij)$ = erro experimental associado a cada observação $y(ij)$.

A variável $T 1/2$ foi submetida à transformação logarítmica, visando obter uma distribuição aproximadamente normal. Por serem resultados percentuais, o K%/min e os dados de inalação relativa foram analisados segundo a transformação arco seno da raiz quadrada da proporção.

Nos casos de rejeição da hipótese de igualdade entre as médias dos 4 grupos, prosseguimos a análise com o objetivo de localizar as diferenças. Foram realizadas técnicas de comparações múltiplas, utilizando-se o método de Tukey(010), possibilitando comparar as médias dos grupos, duas a duas, garantindo nível de significância de 5%.

Com o objetivo de buscar uma possível relação entre a quantidade de radiofármaco inalado (expresso em contagens por minuto) e dados relativos à espirometria, foi ajustado modelo de Regressão Linear Múltipla(022).

$$y(i) = B_0 + B_1 + CVF(i) + B_2 + VEF1(i) + e(i)$$

onde:

$y(i)$ = contagem global de radioatividade associada ao i -ésimo indivíduo (variável dependente)

B_0, B_1, B_2 = parâmetros a serem estimados

$CVF(i)$ = valor da capacidade vital forçada do i -ésimo indivíduo.

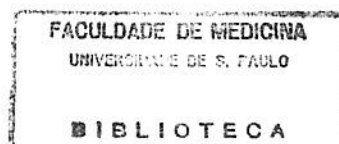
$VEF_1(i)$ = valor do volume expiratório forçado no 1º segundo do i -ésimo indivíduo.

$e(i)$ = erro aleatório associado à observação $y(i)$.

(i) = i -ésimo indivíduo.

Para ajuste dos modelos referidos, a suposição básica é que os $e(i)$ sejam independentes, com distribuição normal, média zero e variância desconhecida.

Os cálculos foram efetuados através do "software" estatístico SAS (Statistical Analysis System)(088).



RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS INDIVIDUAIS

Os dados referentes às características individuais encontram-se nas tabelas I e II. Constam, também, as médias e respectivos desvios padrão.

A intensidade do tabagismo (no grupo II) foi quantificada em maços-ano(104). Os valores (tabela III) se encontram entre 3 e 18 (média = 9,60; desvio padrão = 4,73) maços-ano, permitindo classificar estes indivíduos como " fumantes leves "(005).

Com relação ao tempo de uso e à dose acumulada de amiodarona (grupo III), encontraram-se valores entre 28 e 72 (média = 47,00; desvio padrão = 16,31) meses e 112 e 1008 (média = 416,40; desvio padrão = 300,12) gramas. Estes índices são superiores aos encontrados nos portadores de pneumonite. Nestes observamos 7 e 84 (média = 28,50; desvio padrão = 26,37) meses e 28 e 470 (média = 208,24; desvio padrão = 154,22) gramas (Tabelas IV e V).

4.2. ESPIROMETRIA

Os percentuais dos valores obtidos estão representados nas tabelas VI e VII.

Os indivíduos incluídos no grupo I (controle) apresentaram média de capacidade vital forçada (CVF) nor-

mal. O volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF1) e sua relação percentual com a capacidade vital (VEF1/CVF), apresentaram no presente estudo índices normais em todos os casos.

Nos voluntários fumantes (grupo II) as médias dos volumes e fluxos foram também consideradas normais.

Em 40% dos pacientes que tomavam amiodarona (grupo III), os valores da CVF eram reduzidos, o mesmo ocorrendo em 30% dos casos em relação ao VEF1.

Os pacientes portadores de pneumopatia por amiodarona (grupo IV) apresentaram redução variável da CVF. Observaram-se diferenças estatísticas em relação ao grupo I. A análise do VEF1 e sua relação com a CVF, mostrou-se normal em 80% dos pacientes.

Os valores da análise de variância e das comparações múltiplas estão expressos na tabela VIII.

4.3. CINTILOGRAFIA

4.3.1. RADIOATIVIDADE EM CONTAGENS POR IMAGEM

A radioatividade em contagens por imagem está referida nas tabelas IX a XI. Os resultados entre os diversos grupos são semelhantes.

A análise estatística relacionando a avaliação radioisotópica frente às medidas espirométricas está expressa na tabela XII.

4.3.2. INALAÇÃO RELATIVA (%) NAS REGIÕES ESTUDADAS

Os valores desta variável, representados pelo número máximo de contagens regionais, em relação à contagem global de radioatividade, estão listados na tabela XIII.

Os resultados são semelhantes nos quatro grupos e mostram valores crescentes quando analisadas as regiões pulmonares superior, média e inferior (tabelas XIV e XV), respectivamente.

4.3.3. MEIA-VIDA BIOLÓGICA (T 1/2)

Os valores individuais e médias de meia-vida efetiva (T 1/2) em minutos do " clearance " alvéolo-capilar do radioaerossol inalado nas regiões superior, média e inferior estão expressos nas tabelas XX a XXIII.

Observaram-se diferenças estatisticamente significantes entre os grupos para valores de pulmão direito, e global.

Verificamos valores superiores no grupo I em relação ao II e IV e no III frente ao II e IV, como se observa na tabela XXIV.

4.3.4. TAXA DE " CLEARANCE " ALVÉOLO-CAPILAR (K%/min)

Os valores individuais e médias da taxa percentual de " clearance " alvéolo-capilar por minuto do radioaerossol

DTPA Tecnécio-99m inalado, nas regiões superior, média e inferior estão listados nas tabelas XVI a XIX.

Verificaram-se diferenças estatisticamente significantes entre os grupos para valores de pulmão direito, e global.

Observaram-se valores inferiores no grupo I em relação ao II e IV e no III frente ao II e IV.

Os resultados estatísticos referentes à análise de variância e teste de comparações múltiplas estão referidos na tabela XXIV.



COMENTARIOS

5. COMENTARIOS

A análise da capacidade vital forçada (CVF) dos voluntários normais não fumantes (grupo I) evidencia que nos indivíduos nº 6, 7 e 9 obteve-se valor inferior a 80% do predito, porém foram incluídos neste grupo porque as características clínicas analisadas e os demais dados espirométricos evidenciavam a normalidade. A determinação dos valores preditos nos testes de função pulmonar não é precisa em idosos. Diversos fatores influem em indivíduos com idade superior a 60 anos. Destaca-se, entre estes, o fato de que os dados são obtidos por séries compostas por pequeno número de casos. Existe também correlação menos precisa entre idade, altura, volumes e fluxos pulmonares em gerontes(007). Desta forma, a redução obtida inferior a 5% não é significativa.

No grupo II, formado por voluntários fumantes e assintomáticos, a CVF do indivíduo nº 16 foi 1% inferior ao valor predito, redução muito discreta e não valorizada nesta pesquisa. No voluntário nº 14 observamos redução do fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF (FEF25-75%). Devemos considerar que este indivíduo apresenta o hábito tabágico mais intenso do grupo, correspondendo a 18 maços-ano. A alteração deste índice provavelmente signifique comprometimento de pequenas vias aéreas. Neste grupo não existem alterações espirométricas importantes, o que pode ser atribuído ao fato de que 80% de seus constituintes são fumantes "leves" e todos assintomáticos.

Nos pacientes que tomam amiodarona (grupo III), os valores da CVF foram considerados reduzidos em quatro, e do VEF1 em três. Todos os pacientes incluídos neste grupo negavam queixas clínicas compatíveis com pneumonite por amiodarona ou insuficiência cardíaca descompensada, mas sem dúvida poderiam apresentar certo grau de disfunção do músculo cardíaco, acarretando graus variáveis de congestão pulmonar. Nestes casos poderia ocorrer transudação de líquido para o espaço peribronquiolar, ocasionando comprometimento do tipo obstrutivo em pequenas vias. Por sua vez, a hipertensão pulmonar consequente à falência cardíaca se exacerba por constrição arteriolar local, que reduz a capacidade do leito vascular pulmonar, tornando o pulmão mais rígido e dificultando sua distensibilidade(095). Estes fatores justificariam a diminuição da CVF, do VEF1 e do FEF25-75%. Quando analisamos a relação ($VEF1/CVF$)100 observamos que a diminuição do VEF1 é proporcional à diminuição da CVF, à exceção do paciente nº 28, em que o VEF1 correspondia a 63% da CVF. Este paciente apresentou diminuição do FEF25-75% mesmo pós normalização. A reavaliação clínica permite concluir que estes distúrbios funcionais poderiam ser decorrentes apenas de discretas alterações da função cardíaca.

No grupo IV, composto por pacientes portadores de pneumopatia por amiodarona, houve redução variável da CVF, e em apenas um esta variável pode ser considerada normal. A análise do VEF1 e sua relação percentual com a CVF, mostrou que em dois havia redução da relação referida. Na observação

dos valores do FEF25-75% após normalização, verificou-se que a redução deste fluxo era devida à diminuição da CVF e no paciente nº 33 a redução do fluxo estava associada à diminuição da relação (VEF1/CVF)100. A pneumopatia por amiodarona é uma doença que acomete principalmente o interstício pulmonar(017,056) e como tal apresenta, como característica, diminuição da complacência pulmonar, com redução de volumes e capacidades(094). A diminuição da relação (VEF1/CVF)100 observada em dois pacientes pode ser atribuída, eventualmente, à distorção das vias aéreas causada por fibrose pulmonar(094).

Quando analisamos as variáveis espirométricas nos 4 grupos, apenas a CVF e o VEF1 mostraram diferenças estatisticamente significantes entre a população de normais e os portadores de pneumopatia por amiodarona, caracterizando, portanto, que espirometria não é um método fidedigno para discriminar os grupos estudados, o que justifica a procura de outras técnicas para conseguirmos este objetivo.

O grande avanço nos métodos de análise radioisotópica e a maior disponibilidade de material radioativo permitiram que os radioaerossóis fossem utilizados no estudo da ventilação e da deposição de partículas no pulmão(031,049,077). Entretanto, nos estudos iniciais, como as partículas nebulizadas eram de grande diâmetro havia uma deposição excessiva de material radioativo na boca, faringe e estômago(035), o que motivou o desenvolvimento de vários sistemas de geração de aerossóis menores e mais homogê-

neos(035,049,074).

