

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
MESTRADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS – ÁREA: FISILOGIA

**REPERCUSSÕES CARDIO-RESPIRATÓRIAS DA MANOBRA DE
RECRUTAMENTO ALVEOLAR EM CÃES SUBMETIDOS À LESÃO
PULMONAR AGUDA UNILATERAL**

INDIANARA MARIA ARAÚJO DO NASCIMENTO

Recife-PE
2004

INDIANARA MARIA ARAÚJO DO NASCIMENTO

**REPERCUSSÕES CARDIO-RESPIRATÓRIAS DA MANOBRA DE
RECRUTAMENTO ALVEOLAR EM CÃES SUBMETIDOS À LESÃO
PULMONAR AGUDA UNILATERAL**

Dissertação submetida ao Colegiado do Curso de Mestrado em Ciências Biológicas, área de concentração em Fisiologia, do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre.

ORIENTADOR: PROF. DR. CARLOS PERES DA COSTA.

CO-ORIENTADORA: PROFA. DRA. DENIA FITTIPALDI DUARTE.

**Recife-PE
2004**

Nascimento, Indianara Maria Araújo do
Repercussões cardio-respiratórias da manobra
de recrutamento alveolar em cães submetidos à lesão
pulmonar aguda unilateral / Indianara Maria Araújo do
Nascimento. – Recife : O Autor, 2004.
102 folhas : il., fig., tab.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal
de Pernambuco. CCB. Fisiologia, 2004.

Inclui bibliografia.

1. Ciências biológicas – Fisiologia. 2. Fisiologia
respiratória – Experimento em cães – Complacência
pulmonar – Resistência de vias aéreas – Oxigenação
arterial. 3. Fisiologia cardiovascular – Hemodinâmica
– Efeitos da pressão positiva. 4. Recrutamento
alveolar – Lesão pulmonar aguda em cães. I. Título.

612.215
612.21

CDU (2.ed.)
CDD (22.ed.)

UFPE
BC2005-292

INDIANARA MARIA ARAÚJO DO NASCIMENTO

**REPERCUSSÕES CARDIO-RESPIRATÓRIOS DA MANOBRA DE
RECRUTAMENTO ALVEOLAR EM CÃES SUBMETIDOS A LESÃO
PULMONAR AGUDA UNILATERAL**

Defesa de Dissertação de Mestrado em 28 de dezembro de 2004

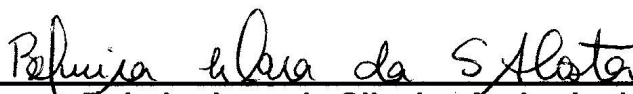
BANCA EXAMINADORA



Antônio Roberto de Barros Coelho



Antônio Roberto Leite Campêlo



Belmira Lara da Silveira Andrade da Costa

O presente trabalho foi realizado no Laboratório do Núcleo de Cirurgia Experimental da Universidade Federal de Pernambuco na vigência do auxílio SAUX 09-687/2002, concedido pelo Conselho de Ensino para Graduados e Pesquisa da UFPE, CAPES.

A dúvida é o começo da sabedoria.
(Segurs)

Aos que me acompanharão sempre
na lembrança e no amor (*in memoriam*):

Virgilina, minha avó

Adriene, minha prima-irmã.

Aos meus eternos amores,

Maria José, minha mãe

Antônio, meu pai

Tila, minha tia.

AGRADECIMENTOS

Existem algumas pessoas que foram fundamentais para a elaboração desta dissertação, e outras que, pela presença significativa, neste período da minha vida, contribuíram na minha evolução científica, profissional e, principalmente, pessoal:

- Carlos Peres da Costa, meu orientador, agradeço pelo apoio e por ter-me concedido a oportunidade de trabalhar naquilo que mais desejava, Fisiologia Respiratória, e no desenvolver deste projeto, um sonho realizado. Gostaria de ressaltar também, minha gratidão ao permitir o encontro de pessoas fundamentais para o meu desenvolvimento como pesquisadora.

- Denia Fittipaldi Duarte, minha co-orientadora, pela leitura e orientação incansáveis deste trabalho, desde o seu desenvolvimento, até a sua conclusão. A sua amizade e dedicação foram peças fundamentais na evolução deste projeto e na minha formação acadêmica.

- Francimar Ferrari Ramos, meu grande amigo, pela dedicação, apoio e incentivo, não apenas no desenvolvimento deste trabalho, mas desde o início da minha vida profissional. Se hoje sou capaz de buscar respostas as minhas perguntas, o que nos torna pesquisadores, e amo minhas profissões, a Fisioterapia e a Docência, devo a inspiração que busco nele. Inspiração essa, não apenas profissional, mas principalmente, pessoal.

- Lívia Andrade, minha amiga, pela dedicação, apoio e companheirismo constantes no desenvolvimento deste trabalho. Sua presença ao meu lado, foi de fundamental importância em todos os momentos desta dissertação, assim como, continua sendo em minha vida.

- Ao professor Antônio Roberto Coelho, que nos acolheu de portas abertas no Núcleo de Cirurgia Experimental, permitindo não apenas a viabilidade técnica deste trabalho, como também os conhecimentos necessários quanto ao manuseio dos animais de laboratório e procedimentos básicos de cirurgia.
- A professora Sílvia Limongi e ao professor Frederico Maia, pela participação significativa em uma das etapas deste trabalho. Sem tais participações, este trabalho poderia não conter informações de fundamental importância, e com certeza eu não teria aprendido a analisar meus resultados com outros olhos, a do microscópio.
- A Anna Myrna, minha amiga, pela compreensão, apoio e principalmente paciência ao tratar não apenas os resultados deste estudo, como também a mim.
- A Dayse Amorim, minha amiga, pelo apoio e ensinamentos na conclusão deste trabalho.
- A Patrícia Rocco, pelo auxílio incondicional. As respostas às minhas dúvidas, estavam todas guardadas em seu universo de conhecimentos, e não houve um momento sequer em que elas não me fossem repassadas com tamanha atenção. Desde a metodologia até a discussão desta dissertação sou capaz de encontrar um toque seu.
- A Marta Damasceno, pela atenção e ensinamentos repassados, fundamentais na indução da lesão pulmonar.
- Aos funcionários do Laboratório do Núcleo de Cirurgia Experimental, pela aquisição e manutenção dos animais, inclusive durante o experimento.
- Aos professores do curso de Mestrado em Fisiologia da Universidade Federal de Pernambuco pelos ensinamentos e apoio no decorrer do curso.

- A Ana Lúcia Gusmão, fonte de inspiração pessoal e profissional. Se alguém conseguisse olhar nossos trabalhos e nossa vida como profissionais com atenção, com certeza veria detalhes de sua presença em cada um deles.

- A KESA, em especial a Leopoldino, grande parceiro no desenvolvimento de nossas pesquisas, permitindo a viabilidade técnica deste trabalho, ao nos fornecer o ventilador mecânico.

- A todos os funcionários da Dixtal, pelo apoio e incentivo na viabilidade técnica deste projeto. Seu equipamento de monitorização hemodinâmica nos permitiu muito mais do que a avaliação dos parâmetros cardiovasculares estudados, como também o aprendizado na mensuração do débito cardíaco, fundamental para pesquisas futuras.

- Aos meus colegas do curso de Mestrado em fisiologia da UFPE, pelo companheirismo, em especial Jader Carneiro Júnior.

- A FIR e a todos os meus alunos, pela compreensão da minha ausência durante a realização deste trabalho.

- A todos os meus amigos que integram a equipe Pulmocárdio, pela amizade, apoio e incentivos constantes.

- A Leonardo Amaral, pelo amor.

- A minha mãe, Maria José, e ao meu pai, Antônio José, pelo amor, paciência, compreensão da ausência, e sacrifícios constantes, bem como pelo exemplo de coragem e determinação.

- A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste sonho.

RESUMO

As repercussões cardio-respiratórias da Manobra de Recrutamento alveolar (MRA) foram analisadas em cães submetidos à lesão pulmonar aguda (LPA) unilateral direita induzida por lavado com solução salina a 0,9% aquecida a 38° C. O grupo LPA (n=6) foi submetido à lesão pulmonar aguda unilateral, enquanto o grupo MRA (n=6), foi submetido à manobra de recrutamento após indução da LPA unilateral. Os parâmetros de mecânica respiratória: complacência estática (C_{ST}) e resistência do sistema respiratório (R_{SR}); gasometria arterial: relação pressão parcial arterial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio (PaO_2/FiO_2), pressão parcial arterial de dióxido de carbono ($PaCO_2$), e diferença alvéolo-arterial de O_2 [$D(A-a)O_2$]; e cardiovasculares: frequência cardíaca (FC) e a pressão arterial média (PAM), foram avaliadas antes e após a lesão pulmonar aguda para o grupo LPA e após a manobra de recrutamento para o grupo MRA. Os parâmetros cardiovasculares também foram avaliados durante a MRA. A análise histológica foi realizada após a lesão pulmonar aguda no grupo LPA e após a manobra de recrutamento no grupo MRA. Constatou-se que após a LPA unilateral, os animais de ambos os grupos, apresentaram redução significativa na C_{ST} e aumento na R_{SR} , com redução na relação PaO_2/FiO_2 , e aumentos na $PaCO_2$ e $D(A-a)O_2$, que foram revertidos após a MRA. A FC apresentou redução após a LPA unilateral, mas não apresentou alteração durante ou após a manobra. A PAM permaneceu inalterada durante todo o experimento. À histologia, observaram-se extensas áreas de colapso alveolar predominantemente nas regiões dependentes da gravidade após a LPA, que foi minimizada após a MRA. Edema alveolar, edema intersticial e infiltrado celular mantiveram-se constantes após a MRA e hiperdistensão alveolar, foi observada após a manobra nas regiões não dependentes da gravidade do pulmão esquerdo. Concluímos que, a MRA aplicada à LPA unilateral, é capaz de melhorar a mecânica ventilatória e a gasometria arterial, sem repercussões hemodinâmicas. No entanto, há presença de hiperdistensão alveolar na região não-dependente do pulmão não submetido a lesão.