O equipamento gerador de radioaerosol utilizado neste protocolo foi construído por Takaoka e referido em outros estudos abordando diversas doenças pulmonares. Demonstrou sua eficiência através da pequena deposição laringotraqueobrônquica, sugerindo que as partículas eram suficientemente pequenas para atingir o alvéolo(058,070).

Nery e col(070), empregando técnica específica de mensuração de partículas, afirmaram que o sistema gerador Takaoka produz material particulado, com valor médio de diâmetro aerodinâmico de 1,1 um e desvio padrão geométrico de 2,69. Assim, 68% das partículas produzidas pelo nebulizador estão compreendidas entre 0,4 e 2,9 micra de diâmetro e, portanto, com capacidade de deposição periférica. Neste estudo confirmou-se o pequeno diâmetro das partículas geradas pela boa qualidade das imagens pulmonares obtidas.

Deve-se considerar não somente o gerador de partículas mas também diversos fatores técnicos e fisiológicos que alteram o "clearance" pulmonar do DTPA Tecnécio-99m, sem que representem, necessariamente, distúrbios da permeabilidade alvéolo-epitelial. Entre estes podemos citar:

- 1) Dissociação do DTPA Tecnécio-99m - O pertecnetato-99m obtido por gerador de molibidênio deve ser reduzido com cloreto estanoso antes de ser ligado ao DTPA, que apresenta um T 1/2 pulmonar 5 vezes maior que a forma oxidada. Os "kits" comerciais apresentam uma quantidade variável de cloreto estanoso e portanto podem produzir

quantidades diferentes de pertecnetato-99m não ligado ao DTPA, alterando significativamente a medida do "clearance" pulmonar. Associado a este fato, Coates e col(014) demonstraram que o DTPA Tecnécio-99m pode ser oxidado "in vitro" produzindo radicais livres de pertecnetato-99m, que serão em quantidade maior, se houver aumento de temperatura. Neste estudo manteve-se o padrão de qualidade através do manuseio dos mesmos "kits" de preparação e a utilização mais precoce possível do material.

2) **Volume pulmonar** - Pacientes submetidos a pressão expiratória positiva final, ou voluntários respirando com altos volumes pulmonares, apresentam uma sensível redução no T 1/2 pulmonar do DTPA Tecnécio-99m(076). Uma explicação possível seria o estiramento de "poros", proporcionando uma passagem mais rápida de substâncias de diversos pesos moleculares através das junções intercelulares(013,083). Para que não ocorra influência do volume pulmonar, recomenda-se que, durante todo o procedimento, o paciente mantenha respiração a mais tranquila possível e próxima ao volume corrente, o que ocorreu no presente estudo.

3) **Surfactante** - Evander e col(026) demonstraram em coelhos que, após retirada de surfactante, com lavagem pulmonar utilizando solução salina, havia redução no T 1/2 pulmonar do DTPA Tecnécio-99m e que, após sua restituição, os valores retornavam ao normal.

Por estas razões, autores(013) propõem restrição ao uso do termo alteração na permeabilidade epitelial, pois esta é

apenas uma das causas que alteram o "clearance" pulmonar do radiofármaco, preferindo as expressões: aumento do "clearance" pulmonar ou integridade alterada da barreira alvéolo-epitelial.

Durante a inalação de solução salina contendo DTPA Tecnécio-99m, as partículas menores se alojam nos alvéolos, onde, em condições normais, a barreira alvéolo-epitelial é responsável por 90% da resistência ao transporte transmembrana. O radioaerossol utilizado possui raio molecular de 0,6 nm, o que lhe confere um coeficiente de reflexão próximo a 1, ou seja, a barreira alvéolo-epitelial é pouco permeável a substâncias com estas características. A porção endotelial possui coeficiente de reflexão dez vezes menor pois, em suas junções intercelulares, existem "poros" com maior tamanho o que aumenta a permeabilidade de substâncias como o DTPA Tecnécio-99m. Portanto a análise do "clearance" pulmonar deste radioaerossol inalado fornece dados referentes às características de permeabilidade da barreira alvéolo-epitelial, que é considerada pouco permeável em condições normais mas que apresenta, em determinadas circunstâncias, aumento de permeabilidade(008,032,061,072,076,083,100).

A saída do radiofármaco do alvéolo ocorre principalmente por difusão através da membrana alvéolo-capilar, pois outros mecanismos de limpeza bronco-alveolar, como o transporte mucociliar, variações da relação ventilação/perfusão e fluxo linfático regional não justificam o fato de que solutos de menor peso molecular sejam removidos mais ra-

pidamente que os de maior peso(012,083). O processo difusional de solutos hidrofílicos pela barreira alvéolo-epitelial é influenciado pelo tamanho da partícula, portanto, justificando a ocorrência de valores de " clearance " distintos para substâncias de pesos moleculares diferentes(083). A pino-citose é um mecanismo possível de transferência de solutos através do epitélio porém tem sido referido como insuficiente(025). A difusão do DTPA tecnécio-99m poderia ocorrer através das paredes dos brônquios ou bronquíolos. Porém, estudo em pacientes portadores de proteinose alveolar, que apresentam " clearance " pulmonar diminuído, demonstra que após a retirada do material proteináceo por lavagem, o valor aumenta, caracterizando, portanto, que a difusão é feita através de alvéolos(083).

Neste estudo, o " clearance " alvéolo-capilar foi expresso pelo tempo de meia vida biológica ($T_{1/2}$), ou seja, o tempo necessário pós inalação para que haja 50% de redução da radioatividade detectada pela câmara de cintilação e pela taxa de " clearance " do radioaerossol em percentagem por minuto ($k\%/min$) pela barreira pulmão-sangue.

Embora a análise de $T_{1/2}$ e $k\%/min$ exprima o mesmo fenômeno para uma equação exponencial de primeira ordem, isto é, $T_{1/2} (min) = 0,693/k\%/min$, apresentamos nossos resultados em ambas as formas, permitindo compará-los com outros trabalhos(002,023,029,038,060,072,075).

Rinderknecht e col(083) afirmam que a utilização dos sete minutos iniciais para análise do " clearance " é

suficiente para a diferenciação entre pulmões normais e aqueles acometidos por processos intersticiais que, caracteristicamente, apresentam na curva do "clearance" pulmonar, pelo menos, dois componentes. O primeiro com $T_{1/2}$ bem menor corresponderia a regiões com alvéolos alterados e o segundo, com $T_{1/2}$ normal, compreenderia ao restante dos pulmões. Na fase inicial (7 min), o efeito da radioatividade do sangue e tecidos ("background") é pequeno(013,083), fato que nos levou a desprezá-lo.

O Tecnécio-99m apresenta meia-vida física de 6 horas, é gama emissor puro, com radiação de 140 Kev, energia ideal para uso pelas câmaras de cintilação convencionais(045,099). A medida da radioatividade é feita através de contagens, que devem ter um valor mínimo nas diversas regiões pulmonares estudadas, de modo que permitam estabelecer curva exponencial cuja constante de decaimento tenha baixo erro estatístico e, com isto, garantir resultados fidedignos. Neste estudo encontramos valores, em média, superiores ao menor valor referido por outros autores(028,083), caracterizando que a técnica, por nós utilizada proporcionou exames de boa qualidade. Relacionando o número máximo de contagens e os valores de CVF e VEF1, observamos independência entre a quantidade de material radioativo inalado e os volumes pulmonares, caracterizando com isto, que na análise da eficácia da inalação, outros fatores devem ser considerados.

Quando analisamos a inalação relativa, calculada como número máximo de contagens em cada região de interesse

em relação à contagem global de radioatividade, observamos que nos grupos estudados houve incremento de inalação no sentido crânio-caudal, e que os valores médios encontrados para o grupo representativo da normalidade foram 24,2 para a região superior, 34,3 para a região média e 41,5 para a região inferior. Verificamos resultados semelhantes nos 4 grupos estudados. Estes achados refletem apenas diferenças regionais de ventilação pulmonar, já descritas previamente (098). A partir destes resultados podemos inferir que possíveis diferenças de "clearance" pulmonar entre os grupos não decorrem de diferenças regionais de inalação.

No grupo controle formado por indivíduos considerados normais o valor global médio do T 1/2 e K%/min foram respectivamente 64,58 min e 1,07, valores semelhantes aos encontrados por outros autores(009,030,070,086). Houve tendência do "clearance" pulmonar da região superior ser maior que o da região inferior. Este achado caracteriza a independência existente entre os valores de T 1/2 e K%/min e o fluxo sanguíneo regional, pois se ocorresse, como para os gases, seria de se esperar um maior "clearance" nas regiões inferiores do pulmão, onde existe maior perfusão(098). Estas observações indicam que a depuração de solutos hidrofílicos não é sensível à alteração do fluxo sanguíneo na posição ortostática, em repouso. Quando utilizamos pressão expiratória positiva(083) observamos redução das diferenças de T 1/2 e K%/min encontradas nas regiões pulmonares superiores e inferiores, sugerindo que esta diferença se relaciona com

a maior distensão dos alvéolos do ápice em posição ortostática, o que acarretaria maior tensão e, portanto, abertura das junções intercelulares dos alvéolos desta porção do parênquima pulmonar. Entretanto, Meignan e col(065) afirmam que, em exercício, a principal causa do aumento do " clearance " da região superior de ambos pulmões é pelo aumento do fluxo sanguíneo desta região. A microscopia eletrônica não se observa qualquer diferença nas junções interepiteliais do ápice ou base do pulmão(102), indicando que as diferenças de K%/min e T 1/2 entre a porção superior e a inferior do pulmão não são decorrentes de alterações morfológicas das junções interepiteliais.

A fumaça de cigarro altera a integridade da barreira alvéolo-epitelial de cobaias, permitindo a penetração de um traçador (horseradish peroxidase) pelas junções interepiteliais(040,090). Provavelmente com o tabaco haveria um comportamento semelhante ao observado em modelos experimentais com enzimas traçadoras em que, após dose inicial considerada como " gatilho ", verifica-se abertura de junções interepiteliais, permitindo a passagem de macromoléculas até o fim da exposição ao cigarro. Não existem estudos conclusivos em humanos, mas normais fumantes apresentam " clearance " do DTPA-99m aumentado (008,024,039,059,067,070,071), retornando aos valores normais em período que varia entre 18 e 168 horas (1 semana) de suspensão do fumo (045,062). Neste estudo, nos voluntários fumantes do grupo II, o valor global de T 1/2 foi 25,11 min e de K%/min foi 3,14, que são diferentes

do ponto de vista estatístico dos encontrados nos normais não fumantes e nos pacientes em uso crônico de amiodarona, porém não diferenciáveis dos pacientes portadores de pneumopatia causada por este anti-arrítmico. A semelhança do grupo controle, observamos que a ação do cigarro não altera a diferença de "clearance" nas diversas regiões pulmonares caracterizando que este agente provoca alterações difusas de permeabilidade a solutos hidrofílicos, mantendo a tendência de predomínio das partes superiores sobre as inferiores de ambos os pulmões. Pelas variáveis espirométricas não se conseguiu separar a população de fumantes daqueles que jamais fumaram, mas isto foi possível com a medida do "clearance" pulmonar do DTPA Tecnécio-99m, caracterizando o método como diferenciador precoce destas duas populações.