ABSTRACT

Cardiopulmonary repercussion from Alveolar Recruitment Maneuver (ARM) was analysed in dogs, which had undergone right acute lung injury (ALI) induced by 0.9% saline solution lavage warmed at 38° C. ALI group (n=6) had undergone a right ALI, while in ARM group (n=6), underwent recruitment maneuver after induction unilateral ALI. Respiratory mechanical parameters: static lung compliance (C_{ST}) and respiratory system resistance (R_{rs}); arterial blood gas measurements: arterial oxygen partial pressure and inspired oxygen fraction (PaO_2/FiO_2) ratio, carbon dioxide partial pressure ($PaCO_2$), and alveolar-arterial oxygen pressure difference [$D(A-a)O_2$]; and cardiovascular parameters data: heart rate (HR), mean arterial blood pressure (MABP), were assessed before and after acute lung injury for the ALI group and after recruitment maneuver for the ARM group. Cardiovascular parameters were also assessed during ARM. Histologic analysis was accomplished after ALI in the acute lung injury group and after recruitment maneuver in the ARM group. Both groups showed significantly decrease in C_{stat} and increase in R_{rs} , decrease in PaO_2/FiO_2 ratio, with increase in $PaCO_2$ and [$P(A-a)O_2$] after unilateral ALI, which were reverted after ARM. HR reduced after unilateral ALI and remained unaltered during or after ARM. MABP remained unchanged during the whole experiment. On histologic analysis, it was observed wide areas of alveolar collapse, mostly on the gravity dependent lung regions after ALI, which was minimized after ARM. Alveolar and interstitial edema and the number of cell remained constant after ARM. Alveolar hyperinflation was observed after the maneuver on the left lung non gravity dependent regions. In conclusion, ARM applied to unilateral ALI is capable of improving respiratory mechanics and arterial blood gases data without hemodynamic repercussions. However, alveolar hyperinflation in the healthy lung is present.

SUMÁRIO

Agência Financiadora.....	
Folha de Pensamento.....	
Dedicatória.....	
Agradecimentos.....	
Resumo.....	
Abstract.....	
Sumário.....	
Índice de figuras.....	
Índice de tabelas.....	
Abreviaturas.....	
1.0.Introdução.....	21
1.1. Mecânica Respiratória.....	21
1.2. Lesão Pulmonar Aguda.....	24
1.3. Lesão Pulmonar Aguda Induzida pela Ventilação Mecânica.....	26
1.4. Estratégias de Proteção Pulmonar.....	29
1.5. Manobra de Recrutamento Alveolar.....	30
1.6. Efeitos Cardiovasculares da Manobra de Recrutamento Alveolar.....	34
1.7. Modelos Experimentais de Lesão Pulmonar Aguda.....	36
2.0.Justificativa.....	38
3.0.Objetivos.....	39
3.1. Objetivo geral.....	39
3.2. Objetivos Específicos.....	39

4.0. Materiais e Métodos.....	41
4.1. Animais utilizados.....	41
4.2. Manutenção dos animais.....	41
4.3. Procedimento Cirúrgico.....	41
4.4. Caracterização dos Grupos Experimentais.....	45
4.5. Determinação da LPA unilateral.....	46
4.6. Protocolo experimental.....	46
4.6.1. Grupo LPA.....	46
4.6.2. Grupo MRA.....	48
4.7. Análise Histológica.....	49
5.0. Análise Estatística.....	50
6.0. Resultados.....	51
6.1. Peso e Circunferência Torácica.....	51
6.2. Parâmetros Cardio-respiratórios Basais.....	51
6.3. Mecânica Respiratória.....	52
6.3.1. Complacência Estática (C_{ST}).....	52
6.3.4. Resistência do Sistema Respiratório (R_{SR}).....	53
6.4. Gasometria Arterial.....	54
6.4.1. Relação PaO_2/FiO_2	54
6.4.2. Pressão Parcial Arterial de dióxido de carbono ($PaCO_2$).....	55
6.4.3. Diferença Alvéolo-arterial de Oxigênio $[D(A-a)O_2]$	56
6.5. Parâmetros Cardiovasculares.....	57
6.5.1. Pressão Arterial Média (PAM).....	57
6.5.2. Frequência Cardíaca (FC).....	58

6.6. Aspectos Radiológicos.....	59
6.7. Histologia.....	61
6.7.1. Colapso Alveolar.....	62
6.7.2. Edema Alveolar.....	65
6.7.3. Edema Intersticial.....	67
6.7.4. Infiltrado Celular.....	68
6.7.5. Hiperdistensão alveolar.....	70
6.7.6. Outros Achados Histológicos.....	72
7.0. Discussão.....	74
7.1. Mecânica Ventilatória.....	77
7.2. Troca Gasosa.....	80
7.3. Hemodinâmica.....	84
7.4. Histologia.....	86
8.0. Conclusão.....	91
9.0. Referências Bibliográficas.....	92

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema do cão com capnógrafo posicionado na extremidade direita do tubo endotraqueal.....	43
Figura 2. Rx de tórax em incidência ântero-posterior demonstrando seletividade à direita do tubo endotraqueal.....	43
Figura 3. Modelo do estudo experimental.....	45
Figura 4. Complacência estática (C_{ST}) antes e após lesão pulmonar aguda (LPA) unilateral em cães nos grupos LPA e MRA e após a manobra de recrutamento no grupo MRA.....	53
Figura 5. Resistência do Sistema Respiratório (R_{SR}) antes e após lesão pulmonar aguda (LPA) unilateral em cães nos grupos LPA e MRA e após a manobra de recrutamento no grupo MRA.....	54
Figura 6. Relação PaO_2/FiO_2 antes e após lesão pulmonar aguda (LPA) unilateral em cães nos grupos LPA e MRA e após a manobra de recrutamento no grupo (MRA).....	55
Figura 7. Pressão Parcial Arterial de CO_2 ($PaCO_2$) antes e após lesão pulmonar aguda (LPA) unilateral em cães nos grupos LPA e MRA e após a manobra de recrutamento no grupo MRA.....	56
Figura 8. Diferença Alvéolo-arterial de Oxigênio [$D(A-a)O_2$] antes e após lesão pulmonar aguda (LPA) unilateral em cães nos grupos LPA e MRA e após a manobra de recrutamento no grupo MRA.....	57

Figura 9. Pressão Arterial Média (PAM) antes e após lesão pulmonar aguda (LPA) unilateral em cães nos grupos LPA e MRA e após a manobra de recrutamento no grupo MRA.....	58
Figura 10. Frequência cardíaca (FC) antes e após lesão pulmonar aguda (LPA) unilateral em cães nos Grupos LPA e MRA e após a manobra de recrutamento no grupo MRA.....	59
Figura 11. Rx de tórax em incidência antero-posterior de um cão sadio.....	60
Figura 12. Rx de tórax em incidência antero-posterior de um cão submetido a LPA unilateral.....	60
Figura 13. Rx de tórax em incidência antero-posterior de um cão submetido a LPA unilateral seguido da manobra de recrutamento alveolar (MRA).....	61
Figura 14. Aspecto macroscópico do pulmão direito submetido às lavagens com solução salina.....	62
Figura 15. Fotomicrografia do parênquima pulmonar de cães submetidos a LPA unilateral (HE 10x). Evidencia-se extensa área de colapso alveolar.....	64
Figura 16. Fotomicrografia do parênquima pulmonar de cães submetidos a LPA unilateral seguido da MRA (HE 10x). Evidencia-se área com alvéolos abertos após a MRA.....	64
Figura 17. Fotomicrografia do parênquima pulmonar de cães submetidos a LPA unilateral (HE 40x). Evidencia-se presença de edema alveolar com infiltrado celular.....	66
Figura 18. Fotomicrografia do parênquima pulmonar de cães submetidos a LPA unilateral (HE 40x). Evidencia-se infiltrado celular, sem presença de edema.....	66

Figura 19. Fotomicrografia do parênquima pulmonar de cães submetidos a LPA unilateral (HE 40x). Evidencia-se edema intersticial na região dependente da gravidade do pulmão direito no grupo LPA.....	68
Figura 20. Fotomicrografia do parênquima pulmonar de cães submetidos a LPA unilateral (HE 40x). Evidenciam-se áreas com alvéolos preservados na região dependente da gravidade do pulmão esquerdo do grupo LPA.....	71
Figura 21. Fotomicrografia do parênquima pulmonar de cães submetidos a LPA unilateral seguido da MRA (HE 40x). Evidencia-se área de hiperdistensão alveolar na região não dependente da gravidade do pulmão esquerdo no Grupo MRA.....	71
Figura 22. Fotomicrografia do parênquima pulmonar de cães submetidos a LPA unilateral seguido da MRA (HE 40x). Evidenciam-se edema e hemorragia de adventícia vascular.....	72
Figura 23. Fotomicrografia do parênquima pulmonar de cães submetidos a LPA unilateral seguido da MRA (HE 40x). Evidenciam-se edema e hemorragia peribrônquica.....	73