Nos pacientes em uso crônico de amiodarona, os valores globais de $T_{1/2}$ e $K\%/min$ foram respectivamente 55,20 min e 1,30, diferentes estatisticamente do grupo composto por fumantes e dos portadores de pneumopatia por amiodarona.

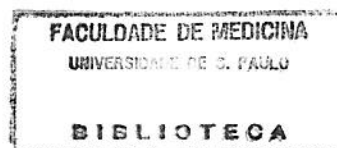
Foi descrito por Mason e col(061) que, na insuficiência cardíaca, os valores de $T_{1/2}$ e $K\%/min$ se encontram dentro dos níveis considerados normais. Os resultados deste estudo mostram que a ação da amiodarona isolada, ou associada à insuficiência cardíaca não detectada clinicamente, não altera os resultados do "clearance" pulmonar do DTPA Tecnécio-99m, nem a diferença de medida entre as diversas regiões pulmonares, mantendo a tendência de predomínio da região superior sobre a inferior.

Após o relato inicial de Rotmensch e col(085), relacionando uma droga anfifílica(050), a amiodarona, com pneumonite, diversos autores confirmaram esta associação(001,006,017,019,027,033,034,037,041,046,048,054,055,063,069,073,078,081). Esta disfunção se manifesta de maneira difusa(033,056), raramente sendo focal(006) ou comprometendo a pleura(084). Nos pacientes do grupo IV que apresentam pneumonite por amiodarona, os resultados dos T 1/2 e K%/min globais foram, respectivamente, 26,67 min e 2,62, valores estatisticamente diferentes daqueles obtidos com os pacientes em uso crônico de amiodarona e dos voluntários normais, porém não diferenciáveis dos normais fumantes. Devemos ressaltar que todos os participantes do grupo IV que fumavam, só foram incluídos neste estudo após a confirmação de um intervalo mínimo de 30 dias entre o último cigarro fumado e a realização do exame, excluindo com isto a interferência do fumo nos resultados(045). Quando comparamos o "clearance" do DTPA Tecnécio-99m nas diversas regiões pulmonares estudadas, observamos que, neste grupo, é menos evidente a tendência de predomínio das regiões superiores sobre as demais. Este fato talvez possa ser justificado pela pneumonite que alteraria de maneira irregular a integridade da barreira alvéolo-epitelial nas diversas regiões pulmonares.

No estudo microscópico do tecido pulmonar encontra-se espessamento dos septos alveolares por edema, infiltrado inflamatório mononuclear e fibrose, presença de macrófagos alveolares de aspecto espumoso e hiperplasia de pneumócitos

tipo II(053). O estudo ultra-estrutural mostra inclusões lamelares dentro dos lisossomas, de macrófagos alveolares, pneumócitos tipo II e células intersticiais(015,097). Na pneumonite por amiodarona inexistem estudos sobre a membrana alvéolo-epitelial, entretanto pesquisa feita com pneumonite induzida pelo paraquat demonstrou junções interepiteliais fragmentadas(011) e, talvez, seja esta a explicação que justifique a integridade alterada da barreira alvéolo-epitelial na disfunção pulmonar causada por este anti-arrítmico.

O estudo com radioaerossol de DTPA Tecnécio-99m mostrou-se mais sensível que a espirometria na diferenciação entre os pacientes em uso crônico de amiodarona e os portadores de pneumopatia. É um exame que não deve ser usado em tabagistas que continuam fumando. Por ser método diagnóstico novo, estudos futuros, correlacionando a integridade alterada da barreira alvéolo-epitelial com achados histopatológicos e ultra-estruturais, deverão fornecer subsídios para uma melhor compreensão deste fenômeno.



RESUMO E CONCLUSões

6. RESUMO E CONCLUSÕES

Com o objetivo de se avaliar a importância do "clearance" do dietilenotriamino-pentacetato marcado com Tecnécio 99m (DTPA-Tecnécio-99m) em portadores de pneumopatia por amiodarona foram estudados 40 indivíduos, divididos em quatro grupos.

Grupo I: 10 voluntários normais, assintomáticos e não fumantes (8 homens e 2 mulheres), com média de idade de 56,80 anos.

Grupo II: 10 voluntários normais, assintomáticos e fumantes (6 homens e 4 mulheres), com média de idade de 27,50 anos.

Grupo III: 10 pacientes não fumantes (4 homens e 6 mulheres), com média de idade de 52,90 anos. Todos faziam uso crônico de amiodarona por via oral.

Grupo IV: 10 pacientes portadores de pneumopatia por amiodarona, quatro ex-fumantes, dois fumantes e quatro não fumantes (8 homens e 2 mulheres) com média de idade de 62,90 anos. Todos faziam uso de amiodarona por via oral e nenhum fumou nas 4 semanas que precederam o estudo.

Após espirometria que constou do registro da curva volume-tempo, todos inalaram 4 ml de solução salina contendo 740 MBq de DTPA Tecnécio-99m, durante cinco minutos. Através de uma câmara de cintilação computadorizada foram obtidas imagens pulmonares, definindo-se 9 áreas de interesse. Para cada região escolhida foi determinada uma curva de "clea-

rance " extraíndo-se o valor de meia-vida biológica em minutos ($T_{1/2}$) e a taxa percentual de " clearance " alvéolo-capilar do radioaerossol por minuto (K%/min).

Observamos que, das variáveis espirométricas consideradas, a capacidade vital forçada (CVF) e o volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF1) mostraram diferenças significantes entre os grupos I e IV.

A contagem total de radioatividade de ambos os pulmões não mostrou relação com a CVF e o VEF1. O " clearance " pulmonar do DTPA Tecnécio-99m foi maior nos grupos II e IV, porém não permitindo sua diferenciação.

Estes resultados permitem concluir:

I

Os pacientes portadores de pneumonite por amiodarona apresentam " clearance " alvéolo-capilar de DTPA Tecnécio-99m significativamente maior que os indivíduos do grupo de normais não fumantes. Este fato também se verificou em relação aos pacientes em uso crônico de amiodarona mas sem evidências de pneumopatia.

II

Não é possível diferenciar os fumantes dos portadores de pneumonite por amiodarona através da análise da integridade da barreira alvéolo-epitelial com DTPA Tecnécio-99m.

III

Comparativamente, o estudo da integridade alvéolo-epitelial pelo "clearance" pulmonar de DTPA Tecnécio-99m é mais sensível que a espirometria na avaliação da pneumonite por amiodarona, permitindo diferenciar estes pacientes dos que fazem uso crônico da droga.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE S. PAULO
BIBLIOTECA

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

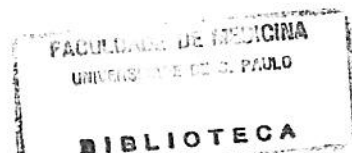
001. ADAMS, G.D.; KEHOE, R.; LESCH, M.; GLASSROTH, J. - Amiodarone-induced pneumonitis. *Chest*, 93(2): 254-262, 1988.
002. AKOUN, G.M.; LIOTE, H.A.; MILLERON, B.J.; MAYAUD, C.M. - Amiodarone pulmonary toxicity. *Chest*, 89(5):768, 1986.
003. AKOUN, G.M.; MAYAUD, C.M.; MILLERON, B.J.; PERROT, J.Y. - Drug-related pneumonitis and drug-induced hypersensitivity pneumonitis. *Lancet*, 1:1362, 1984.
004. AKOUN, G.M.; RAHMAN, S.G.; MILLERON, B.J.; PERROT, J.Y.; MAYAUD, C.M. - Amiodarone-induced hypersensitivity pneumonitis. *Chest*, 85(1):133-135, 1984.
005. ARAUJO, A.; LEMLE, A.; CARDOSO, A.P.; LAPA E SILVA, J.R.; SANTIAGO-LIMA F.P.; COUTINHO, Z.P.; BETHLEM, N.M. - Curva fluxo-volume versus questionário padronizado HU-UFRJ: Estudo em 263 funcionários. *Jornal de Pneumologia*, 10(supl.):106, 1984.
006. ARNON, R.; RAZ, I.; SHAUL, T.; BERKMAN, N.; FIELDS, S.; BAR-ON, H. - Amiodarone pulmonary toxicity presenting as a solitary lung mass. *Chest*, 93(2):425-427, 1988.
007. BARRETO, S.M. - O envelhecimento e a função pulmonar. *Jornal de Pneumologia*, 9(3):160-165, 1983.
008. BARROWCLIFFE, M.P. - Solute permeability of the alveolar capillary barrier. *Thorax*, 42:1-10, 1987.
009. BELCHER, N.G.; REES, P.J. - Changes in pulmonary clearance of technetium labelled DTPA during haemodialysis. *Thorax*, 41:381-385, 1986.
010. BOX, G.E.P.; HUNTER, W.G.; HUNTER, J.S. - *Statistics for experimenters*. New York, John Wiley & Sons 1978. p.204- 205.
011. CHI, E.Y.; MILLER, B.; LAGUNOFF, H.D. - Alveolar epithelial cell junctions in experimental pulmonary edema. *Fed. Proc.*, 37:712-716, 1978.
012. CHOPRA, S.K.; TAPLIN, G.V.; TASHKIN, D.D.; ELAN, D. - Lung clearance of soluble radioaerosols of different molecular weights in systemic sclerosis. *Thorax*, 34: 63-67, 1979.
013. COATES, G.; O'BRODOVICH, H.; DOLOVICH, M. - Lung clea-