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Peso e circunferência torácica dos cães nos grupos Lesão Pulmonar Aguda (LPA) e Manobra de Recrutamento Alveolar (MRA).....	51
Tabela 2. Parâmetros basais referentes à mecânica respiratória, gasometria arterial e hemodinâmica pré-lesão pulmonar aguda (LPA) unilateral dos animais nos grupos LPA e Manobra de Recrutamento Alveolar (MRA).....	52
Tabela 3. Escore de lesão pulmonar aguda (LPA) relacionado ao grau de colapso alveolar nas regiões pulmonares dependentes da gravidade (DG) e não dependentes da gravidade (NDG), em cães dos grupos LPA e Manobra de Recrutamento Alveolar (MRA).....	63
Tabela 4. Escore de lesão pulmonar aguda (LPA) relacionado ao grau de edema alveolar nas regiões pulmonares dependentes da gravidade (DG) e não dependentes da gravidade (NDG), em cães dos grupos LPA e Manobra de Recrutamento Alveolar (MRA).....	65
Tabela 5. Escore de lesão pulmonar aguda (LPA) relacionado ao grau de edema intersticial nas regiões pulmonares dependentes da gravidade (DG) e não dependentes da gravidade (NDG), em cães dos grupos LPA e Manobra de Recrutamento Alveolar (MRA).....	67
Tabela 6. Escore de lesão pulmonar aguda (LPA) relacionado ao grau de infiltrado celular nas regiões pulmonares dependentes da gravidade (DG) e não dependentes da gravidade (NDG), em cães dos grupos LPA e Manobra de Recrutamento Alveolar (MRA).....	69

Tabela 7. Escore de lesão pulmonar aguda (LPA) relacionado ao grau de hiperdistensão alveolar nas regiões pulmonares dependentes da gravidade (DG) e não dependentes da gravidade (NDG), em cães dos grupos LPA e Manobra de Recrutamento Alveolar (MRA).....	70
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS

SR - Sistema Respiratório

ΔP - Variação de Pressão Elástica

C_{SR} - Complacência do Sistema Respiratório

V_t - Volume Corrente

R_{SR} - Resistência do Sistema Respiratório (cmH₂O/l/s)

V_i - Fluxo Inspiratório

I - Propriedades Inerciais do Sistema Respiratório

ΔV_t - Variação de Volume Corrente

C_{DIN} - Complacência Dinâmica (ml/cmH₂O)

C_{ST} - Complacência Estática (ml/cmH₂O)

LPA - Lesão Pulmonar Aguda

SDRA - Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

FiO_2 - Fração Inspirada de Oxigênio

PEEP - Pressão Positiva Expiratória Final

VM - Ventilação Mecânica

PaO_2 - Pressão Parcial Arterial de Oxigênio (mmHg)

MRA - Manobra de Recrutamento Alveolar

CRF - Capacidade Residual Funcional

CPAP - Pressão Positiva Contínua nas Vias aéreas

DC - Débito Cardíaco

$PaCO_2$ - Pressão Parcial Arterial de Dióxido de Oxigênio (mmHg)

$[D(A-a)O_2]$ - Diferença Alvéolo-arterial de Oxigênio

PAM - Pressão Média de Vias Aéreas (mmHg)

FC - Frequência Cardíaca (bpm)

iv - Intra-venoso

FR - Frequência Respiratória (irpm)

O₂ - Oxigênio

CO₂ - Dióxido de Carbono

HE - Hematoxilina e eosina

DG - Dependente da gravidade

NDG - Não dependente da gravidade

1-INTRODUÇÃO

1.1. MECÂNICA RESPIRATÓRIA

A ventilação pulmonar envolve a entrada e saída cíclica de ar dos pulmões. Para que ela ocorra, é necessário que seja gerado um gradiente de pressão entre os pulmões e o meio externo com o objetivo de sobrepujar as propriedades resistivas e elásticas dos pulmões e da parede torácica. Considerando que, o Sistema Respiratório (SR) pode ser representado por um único compartimento de troca gasosa servido por uma única via aérea, pode-se descrever as propriedades do sistema pela equação do movimento do SR (REHDER & MARSH, 1986)

$$\Delta P = (1/C_{SR} \cdot V_t) + (R_{SR} \cdot V_i) + (I \cdot V_t) \quad (\text{equação 1})$$

onde cada um representa:

- ΔP : variação de pressão conseqüente à contração muscular inspiratória, subatmosférica em respiração espontânea ou pressão supra-atmosférica, em ventilação mecânica convencional;
- C_{SR} : complacência do SR;
- V_t : volume corrente durante o ciclo ventilatório;
- R_{SR} : resistência do SR;
- V_i : fluxo inspiratório;
- I : propriedades inerciais do SR.