- rance of ^{99m}Tc -DTPA in patients with acute lung injury and pulmonary edema. *J. Thorac. Imaging*, 3(3): 21-27, 1988.
014. COATES, G.; O'BRODOVICH, H. - Measurement of pulmonary epithelial permeability with ^{99m}Tc -DTPA aerosol. *Semin. Nucl. Med.*, 16:275-284, 1986.
015. COLGAN, T.; KAY, J.M.; PUGSLEY, S.O.; EYDT, J. - Amiodarone pulmonary toxicity. *Ultrastruct. Pathol.*, 6: 199-207, 1984.
016. COOPER, J.A.D.; FEUSTEL, P.J.; LINE, B.R.; MALIK, A.B. - Pulmonary epithelial clearance of ^{99m}Tc -DTPA after thrombin-induced pulmonary microembolism. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 134:734-738, 1986.
017. COOPER, J.A.D.; WHITE, D.A.; MATTAY, R.A. - Drug induced pulmonary disease (part. II). *Am. Rev. Respir. Dis.*, 133:488-5055, 1986.
018. DAKE, M.D.; HATTNER, R.; WARNOCK, M.L.; GOLDEN, J.A. - Gallium-67 lung uptake associated with amiodarone toxicity. *Am. Heart. J.*, 109(5):1114-1116, 1985.
019. DAKE, M.D.; MADISON, J.M.; MONTGOMERY, C.K.; SHELLITO, J.E.; HINCHCLIFFE, W.A.; WINKLER, M.L.; BAINTON, D.F. - Electron microscopic demonstration of lysosomal inclusion bodies in lung, liver, lymph-nodes, and blood leukocytes of patients with amiodarone pulmonary toxicity. *Am. J. Med.*, 78:506-512, 1985.
020. DANTAS, J.C.; PINHEIRO NETO, J.; SAMPAIO, W.P. - Pneumonia intersticial associada ao uso de amiodarona. Relato de um caso. *Arq. Bras. Cardiol.*, 40(6):406-411, 1983.
021. DARMANATA, J.I.; ZANDWIJK, N.V.; DUREN, D.R.; ROGEN, E.A.V.; MOOI, W.J.; PLOMP, T.A.; JANSEN, H.M.; DURRER, D. - Amiodarone pneumonitis: three further cases with a review of published reports. *Thorax*, 39: 57-64, 1984.
022. DRAPER, N.R.; SMITH, H. - *Applied regression analysis*. 2.ed. New York, John Wiley & Sons, Inc. 1981.
023. DUSSER, D.J.; COLLIGNON, M.A.; LEGUERN, G.S.; BARRI-TAUT, L.G.; CHRETIEN, J.; HUCHON, G.J. - Respiratory clearance of ^{99m}Tc -DTPA and pulmonary involvement in sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 134:493-497, 1986.
024. DUSSER, D.J.; MINTY, B.D.; COLLIGNON, M.A.G.; HINGE,

- D.; BARRITAUULT, L.G.; HUGHON, G.J. - Regional respiratory clearance of aerosolized ^{99m}Tc -DTPA: posture and smoking effects. *J. Appl. Physiol.*, 60(6): 2000-2006, 1986.
025. EGAN, E.A. - Fluid balance in the air filled alveolar space. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 127:537-539, 1983.
026. EVANDER, E.; WOLLMER, P.; JONSON, B. - Effect of increases in lung volume on clearance of aerosolized solute from human lungs. *J. Appl. Physiol.*, 59: 1242-1248, 1985.
027. FAN, K.; BELL, R.; EUDY, S.; FULLENWIDER, J. - Amiodarone - associated pulmonary fibrosis. *Chest*, 92(4): 625-630, 1987.
028. FIORICA, N.O.; WALDMAN, D.; FREUND, G.G.; SMITH, R.J.; WEBER, D.A.; HYDE, R.W.; UTELL, M.J. - Reproducibility of respiratory clearance measurements of inhaled ^{99m}Tc -DTPA in healthy subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 135(Supl.4):215, 1987.
029. GELLERT, A.R.; LANGFORD, J.A.; WINTER, R.J.D.; UTHAYAKUMAR, S.; SINHA, G.; RUDD, R.M. - Assessment by bronchoalveolar lavage and measurement of pulmonary epithelial permeability. *Thorax*, 40: 508-514, 1985.
030. GELLERT, A.R.; LEWIS, C.A.; LANGFORD, J.A.; TOLFREE, S.E.J.; RUDD, R.M. - Regional distribution of pulmonary epithelial permeability in normal subjects and patients with asbestosis. *Thorax.*, 40:734-740, 1985.
031. GERRITY, T.R.; LEE, P.S.; HASS, F.J.; MARINELLI, P.W.; LOURENÇO, R.V. - Calculated deposition of inhaled particles in the airway-generations of normal subjects. *J. Appl. Physiol.*, 47:867-873, 1979.
032. GROSSMAN, R.F.; YIP, T.C.; HOULE, S.; COOPER, J.; MAURER, J. - ^{99m}Tc -DTPA clearance after lung transplantation. *Chest*, 92:865, 1987.
033. GUAZZELLI, A.C.; TEIXEIRA, L.R.; SIQUEIRA, C.C.O.; CUKIER, A.; TERRA F., M.; ROMEIRO NETO, M.; VARGAS, F.S. - Pneumonite por amiodarona. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. São Paulo*, 42(3):118-122, 1987.
034. HARRIS, L.; MCKENNA, W.J.; RAWLAND, E.; KRIKLER, D.M. - Side effects and possible contraindications of amiodarone use. *Am. Heart. J.*, 106:916-921, 1983.

035. HAYES, M.; TAPLIN, G.U.; CHOPRA, S.K.; KNOX, D.E.; ELAM, D. - Improved radioaerosol administration system for routine inhalation lung imaging. *Radio-logy*, 131:256-258, 1979.
036. HEGER, J.J.; PRYSTOWSKY, E.N.; JACKMAN, W.M.; NACARELLI, G.V. - Amiodarone. *New England Journal of Medicine*, 305:539-545, 1981.
037. HEGER, J.J.; PRYSTOWSKY, E.N.; ZIPER, D.P. - Relationships between amiodarone dosage, drug concentrations, and adverse side effects. *Am. Heart. J.*, 106:931-935, 1983.
038. HUCHON, G.J.; LITTLE, J.W.; MURRAY, J.F. - Assessment of alveolar-capillary membrane permeability of dogs by aerosolization. *J. Appl. Physiol.*, 51(4):955-962, 1981.
039. HUCHON, G.J.; RUSSEL, J.A.; BARRITAU, L.G.; LIPAVSKY, A.J.A.; MURRAY, J.F. - Chronic air-flow limitation does not increase respiratory epithelial permeability assessed by aerosolized solute, but smoking does. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 130:457-460, 1984.
040. HULBERT, W.C.; WALKER, D.C.; JACKSON, A.; HOGG, J.C. - Airway permeability to horseradish peroxidase in guinea pigs: The repair phase after injury by cigarette smoke. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 123:320-326, 1983.
041. ISRAEL-BIET, D.; SENET, A.; CAUBARRERE, I.; BONAN, G.; DANIEL, C.; CHERETIEN, J.; HANCE, A.J. - Bronchoalveolar lavage in amiodarone pneumonitis. *Chest*, 91(2): 214-221, 1987.
042. JACOBS, M.P.; BAUGHMAN, R.P.; HUGHES, J.; ULLOA, M.F. - Radioaerosol lung clearance in patients with active pulmonary sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 131: 687-689, 1985.
043. JEFFERIES, A.L.; COATES, G.; O'BRODOVICH, H. - Pulmonary epithelial permeability in hyaline-membrane disease. *New England Journal of Medicine*, 311:1075-1080, 1984.
044. JONES, D.K.; HIGENBOTTAM, T.W. - Pneumocystis pneumonia increase the clearance rate of inhaled ^{99m}Tc-DTPA from lung to blood. *Chest*, 88(4):631-632, 1985.
045. JONES, J.G.; ROYSTON, D.; MINTY, B.D. - Changes in alveolar-capillary barrier function in animals and humans. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 127(Supl.):51-59, 1983.

046. KENNEDY, J.I.; MYERS, J.L.; PLUMB, V.J.; FULMER, J.D.
- Amiodarone pulmonary toxicity. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 132(Supl.4):23, 1986.
047. KNUDSON, R.J.; SLATIN, R.C.; LEBOWITZ, M.D.; BURROWS, B.
- The maximal expiratory flow volume curve. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 113:587-600, 1976.
048. KOWEY, P.R.; FRIEHLING, T.D.; MARINCHAK, K.A.; SULPIZI, A.M.; STOHLER, J.L. - Safety and efficacy of amiodarone. *Chest*, 92 (4):54-59, 1988.
049. LOURENÇO, R.V.; KLIMEK, M.F.; BOROWISKI, C.J. - Deposition and clearance of 2 particles in the tracheo-bronchial tree of normal subjects - smokers and nonsmokers. *J. Clin. Invest.*, 50:1411-1420, 1971.
050. LULLMANN, H.; RAUCH, R.L.; WASSERMANN, O. - Lipidosis induced by amphiphilic cationic drugs. *Biochem. Pharmacol*, 27:1103-1108, 1978.
051. LUSTMAN, F.; MONSEAU, G. - Amiodarone and neurological side effects. *Lancet*, 1:568, 1974.
052. MANOLIS, A.S.; TORDJAMN T.; MACK, K.D.; ESTES III, N.A. M. - Atypical pulmonary and neurologic complications of amiodarone in the same patient. *Arch. Intern. Med.*, 147:1805-1809, 1987.
053. MARCHLINSKI, F.E.; GANSLER, T.S.; WAXMAN, H.L.; JOSEPHON, M.E. - Amiodarone pulmonary toxicity. *Ann. Intern. Med.*, 97:839-845, 1982.
054. MARTIN II, W.J.; HOWARD, D.M. - Amiodarone-induced lung toxicity. *Am. J. Pathol.*, 120:344-350, 1985.
055. MARTIN II, W.J.; OSBORN, N.J.; DOUGLAS, W.W. - Amiodarone pulmonary toxicity. *Chest*, 88(4):630-631, 1985.
056. MARTIN II, W.J.; ROSENOW III, E.C. - Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and pathogenesis (part I). *Chest*, 93(5):1067-1075, 1988.
057. MARTIN II, W.J.; ROSENOW III, E.C. - Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and pathogenesis (part II). *Chest*, 93(6):1242-1248, 1988.
058. MARTINS, L.R.; ROMALDINI, H.; MARIONI FILHO, H.; UEHARA, C.; ALONSO, G. - Cintilografia de ventilação pulmonar por radioaerossol em diversas patologias pulmonares. *Jornal de Pneumologia*, 9:145-151, 1983.



059. MASON, G.R. - Alterations of pulmonary epithelial permeability caused by smoking and others injuries to the lungs. *Chest*, 88(4):484-485, 1985.
060. MASON, G.R.; EFFROS, R.M. - Measurements of pulmonary epithelial permeability in vivo. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 127:(Supl.)59-65, 1983.
061. MASON, G.R.; EFFROS, R.M.; USZLER, J.M.; MENA, I. - Small solute clearance from the lungs of patients with cardiogenic and noncardiogenic pulmonary edema. *Chest*, 8(3):327-334, 1985.
062. MASON, G.R.; USZLER, J.M.; EFFROS, R.M.; REID, E. - Rapidly reversible alterations of pulmonary epithelial permeability induced by smoking. *Chest*, 83(1):6-11, 1983.
063. MCKENNA, W.J.; ROWLAND, E.; KRIKLER, D.M. - Amiodarone the experience of the past decade. *Br. Med. J.*, 287:1654-1656, 1983.
064. MEIER, C.; KOWER, B.; MULLER, V.; LUDIN, H.P. - Neuromyopathy during chronic amiodarone treatment: a case report. *J. Neurol.*, 220:231-234, 1979.
065. MEIGNAN, M.; ROSSO, J.; LEVEAU, J.; KATZ, A.; CINOTTI, L.; MADELAINE, G.; GALLE, P. - Exercise increases the lung clearance of inhaled technetium-99m DTPA. *J. Nucl. Med.*, 27:274-280, 1986.
066. MINTY, B.D., ROYSTON, D. - Cigarette smoke induced changes in rat pulmonary clearance of 99mTc-DTPA. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 132:1170-1173, 1985.
067. MINTY, B.D.; ROYSTON, D.; JONES, J.G. - Some short term effects of changing to lower yield cigarettes. *Chest*, 88(4):531-536, 1985.
068. MOURA, A.; CHOMA, L.; BENDLACH, L.I. - Amiodarona e infiltrado pulmonar alvéolo-intersticial difuso. Relato de um caso. *Arq. Bras. Cardiol.*, 42(3):213-216, 1984.
069. NALOS, P.C.; KASS, R.M.; GANG, E.S.; FISHBEIN, M.C.; MANDEL, W.J.; PETER, T. - Life-threatening postoperative pulmonary complications in patients with previous amiodarone pulmonary toxicity undergoing cardiothoracic operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 93:904-912, 1987.
070. NERY, L.E.; SANDOVAL, P.R.M.; JARDIM, J.R.B.; BAGATIN, E.; ALONSO, G. - The effects of smoking and silica

- exposure on pulmonary epithelial permeability: a radioaerosol study with ^{99m}Tc -DTPA. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 21:223-232, 1988.
071. NOLOP, K.B.; MAXWELL, D.L.; FLEMING, J.S.; BRAUDE, S.; HUGHES, J.M.B.; ROYSTON, D. - A comparison of ^{99m}Tc -DTPA and ^{113m}In -DTPA aerosol clearances in humans. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 136:1112-1116, 1987.
072. NOLOP, K.B.; MAXWELL, D.L.; ROYSTON, D.; HUGHES, J.M.B. - Effect of raised thoracic pressure and volume on ^{99m}Tc -DTPA clearance in humans. *J. Appl. Physiol.*, 60(5):1493-1497, 1986.
073. NORDENSTAM, C.G.S.; WANDTKE, J.C.; HOOD JR., W.B.; ZUGBE, F.T.; BUTLER, L. - Amiodarone pulmonary toxicity. *Chest*, 88 (1):143-145, 1985.
074. O'BERDORSTER, G.; UTELL, M.J.; MORROW, P.E.; HYDE, R. W.; WEBER, D.A. - Bronchial and alveolar absorption of inhaled ^{99m}Tc -DTPA. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 134: 944-950, 1986.
075. O'BERDORSTER, G.; UTELL, M.J.; WEBER, D.A.; IVANOVICH, M.; HUDE, R.W.; MORROW, P.E. - Lung clearance of inhaled ^{99}Tc -DTPA in the dog. *J. Appl. Physiol.*, 57:589-595, 1984.
076. O'BRODOVICH, H.; COATES, G.; MARRIN, M. - Effect of inspiratory resistance and PEEP on ^{99m}Tc -DTPA clearance. *J. Appl. Physiol.*, 60 (5):1461-1465, 1986.
077. PIRCHER, F.J.; TEMPLE, J.R.; KIRSCH, W.J.; REEVES, R.J. - Distribution of pulmonary ventilation determined by radioisotope scanning. *American Journal of Roentgenology*, 94: 807-814, 1965.
078. POLLAK, P.T.; SAMI, M. - Acute necrotizing pneumonitis and hyperglycemia after amiodarone therapy. *Am. J. Med.*, 76:935-939, 1984.
079. POUCELL, S.; IRETON, J.; MAYORAL, P.V.; DOWNAR, E.; LARRAT, L.; PATTERSON, J.; BLENDIS, L.; PHILLIPS, M. J. - Amiodarone-associated phospholipidosis and fibrosis of the liver. *Gastroenterology*. 86:926-936, 1984.
080. PRITCHARD, D.A.; SINGH, B.N.; HURLEY, P.J. - Effects of amiodarone on thyroid function in patients with ischaemic heart disease. *Br. Heart J.*, 37:856- 860, 1975.
081. RAEDER, E.A.; PODRID, P.J.; LOWN, B. - Side effects

- and complications of amiodarone therapy. *Am. Heart. J.* 109:975-983, 1985.
082. RAKITA, L.; SOBOL, S.M.; MOSTOW, N.; VROBEL, T. - Amiodarone pulmonary toxicity. *Am. Heart. J.*, 106: 906-915, 1983.
083. RINDERKNECHT, J.; SHAPIRO, L.; KRAUTHAMMER, M.; TAPLIN, G.; WASSERMAN, K.; USZLER, J.M.; EFFROS, R.M. - Accelerated clearance of small solutes from the lungs in interstitial lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 121:105-117, 1980.
084. ROTH, R.J.G.; HANNAN, S.E.; HOOD, I.; FRANZINI, D.A. - Amiodarone pulmonary toxicity presenting as bilateral exudative pleural effusions. *Chest*, 92(1):179-182, 1987.
085. ROTMENSCH, H.H.; LIRON, M.; TUPILSKI, M.; LANIADO, S. - Possible association of pneumonitis with amiodarone therapy. *Am. Heart. J.*, 100(3):412-413, 1980.
086. ROYSTON, D.; MINTY, B.D.; HINGENBOTTAN, J.W.; WALLWORK, J.; JONES, G.J. - The effect of surgery with cardiopulmonary bypass on alveolar-capillary barrier function in human beings. *Ann. Thorac. Surg.*, 40(2): 139-143, 1985.
087. RUSSEL, D.C.; PATON, L.; DOUGLAS, A.C. - Amiodarone associated alveolitis and polyarthropathy. *Br. Heart. J.*, 50:491-494, 1983.
088. SAS INSTITUTE INC., SAS USER'S GUIDE: STATISTICS. 5 ed Cary, NC, 1985.
089. SCLAROVSKY, S.; LEWIN, R.F.; KRACOFF, O.; STRASBERG, B.; ARDITTI, A.; AGMON, J. - Amiodarone induced polymorphous ventricular tachycardia. *Am. Heart J.*, 105:6, 1983.
090. SIMANI, A.S.; INOUE, S.; HOGG, J.C. - Penetration of the respiratory epithelium of guinea pigs following exposure to cigarette smoke. *Lab. Invest.*, 31:75-81, 1974.
091. SNEDECOR, G.W.; COCHRAN, W.G. - *Statistical methods*. 7. ed. Ames, The IOWA State University Press, 1980.
092. SOBOL, S.M.; RAKITA, L. - Pneumonitis and pulmonary fibrosis associated with amiodarone treatment: a possible complication of a new antiarrhythmic drug. *Circulation*, 65(4):819-824, 1982.

093. SUAREZ, L.D.; PODEROSO, J.J.; ELSNER, B.; BUNSTER, A.M.; ESTEVA, H.; BELLOTTI, M. - Subacute pneumopathy during amiodarone therapy. *Chest*, 83(3):566-567, 1983.
094. THRASHER, D.K.; BRIGGS, D.D. - Pulmonary sarcoidosis. *Clinics in Chest Medicine*, 3(3):357-563, 1982.
095. VARGAS, F.S.; CUKIER, A.; TERRA FILHO, M.; ROMEIRO NETO, M. - Alterações da função pulmonar consequentes a insuficiência cardíaca. *Jornal de Pneumologia*, 8(1):35-39, 1982.
096. VERIN, P.; GENDRE, P.; BARCHEWITZ, G.; LAURENT-BRONCHAT, G.; YECOUBI, M.; MORAX, S. - Thesaurismose corneenne par amiodarone: donnés recentes. *Arch. Ophtalmol.*, 31:581-596, 1978.
097. WAN LUI, F.L.; COHEN, R.D.; DOWNAR, E.; BUTANY, J.W.; EDELSON, J.D.; REBUCK, A.S. - Amiodarone pulmonary toxicity: functional and ultrastructural evaluation. *Thorax*, 41:100-105, 1986.
098. WEST, J.B.; DOLLERY, C.T. - Distribution of blood flow and ventilation perfusion ratio in the lung, measured with radioactive CO₂. *J. Appl. Physiol.*, 15:405-410, 1969.
099. WEST, J.B. - The use of radioactive material in the study of lung function. In: FISHMAN, A.P. *Pulmonary disease and disorders*. New York, MC GRAW-HILL, Book Company, 1980. p. 376-388.
100. WITTEN, M.L.; LEMEN, R.J.; OUAN, S.F.; SOBONYA, R.E.; ROSEBERRY, H.; STEVENSON, J.L.; CLAYTON, J. - Acute cigarette smoke exposure increases alveolar permeability in rabbits. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 132:321-325, 1985.
101. WRIGHT, A.J.; BRACKENRIDGE, R.G. - Pulmonary infiltration and bone marrow depression complicating treatment with amiodarone. *Br. Med. J.*, 284:1303, 1982.
102. YONEDA, K. - Regional differences in the intercellular junctions of the alveolar-capillary membrane in the human lung. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 12:893-897, 1982.
103. ZAHER, C.; HAMER, A.; PETER, T.; MANDEL, W. - Low-dose steroid therapy for profilaxis of amiodarone-induced pulmonary infiltrates. *New England Journal of Medicine*, 308(13): 779, 1983.