O componente resistivo do SR relaciona-se às forças resultantes da resistência ao fluxo aéreo através das vias aéreas e resistência imposta pela movimentação dos tecidos da parede torácica. Além do componente elástico e resistivo do SR, para que haja ventilação é necessário vencer forças viscoelásticas do tecido pulmonar e parede torácica, forças plastoelásticas responsáveis pela histerese (SIMILOWSKI *et al.*, 1989; LUTCHEN *et al.*, 1994). As forças inerciais, por sua vez, dependem da massa dos gases e tecidos envolvidos

na respiração e, normalmente, são consideradas desprezíveis (REHDER & MARSH, 1986).

Os fenômenos de histerese e adaptação ao estresse físico do SR, durante um ciclo ventilatório, são conhecidos desde a década de sessenta. A adaptação ao estresse está relacionada às propriedades teciduais do sistema: surfactante alveolar, tecido elástico e musculatura lisa das vias aéreas, e tecido elástico e musculatura esquelética da parede torácica (SHARP *et al.*, 1967). A inclinação da curva pressão-volume na histerese, ou a variação de volume por variação de pressão ($\Delta V/\Delta P$), é o que se denomina como complacência do SR (C_{SR}) que é o inverso da elastância, podendo ser expressa pela fórmula (WEST, 1996):

$$C_{SR} = \Delta V / \Delta P \quad (\text{equação 2})$$

onde:

- ΔV : representa variação de volume corrente durante o ciclo ventilatório;
- ΔP : variação de pressão elástica do SR.

A complacência do SR pode ser dividida em dois componentes: a complacência dinâmica (C_{DIN}) e a estática (C_{ST}). Por C_{DIN} entende-se como a relação entre a variação de volume pulmonar para uma determinada variação de pressão transpulmonar, em condições dinâmicas, isto é, na presença de fluxo inspiratório. Ela compreende a soma das alterações resistivas e elásticas de todo o SR. Por C_{ST} entende-se como a relação entre a variação de volume pulmonar para uma determinada variação de pressão, em condições estáticas, isto é, na ausência de fluxo (DAVID, 1996). Ela representa o comportamento elástico alveolar (WEST, 1996).

A técnica de oclusão rápida das vias aéreas, ao final da inspiração com fluxo constante, tem sido utilizada com frequência para os estudos da mecânica ventilatória em pacientes intubados, tanto no âmbito da anestesia como no da terapia intensiva. Ela permite a decomposição dos fenômenos mecânicos respiratórios em parâmetros distintos, possibilitando a mensuração da C_{DIN} , da C_{ST} e da resistência do SR (R_{SR}) (BARBAS & AMATO, 1998).

A técnica de oclusão rápida da via aérea ao final da inspiração, utilizando fluxo constante na insuflação pulmonar foi descrita em 1956, por Rattenborg & Holaday. O método implica na insuflação do SR relaxado com um fluxo constante seguida de uma oclusão rápida das vias aéreas a um volume pré-determinado. A partir da oclusão ocorre uma queda abrupta da pressão, seguida de uma queda mais lenta, até a obtenção subsequente de um platô. Assim, ao final da inspiração, o fluxo torna-se zero, devida a oclusão, assim como o componente pressórico correspondente à resistência ao fluxo. A pressão resultante ou pressão de platô, após alguns segundos, equilibra-se e é igual a pressão de retração elástica do SR, considerando-se os componentes inerciais desprezíveis (OTIS *et al.*, 1956; BATES *et al.*, 1985; MILIC-EMILI *et al.*, 1990).

Assim, a queda de pressão que ocorre imediatamente após a oclusão fornece a variação de pressão do SR que seria obtida na ausência de desigualdades da constante de tempo, ou seja, o comportamento viscoso ou homogêneo deste. A queda subsequente da pressão mais lenta, que ocorre até que seja atingido o platô, reflete a pressão dissipada em decorrência da viscoelasticidade e inhomogeneidade do sistema, sendo causada, portanto, por dois fenômenos: *stress relaxation* e *pendelluft*, respectivamente (HOPPIN & HILDEBRANDT, 1977).