104. ZAMEL, N.; KASS, J.; FLEISCHLI, G.J. - Relative sensitivity of maximal expiratory flow volume curves using spirometer versus body plethysmograph to detect mild airways obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 107:861- 863, 1973.
105. ZHU, Y.Y.; BOTVINICK, E.; DAE, M.; GOLDEN, J.; HATTNER, R.; SHEINMAN, M. - Gallium lung scintigraphy in amiodarone pulmonary toxicity. *Chest*, 93(6):1126-1131, 1988.



TABELAS

TABELA I
Características antropométricas.

Nº	Idade(anos)	Peso(kg)	Altura(cm)	Sexo
GRUPO I				
1	81	75,0	162	M
2	78	59,0	160	M
3	66	68,0	162	M
4	29	61,0	166	F
5	23	44,5	158	F
6	74	70,0	168	M
7	82	73,0	164	M
8	38	79,0	182	M
9	70	63,0	163	M
10	27	69,0	174	M
GRUPO II				
11	30	66,0	160	F
12	26	53,8	165	M
13	25	93,8	172	M
14	36	81,0	176	M
15	25	58,0	160	F
16	24	63,0	168	M
17	29	46,0	164	F
18	27	53,0	164	F
19	25	69,0	183	M
20	28	81,0	178	M
GRUPO III				
21	65	73,0	160	M
22	34	60,0	157	M
23	64	67,7	163	F
24	54	55,5	158	F
25	53	66,0	158	F
26	44	66,0	143	F
27	47	62,0	163	F
28	69	69,0	174	M
29	56	85,0	161	M
30	43	47,0	152	F
GRUPO IV				
31	66	58,3	178	M
32	62	55,8	174	M
33	64	74,2	168	M
34	65	62,5	166	F
35	75	63,5	162	F
36	67	77,2	177	M
37	58	81,0	163	M
38	52	77,0	184	M
39	58	78,0	164	M
40	62	68,0	164	M

TABELA II
Características antropométricas.

	Idade (anos)	Peso (kg)	Altura (cm)
GRUPO I			
Média	56,80	66,15	165,90
D.P.	24,45	9,84	7,21
GRUPO II			
Média	27,50	64,46	169,00
D.P.	3,56	11,95	7,91
GRUPO III			
Média	52,90	65,12	158,90
D.P.	11,10	10,20	7,97
GRUPO IV			
Média	62,90	69,55	170,00
D.P.	6,20	9,08	7,67

TABELA III
Hábito tabágico dos indivíduos do grupo II.

Nº	Cigarros-dia	Tempo de tabagismo (anos)	Maços-ano
11	15	13	9,7
12	25	8	10,0
13	10	6	3,0
14	20	18	18,0
15	15	6	4,5
16	25	5	6,2
17	30	11	16,5
18	20	8	8,0
19	20	10	10,0
20	20	10	10,0
Média	20,00	9,50	9,60
D.P.	5,77	3,89	4,73

Dose de Amiodarona administrada por via oral.

TABELA IV
No Grupo III.

Nº	Dose/dia (mg)	Dose Semanal (mg)	Tempo (meses)	Dose acumulada (gramas)
21	142,8	1000	28	112,0
22	400,0	2800	49	548,8
23	142,8	1000	48	192,0
24	200,0	1400	35	196,0
25	142,8	1000	58	232,0
26	600,0	4200	46	772,8
27	500,0	3500	72	1008,0
28	285,7	2000	72	576,0
29	400,0	2800	32	358,4
30	200,0	1400	30	168,0
Média	301,41	2110,00	47,00	416,40
D.P.	164,76	1153,21	16,31	300,12

TABELA V
No Grupo IV

Nº	Dose/dia (mg)	Dose Semanal (mg)	Tempo (meses)	Dose Acumulada (gramas)
31	200,0	1400	60	336,0
32	400,0	2800	14	156,0
33	200,0	1400	13	72,8
34	200,0	1400	84	470,4
35	600,0	4200	24	403,2
36	200,0	1400	8	44,8
37	400,0	2800	15	168,0
38	400,0	2800	12	134,4
39	200,0	1400	48	268,8
40	142,8	1000	7	28,0
Média	294,28	2060,00	28,50	208,24
D.P.	146,96	1028,70	26,37	154,22

TABELA VI
Espirometria.

Nº	CVF		VEF1		VEF1/CVF (X 100)
	litros	% Predito	litros	% Predito	
GRUPO I					
1	3,7	141,5	3,3	169,7	88
2	2,8	106,1	2,7	138,4	97
3	4,2	133,1	3,5	145,6	84
4	3,7	101,6	3,7	123,0	100
5	3,2	92,1	3,0	102,6	93
6	2,6	79,3	2,2	88,6	85
7	2,8	75,7	1,9	90,8	89
8	4,6	88,7	3,9	93,6	84
9	2,4	77,6	2,1	89,6	88
10	4,0	80,0	3,7	90,0	91
GRUPO II					
11	3,0	86,6	2,9	100,1	96
12	3,9	87,9	3,5	96,6	89
13	4,2	85,0	3,8	95,0	107
14	4,8	97,0	3,3	83,0	69
15	2,9	81,5	2,4	83,0	84
16	3,3	79,0	3,1	82,0	96
17	3,2	88,0	2,8	93,0	87
18	3,9	106,0	3,4	112,0	87
19	4,6	81,9	4,6	100,8	100
20	5,6	107,2	4,6	108,8	82
GRUPO III					
21	3,0	111,1	2,7	126,0	90
22	4,0	107,0	3,9	130,3	98
23	1,9	68,5	1,8	81,1	93
24	3,2	112,9	2,7	116,5	83
25	3,0	103,7	2,6	111,4	87
26	1,6	64,0	1,5	71,0	94
27	2,5	79,0	2,2	86,0	87
28	3,6	95,0	2,3	77,0	63
29	2,5	74,0	2,3	87,0	92
30	2,4	84,0	1,8	77,0	76
GRUPO IV					
31	2,8	68,0	2,1	65,0	74
32	1,9	49,2	1,9	61,4	97
33	2,4	69,0	1,6	59,0	66
34	2,8	98,0	2,3	10,0	81
35	1,5	60,6	1,4	72,9	93
36	3,1	77,9	2,8	89,0	88
37	2,7	78,9	2,3	86,3	85
38	3,7	75,0	2,9	75,0	78
39	2,3	65,0	1,8	66,0	78
40	1,8	54,1	1,7	67,4	96

CVF = Capacidade Vital Forçada

VEF1 = Volume Expiratório Forçado no 1º segundo

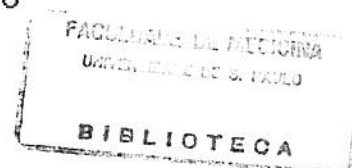


TABELA VII
Fluxo expiratório forçado (FEF).

Nº	FEF25-75%		FEF25-75%/CVF (X 100)
	l/seg	% Predito	
GRUPO I			
1	3,4	123,6	93
2	3,7	127,7	131
3	3,0	90,4	72
4	4,4	112,0	117
5	3,5	91,2	109
6	2,8	83,7	108
7	2,5	85,0	118
8	3,9	75,8	83
9	2,1	66,3	90
10	4,4	88,0	101
GRUPO II			
11	3,3	87,7	110
12	3,2	68,9	82
13	5,6	110,0	132
14	2,5	51,0	53
15	3,2	83,0	111
16	5,3	108,0	162
17	6,6	114,0	205
18	3,8	96,0	97
19	5,4	97,8	117
20	3,5	66,4	61
GRUPO III			
21	2,9	99,2	97
22	4,6	113,0	116
23	1,7	55,8	87
24	2,1	68,8	65
25	3,0	96,2	103
26	3,2	106,8	203
27	3,9	90,0	153
28	0,9	24,0	25
29	3,7	103,0	151
30	1,7	51,0	70
GRUPO IV			
31	2,4	59,0	84
32	3,6	89,2	180
33	4,3	96,0	53
34	2,7	88,0	94
35	2,1	76,9	126
36	3,0	76,9	96
37	3,4	92,8	125
38	5,5	115,0	148
39	1,4	39,0	63
40	2,5	72,0	141

FEF25-75% = Fluxo entre 25-75% da CVF (litros / segundo)
CVF = Capacidade Vital Forçada.

TABELA VIII
 Resultados da Análise de Variância e Comparações Múltiplas
 (Método de Tukey): Variáveis espirométricas.

Variável	F	p	Comparações Múltiplas*			
			GRUPOS			
			I	II	III	IV
CVF(% pr.)	4,91	0,0058	A	A B	A B	B
Média			97,57	90,01	89,92	69,57
D.P.			23,35	10,02	18,32	13,95
VEF1(% pr.)	6,21	0,0016	A	A B	A B	B
Média			113,19	95,43	96,33	74,20
D.P.			29,19	10,54	22,31	13,44
(VEF1/CVF)X100	1,04	0,3881				
Média			89,90	89,70	86,30	83,60
D.P.			5,42	10,64	10,26	10,07
FEF25-75%(% pr.)	0,75	0,5321				
Média			94,37	88,28	80,78	74,48
D.P.			20,21	20,93	29,34	33,42
FEF25-75%/CVF	0,14	0,9372				
Média			102,20	113,00	107,00	111,00
D.P.			17,93	45,67	51,33	39,94

F = valor da estatística de Fisher-Snedecor

p = nível descritivo de probabilidade

CVF = Capacidade Vital Forçada

VEF1 = Volume Expiratório Forçado no 1º segundo

FEF = Fluxo Expiratório Forçado

FEF25-75% = Fluxo entre 25 e 75% da CVF

(% pr.) = porcentagem do predito

(*) = letras iguais indicam que não há diferença entre as médias das variáveis para os grupos comparados.

TABELA IX
Radioatividade (contagens / imagem) nos campos pulmonares.

Nº	Superior		Médio		Inferior	
	Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo
GRUPO I						
1	4252	4454	8221	8824	12603	12787
2	3377	4057	7399	8049	9184	11903
3	4562	5485	8932	9484	10945	10720
4	1854	1880	3548	3763	4078	4371
5	3921	3812	6685	7313	7813	7879
6	3453	3714	6662	6805	7833	7600
7	3835	3728	7583	7077	7779	6040
8	1836	1903	2589	3723	3579	4186
9	3449	4302	7720	8263	10398	10005
10	2949	2920	5780	6425	6721	7134
GRUPO II						
11	3419	3397	6552	7375	6843	8412
12	1510	1833	3091	3433	4144	4472
13	3853	3941	6680	6829	6552	7617
14	3672	3096	5511	5345	7214	5808
15	798	1265	1141	1659	1191	1868
16	2828	3020	5631	6599	5821	6965
17	2816	4050	5448	6390	6698	6461
18	3019	2350	5579	4329	7073	5185
19	5574	5933	10641	11976	11331	12569
20	4047	4765	6446	7980	5821	7368
GRUPO III						
21	1651	1857	4748	5261	5962	5574
22	2957	3718	6697	6656	8114	7251
23	5097	3887	10108	7870	12505	8058
24	5712	5993	8667	11071	9664	12079
25	3867	3684	7119	8816	7638	10277
26	2680	3028	6211	6250	7619	6671
27	1936	2093	4045	4417	5258	3648
28	1144	1860	2498	4316	2225	4264
29	921	1021	1705	1871	1991	2382
30	3596	3746	6632	7050	8491	8538
GRUPO IV						
31	519	919	984	1489	921	2030
32	2297	1444	2976	2697	2856	3054
33	774	444	1133	801	1258	826
34	1190	795	2042	1426	2925	1517
35	3925	3791	8983	8134	10147	9770
36	2026	2280	4078	3969	4216	4825
37	3339	3023	6112	5309	5561	5567
38	2883	3204	6806	8778	10280	10094
39	1873	4036	4288	6054	4042	6285
40	1551	1962	2185	3047	4415	4633

TABELA X
Radioatividade em contagens por imagem.

Nº/Pulmão	Direito	Esquerdo	Global
Grupo I			
1	25076	26065	51141
2	19960	24009	43969
3	24439	25689	50128
4	9480	10014	19494
5	18419	19008	37427
6	17948	18119	36067
7	19197	16845	36042
8	8004	9812	17816
9	21567	22601	44168
10	15450	16479	31929
Grupo II			
11	16814	19184	35998
12	8845	9738	18583
13	17055	18387	35442
14	16397	14249	30646
15	3058	4792	7850
16	14280	16584	30864
17	14962	16891	31853
19	15671	11864	27535
18	27546	30478	58024
20	16314	20153	36407
Grupo III			
21	12301	12692	25053
22	17768	17625	35393
23	27710	19815	47525
24	24143	29143	53286
25	18624	22777	41401
26	16510	15949	32459
27	11239	10158	21397
28	5867	10440	16307
29	4617	5274	9891
30	18719	19334	38053
Grupo IV			
31	2424	4438	6862
32	8129	7195	15324
33	3165	2091	5256
34	6157	3738	9895
35	23055	21695	44750
36	10320	11074	21394
37	15012	13894	28911
38	19969	22076	42045
39	10203	16375	26578
40	8151	9642	17793

TABELA XI
Radioatividade em contagens por imagem.

Pulmão	Direito	Esquerdo	Global
--------	---------	----------	--------

GRUPO I

Média	17954,00	18864,10	36818,10
D.P.	5663,71	5863,95	11421,71

GRUPO II

Média	15094,20	16232,00	31320,20
D.P.	6235,83	6898,44	12936,60

GRUPO III

Média	15749,80	16320,70	32076,50
D.P.	7371,65	6968,05	13850,65

GRUPO IV

Média	10658,50	11221,80	21880,80
D.P.	6803,13	7190,50	13770,46

TABELA XII
 Resultados do ajuste do Modelo de Regressão Linear Múltipla.
 Número máximo de contagens por imagem e espirometria.

Variável	Parâmetro Estimado	Erro Padrão	t	p	R2
Intercepto	21523,00	7632,34	2,82	0,0077	
CVF	-7472,06	6164,09	-1,21	0,2331	0,10
VEF1	11879,00	6802,84	1,75	0,0891	

(t) = valor da estatística t-Student para teste da hipótese H_0 : parâmetro = 0

(p) = nível descritivo de probabilidade associado a t

(R2) = coeficiente de determinação

CVF = Capacidade Vital Forçada

VEF1 = Volume Expiratório Forçado no 1º segundo

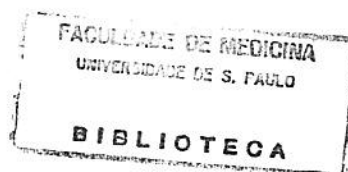


TABELA XIV
Valores percentuais da inalação pulmonar relativa.

Região	Superior	Média	Inferior
GRUPO I			
Média	24,20	34,30	41,50
D.P.	2,25	1,94	3,92
GRUPO II			
Média	26,30	34,50	39,20
D.P.	3,16	2,06	3,04
GRUPO III			
Média	25,40	34,70	39,90
D.P.	1,42	1,49	1,91
GRUPO IV			
Média	26,00	34,00	40,00
D.P.	3,09	2,74	4,13

TABELA XV
Resultados da Análise de Variância: Percentuais de inalação relativa(*) em ambos pulmões, nos grupos estudados.

Região	F	p
Superior	1,27	0,2977
Média	0,21	0,8909
Inferior	0,82	0,4907

* Dados submetidos à transformação arco seno da raiz quadrada da proporção.

F = Valor da estatística de Fisher-Snedecor
p = Nível descritivo de probabilidade

TABELA XVI

Taxa de " clearance " alvéolo-capilar (K%/min).

Campo Nº	Superior		Médio		Inferior	
	Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo
GRUPO I						
1	1,2	1,0	1,2	1,5	1,1	1,1
2	1,6	0,3	1,6	0,7	1,3	1,3
3	2,5	2,6	1,5	1,5	0,6	0,6
4	2,1	0,5	1,8	0,7	1,7	0,7
5	1,4	0,8	0,5	0,9	0,3	1,1
6	1,7	1,1	1,3	0,4	0,2	0,2
7	1,0	1,3	0,7	1,7	0,5	0,8
8	0,8	1,5	1,1	1,4	0,4	1,0
9	1,4	1,9	1,1	1,3	0,6	0,8
10	1,9	1,7	0,9	1,6	1,0	1,2
GRUPO II						
11	3,8	4,4	3,3	3,9	3,2	3,4
12	2,3	2,1	1,5	1,1	1,9	1,8
13	2,2	2,0	2,0	1,8	1,8	1,7
14	5,2	3,1	3,7	2,3	3,5	1,0
15	2,8	10,4	5,2	6,8	3,9	5,5
16	3,9	4,4	4,1	4,4	3,9	4,1
17	4,6	4,0	3,6	2,4	2,2	1,7
18	5,3	4,0	5,0	3,2	4,6	3,0
19	4,2	3,5	3,3	3,0	2,2	1,8
20	1,8	1,7	2,0	1,3	2,0	1,6
GRUPO III						
21	2,3	2,9	2,4	3,4	1,1	1,9
22	2,3	2,9	1,9	1,8	1,2	1,3
23	2,6	4,0	1,6	2,4	0,4	0,2
24	1,9	1,4	1,4	0,6	0,6	0,1
25	1,9	2,0	1,0	1,9	0,8	1,4
26	0,8	2,2	0,8	1,6	0,7	0,9
27	1,7	2,5	1,1	1,7	0,3	0,8
28	1,0	1,1	0,7	0,7	1,3	0,6
29	2,3	1,1	1,4	0,9	1,9	0,4
30	1,6	0,9	1,2	1,0	1,3	1,4
GRUPO IV						
31	2,8	4,9	1,1	1,7	1,3	1,6
32	3,5	4,9	3,3	4,2	2,7	4,2
33	3,7	0,4	2,7	0,6	3,9	2,4
34	3,7	1,2	3,8	0,4	2,7	1,1
35	2,3	3,0	2,0	3,1	1,3	2,0
36	3,8	2,5	3,0	2,2	2,8	1,6
37	3,3	2,2	3,3	1,9	2,7	2,6
38	4,1	4,3	2,9	2,7	2,0	1,9
39	3,5	4,3	3,4	3,2	1,8	2,5
40	3,4	2,8	2,5	2,9	3,1	2,6

TABELA XVII
Taxa de "clearance" alvéolo-capilar (K%/min).

Nº/Pulmão	Direito	Esquerdo	Global
GRUPO I			
1	1,1	1,3	1,2
2	1,5	1,0	1,2
3	1,2	1,3	1,3
4	1,8	0,7	1,2
5	0,6	1,0	0,8
6	0,9	0,5	0,7
7	0,7	1,3	1,0
8	0,7	1,3	1,0
9	0,9	1,2	1,0
10	1,1	1,4	1,3
GRUPO II			
11	3,4	3,8	3,6
12	1,8	1,6	1,7
13	2,0	1,8	1,9
14	3,9	1,9	2,9
15	4,1	7,1	5,8
16	4,0	4,3	4,1
17	3,1	2,5	2,8
18	4,9	3,2	4,1
19	3,0	2,6	2,8
20	1,9	1,5	1,7
GRUPO III			
21	1,7	2,6	2,2
22	1,6	1,8	1,7
23	1,2	1,8	1,4
24	1,1	0,6	0,8
25	1,1	1,7	1,4
26	0,8	1,4	1,1
27	0,8	1,5	1,2
28	1,0	0,7	0,8
29	1,8	0,7	1,2
30	1,3	1,2	1,2
GRUPO IV			
31	1,5	2,2	2,0
32	3,2	4,3	3,7
33	3,4	1,3	2,5
34	3,3	0,8	2,3
35	1,7	2,6	2,1
36	3,1	2,0	2,5
37	3,1	2,2	2,7
38	2,6	2,5	2,6
39	2,7	3,2	3,0
40	3,0	2,7	2,8

TABELA XVIII

Taxa de "clearance" alvéolo-capilar (K%/min).