O *stress relaxation* é a capacidade do pulmão em se adaptar a uma insuflação mantida. Ela corresponde à diminuição na pressão em função do tempo que ocorre quando o pulmão é insuflado rapidamente a um volume constante. Desta forma, ela depende do realinhamento da matriz extracelular e da perda de energia nos tecidos pulmonares e na parede torácica (HOPPIN & HILDEBRANDT, 1977).

Após a oclusão das vias aéreas, ocorre transferência de um pequeno volume de gás dos compartimentos pulmonares de maior pressão para os de menor pressão, o que é chamado de *pendelluft*, que representa, portanto, o reajuste estático das diferentes regiões de volume pulmonar resultante das desigualdades da constante de tempo (MARTINS, 1987).

O valor da R_{SR} pode ser obtido dividindo-se o valor da queda pressórica do ponto de pressão máxima até a pressão de equilíbrio do platô, obtido pela oclusão das vias aéreas, pelo fluxo imediatamente anterior a oclusão (BATES *et al.*, 1985). O valor da C_{ST} , por sua vez, pode ser calculado dividindo-se o volume inspiratório pela pressão de equilíbrio do platô (DAVID, 1996).

Algumas patologias podem alterar a mecânica ventilatória, uma vez que, cursam com diminuição da complacência pulmonar ou aumento da resistência de vias aéreas. A identificação desses parâmetros, assim como, sua mensuração ao longo da resolução da patologia pode servir como valiosa ferramenta, fundamental no diagnóstico e na escolha terapêutica (BARBAS & AMATO, 1998).

1.2. LESÃO PULMONAR AGUDA

A lesão pulmonar aguda (LPA) é descrita como uma desordem clínica caracterizada por injúria do epitélio alveolar e barreira endotelial, inflamação aguda e edema pulmonar rico em proteínas, levando a falência respiratória aguda (SCHUSTER, 1995).

Os conceitos da LPA e da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) foram estabelecidos pelas Sociedades Americana e Européia de Pneumologia e Terapia Intensiva (BERNARD *et al.*, 1994). A LPA é definida como uma síndrome caracterizada por inflamação e aumento da permeabilidade capilar que está associada à correlação de anormalidades clínicas, radiológicas e fisiológicas, na ausência de hipertensão capilar pulmonar, enquanto a SDRA pode ser definida como a mais severa forma de LPA (SCHUSTER, 1995). Ambas, LPA e SDRA, tem instalação aguda, duração de dias a semanas, associando-se a um ou mais fatores de risco, sendo caracterizadas clinicamente por hipoxemia resistente a oxigenoterapia, infiltrado radiológico difuso, diminuição na complacência pulmonar, baixa relação pressão parcial arterial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio (PaO_2/FiO_2) e pressão capilar pulmonar ≤ 18 mmHg (BERNARD *et al.*, 1994).

A SDRA foi descrita em adultos primeiramente em 1967 por Ashbaugh *et al.* Os autores estudaram 272 pacientes ventilados mecanicamente, e observaram que 12 deles apresentavam parâmetros clínicos, radiológicos e patológicos semelhantes. Eles apresentavam dispnéia grave, hipoxemia refratária ao uso de altas frações inspiradas de oxigênio (FiO₂), redução da complacência pulmonar e infiltrado alveolar difuso que, em geral, respondia bem a administração de pressão positiva expiratória final (PEEP). Exames histológicos revelaram microatelectasias, congestão vascular, hemorragia e edema intra-alveolar, formação de membrana hialina revestindo a superfície alveolar, inflamação intersticial e fibrose.

Os fatores predisponentes ou desencadeantes incluem uma variedade de processos que danificam direta ou indiretamente os pulmões. São consideradas lesões diretas, aquelas que ocorrem primariamente no epitélio das vias respiratórias, como é o caso das pneumonias ou aspiração de ácidos gástricos, e lesões indiretas, as que ocorrem através do endotélio vascular da membrana alvéolo-capilar, como é o caso da sepse, trauma grave não torácico e circulação extra-corpórea (BERNARD *et al.*, 1994). A LPA causada por um insulto direto alveolar inclui edema, deposição de fibrina e colágeno, agregado plaquetário e hemácias no alvéolo, enquanto no insulto indireto a prevalência é de congestão microvascular, edema intersticial, e menor dano ao epitélio alveolar (GEISER, 2003).

Na lesão pulmonar direta os achados patológicos prevalentes são consolidação do tecido pulmonar, enquanto na lesão pulmonar indireta prevalece edema intersticial e colapso alveolar (GEISER, 2003) provavelmente causado pelo aumento no gradiente transpulmonar ao longo do eixo cefalocaudal devido ao peso do pulmão observado nas tomografias computadorizadas (PUYBASSET *et al.*, 1998).