Campo	Superior		Médio		Inferior		
	Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo	
			GRUPO I				
Média	1,56	1,27	1,17	1,17	0,77	0,88	
D.P.	0,51	0,68	0,40	0,45	0,48	0,32	
			GRUPO II				
Média	3,61	3,96	3,37	3,02	2,92	2,56	
D.P.	1,26	2,47	1,24	1,70	1,01	1,41	
			GRUPO III				
Média	1,84	2,10	1,35	1,60	0,96	0,90	
D.P.	0,58	1,00	0,51	0,86	0,49	0,59	
			GRUPO IV				
Média	3,41	3,05	2,80	2,29	2,43	2,25	
D.P.	0,51	1,54	0,78	1,18	0,82	0,84	

TABELA XIX

Taxa de "clearance" alvéolo-capilar (K%/min).

Pulmão	Direito	Esquerdo	Global	
			GRUPO I	
Média	1,05	1,10	1,07	
D.P.	0,38	0,29	0,20	
			GRUPO II	
Média	3,21	3,03	3,14	
D.P.	1,05	1,71	1,29	
			GRUPO III	
Média	1,24	1,40	1,30	
D.P.	0,35	0,62	0,41	
			GRUPO IV	
Média	2,76	2,38	2,62	
D.P.	0,66	0,96	0,48	

TABELA XX
Tempo de meia-vida (minutos) do "clearance" alvéolo-capilar.

Campo Nº	Superior		Médio		Inferior	
	Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo
GRUPO I						
1	55,7	63,2	56,5	43,5	61,1	58,6
2	41,5	223,8	42,4	87,1	51,7	49,8
3	26,9	26,3	46,0	45,1	113,7	102,0
4	32,0	131,0	38,3	95,8	39,6	86,7
5	48,5	80,9	127,0	74,3	181,0	60,2
6	40,2	58,3	49,8	154,9	308,0	239,2
7	65,9	52,1	92,8	39,2	126,1	77,5
8	80,6	45,9	61,4	47,6	156,8	64,1
9	48,3	35,8	59,0	51,0	105,6	83,1
10	36,4	39,3	69,3	42,8	65,0	57,0
GRUPO II						
11	18,1	15,6	20,8	17,6	21,0	20,0
12	29,7	31,6	44,2	58,3	36,0	37,7
13	30,1	33,1	33,5	38,2	37,9	40,6
14	13,2	21,7	18,5	29,3	19,7	65,1
15	23,9	6,6	13,2	10,1	17,4	12,5
16	17,5	15,4	16,8	15,4	17,4	16,5
17	14,8	16,9	19,1	28,6	31,0	40,2
18	12,8	17,1	13,7	21,4	14,8	22,8
19	16,2	19,3	20,4	22,4	30,2	36,6
20	37,0	39,3	34,2	52,9	34,5	42,9
GRUPO III						
21	29,6	23,4	28,8	20,0	57,9	35,9
22	29,4	23,7	35,6	37,9	57,2	51,8
23	26,1	17,0	42,7	27,9	172,9	259,3
24	34,9	47,5	60,6	104,9	112,8	391,9
25	36,4	34,0	64,0	34,8	79,3	46,7
26	81,0	30,5	80,6	42,5	89,9	70,1
27	39,1	26,8	60,0	39,0	199,4	83,2
28	63,1	60,2	94,3	87,5	51,2	107,4
29	30,8	61,1	48,2	75,7	35,3	151,3
30	42,0	70,3	55,1	64,0	50,6	48,1
GRUPO IV						
31	24,1	14,0	59,4	39,5	52,5	43,0
32	19,3	14,1	20,5	16,3	25,1	16,3
33	18,3	142,0	25,0	102,6	17,6	28,6
34	18,4	56,7	17,9	166,3	24,9	59,9
35	29,8	22,6	33,4	22,3	53,0	33,2
36	17,7	27,4	22,7	30,5	24,2	42,6
37	20,9	30,8	20,6	34,8	25,2	26,5
38	16,8	16,0	23,4	25,2	33,6	35,1
39	19,6	16,1	20,2	21,2	37,9	27,4
40	19,8	23,9	27,4	23,7	22,2	26,1

TABELA XXI

Tempo de meia-vida (minutos) do "clearance" alvéolo-capilar.

Nº/Pulmão	Direito	Esquerdo	Global
GRUPO I			
1	58,5	53,0	55,6
2	46,1	68,9	56,4
3	54,0	49,5	51,6
4	37,4	96,3	54,9
5	104,6	68,8	82,6
6	74,5	130,6	95,4
7	95,3	51,6	67,9
8	91,9	53,1	66,1
9	72,2	56,8	63,4
10	57,9	47,2	51,9
GRUPO II			
11	20,3	18,2	19,1
12	37,2	41,5	39,3
13	34,2	37,9	36,0
14	17,5	35,0	23,2
15	16,7	9,7	11,9
16	17,2	15,9	16,5
17	21,8	27,4	24,5
18	14,0	21,0	16,5
19	22,4	25,8	24,1
20	35,0	45,2	40,0
GRUPO III			
21	38,5	25,7	30,8
22	41,4	37,6	39,4
23	56,3	38,2	47,0
24	62,0	113,4	82,6
25	59,5	39,2	46,4
26	84,8	47,0	61,1
27	79,3	43,4	57,2
28	66,8	87,0	78,3
29	37,8	92,4	55,9
30	50,1	56,8	53,3
GRUPO IV			
31	44,3	30,1	34,2
32	21,6	15,8	18,5
33	20,1	52,9	27,2
34	20,8	79,2	29,5
35	39,2	16,3	31,8
36	22,1	33,7	27,0
37	22,2	30,2	25,5
38	26,2	26,6	26,4
39	24,9	21,5	22,7
40	22,9	24,9	23,9

TABELA XXII

Tempo de meia-vida (minutos) do "clearance" alvéolo-capilar.

Campo	Superior		Médio		Inferior	
	Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo
	GRUPO I					
Média	47,60	75,66	64,25	68,13	120,86	87,82
D.P.	16,26	59,88	27,01	36,54	80,49	55,59
	GRUPO II					
Média	21,33	21,66	23,44	29,42	25,99	33,49
D.P.	8,38	9,95	10,28	15,93	8,78	15,76
	GRUPO III					
Média	41,24	39,45	56,99	53,42	90,65	124,56
D.P.	17,45	18,84	19,88	28,09	55,40	115,62
	GRUPO IV					
Média	20,47	36,36	27,05	48,24	31,62	33,87
D.P.	3,84	39,23	12,19	48,33	12,49	12,16

TABELA XXIII

Tempo de meia vida (minutos) do "clearance" alvéolo-capilar.

Pulmão	Direito	Esquerdo	Global
	Grupo I		
Média	69,24	67,58	64,58
D.P.	22,37	26,53	14,37
	GRUPO II		
Média	23,63	27,76	25,11
D.P.	8,56	11,81	10,03
	GRUPO III		
Média	57,65	58,07	55,20
D.P.	16,31	29,12	16,04
	GRUPO IV		
Média	26,43	34,12	26,67
D.P.	8,35	18,60	4,50

TABELA XXIV

Resultados da Análise de Variância e Comparações Múltiplas das variáveis T 1/2 e K%/min nos quatro grupos.

Variável	F	p	Comparações Múltiplas*			
			GRUPOS			
			I	II	III	IV
CPM	2,30	0,0934				
T 1/2 PD #	30,60	0,0001	A	B	A	B
T 1/2 PE #	9,84	0,0001	A	C	A B	B C
T 1/2 G #	30,48	0,0001	A	B	A	B
K%/min PD ##	29,32	0,0001	A	B	A	B
K%/min PE ##	9,04	0,0001	A	C	A B	B C
K%/min G ##	25,51	0,0001	A	B	A	B

= variável submetida à transformação logarítmica
= variável submetida à transformação arco seno raiz quadrada da proporção.

F = valor da estatística de Fisher-Snedecor

p = nível descritivo de probabilidade

(*) = letras iguais indicam que não há diferença entre as médias das variáveis para os grupos comparados.

CPM = número máximo de contagens por minuto

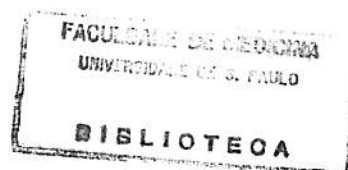
T 1/2 = Tempo de meia vida

K%/min = Taxa de " clearance "

PD = Pulmão Direito

PE = Pulmão Esquerdo

G = Global



SUMMARY AND CONCLUSIONS

7. SUMMARY AND CONCLUSIONS

In order to evaluate the role of the clearance of ^{99m}Tc Technetium chelated to diethylenetriamine-penta-acetate (^{99m}Tc -DTPA) in amiodarone induced pulmonary disease, 40 individuals were studied in four groups.

Group I: 10 normal non smoking volunteers (8 men and 2 women), whose mean age was 56.80 years.

Group II: 10 normal smoking volunteers (6 men and 4 women), aging 27.50 years in average.

Group III: 10 non smoking patients (4 men and 6 women), aging 52.90 years in average, who were chronically taking oral amiodarone.

Group IV: 10 patients with amiodarone induced pulmonary disease (8 men and 2 women), four non-smokers, two smokers and four previous smokers. Their mean age was 62.90 years. All of them were taking oral amiodarone and none has smoked in the 4 weeks previous to the study.

After spirometry, where a volume-time curve was registered, all individuals inhaled 740 MBq of ^{99m}Tc -DTPA diluted in 4 ml of saline, for five minutes. Pulmonary images were obtained in a computadorized scintillation camera and 9 regions of interest were selected. A clearance curve of each region was determined, from which the effective half-life in minutes ($T_{1/2}$) and the alveolar-capilar clearance rate per minute ($k\%/min$) of the radiolabeled aerosol were measured.

The spirometric analysis disclosed a statistically lower value of the forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in the first second (FEV1) in the patients of group IV when compared to group I.

The total radioactivity count for both lungs were not influenced by FVC and FEV1. The ^{99m}Tc -DTPA clearance rate was higher in groups II and IV, but these two groups could not be statistically differentiated.


Based on these results it is concluded:

I

Patients with amiodarone induced pulmonary pneumonitis have higher clearance rates of ^{99m}Tc -DTPA than normal non smoking controls and than patients taking amiodarone but with no lung toxicity.

II

It is not possible to separate patients with amiodarone induced disease from normal smokers by determining ^{99m}Tc -DTPA clearance rates.



III

The determination of the alveolar-epithelial barrier integrity by ^{99m}Tc -DTPA clearance rate is a more sensitive test than spirometry in the evaluation of amiodarone induced pneumonitis making it possible to differentiate these patients from those who take the drug and have no lung toxicity.