A análise da radiografia de tórax, associada ao conceito fisiopatológico de alteração difusa da membrana alvéolo-capilar, conduzia a uma interpretação errônea de que a SDRA seria uma doença com acometimento difuso do parênquima pulmonar (BARBAS & AMATO, 1998). A tomografia computadorizada de tórax permitiu demonstrar que, nestes pacientes, há uma heterogeneidade do

acometimento alveolar, a despeito da alteração de permeabilidade difusa. As áreas pulmonares, dependentes da gravidade, apresentam graus variáveis de condensações e atelectasias, as demais regiões costumam se apresentar com áreas normalmente airadas ou até mesmo hiperinsufladas (GATTINONI *et al.*, 1988; PUYBASSET *et al.*, 1998).

O curso clínico de pacientes com LPA ou SDRA é variável e influenciado por diferentes fatores, incluindo o fator predisponente (GEISER, 2003). Segundo Gattinoni *et al.* (1998), as diferenças na mecânica respiratória podem ser explicadas pelo fato da lesão pulmonar ser direta (SDRA pulmonar) ou indireta (SDRA extrapulmonar). Desta forma, pacientes com SDRA de origem pulmonar apresentam diminuição da C_{SR} causado por diminuição na complacência pulmonar, enquanto na SDRA de origem extrapulmonar a diminuição na C_{SR} é causada por uma diminuição na complacência de parede torácica.

Após instalação do fator predisponente, ocorrerá a liberação de mediadores da inflamação e conseqüente alteração na permeabilidade da membrana alvéolo-capilar. Uma vez recrutados ao parênquima pulmonar, os neutrófilos se ativam, modificam a sua conformabilidade, o que dificulta a sua passagem através dos capilares pulmonares, e se agregam às membranas do endotélio. A interação com a membrana é fundamental para criar um ambiente onde radicais superóxidos e proteases, liberados pelo neutrófilo ativado, possam agir (PITTET *et al.*, 1997).

O processo de reparo epitelial inclui interação célula a célula e interação entre as células epiteliais tipo II e a matriz extracelular que são coordenadas por uma variedade de mediadores liberados dentro do espaço alveolar na SDRA e na LPA (GEISER, 2003).

1.3. LESÃO PULMONAR AGUDA INDUZIDA PELA VENTILAÇÃO MECÂNICA

Há cerca de duas décadas o reconhecimento de que lesões pulmonares e de vias aéreas induzidas por estresse físico causado pela ventilação mecânica (VM) tanto em indivíduos sem lesão pulmonar prévia, quanto naqueles com lesão pulmonar presente, tem redirecionado as atenções acerca dos mecanismos

fisiopatológicos determinantes do dano tecidual, remodelamento e reparo do parênquima pulmonar (HUBMAYR, 2002).

A VM é um importante recurso terapêutico utilizado em pacientes com LPA e SDRA, pois possibilita adequada troca gasosa e repouso para musculatura respiratória (ESTEBAN *et al.*, 2000). No entanto, vários estudos têm demonstrado que ela pode aumentar a permeabilidade microvascular e predispor a formação de edema alveolar (DREYFUSS & SAUMON, 1993; DREYFUSS *et al.*, 1998; SLUTSKY, 1999).

Anteriormente, a compreensão das complicações associadas à VM limitava-se ao barotrauma. Esse ocorre em função da ruptura estrutural dos alvéolos com conseqüente extravasamento de ar para o espaço extra-alveolar devido à alta pressão de vias aéreas, que é freqüentemente, o resultado do alto volume corrente imposto pelo ventilador (DREYFUSS & SAUMON, 1992). No entanto, sutis seqüelas relacionadas à VM vêm sendo descritas na literatura a partir de estudos que envolvem mecanismos de lesão pulmonar induzida pelo ventilador (KOCH & RAGALLER, 2002). Entre elas incluem-se: (1) Volutrauma, que é a hiperdistensão regional pulmonar causada por hiperinsuflação pulmonar; (2) Atelectrauma, causada por forças de estresse geradas durante abertura e fechamento cíclicos de vias aéreas terminais (SLUTSKY, 1999); e (3) Biotrauma que é a ativação de efetores celulares com liberação de mediadores inflamatórios devido ao estresse físico resultante da VM (RANIERI *et al.*, 1999). Essa resposta inflamatória pode não ser compartimentalizada dentro dos pulmões por causa do dano epitelial e endotelial, podendo propagar-se em uma resposta inflamatória sistêmica (RANIERI *et al.*, 1999; BUENO *et al.*, 2002; KOCH & RAGALLER, 2002).

A VM também têm demonstrado profundos efeitos na função do surfactante pulmonar, induzindo ao aumento na tensão superficial na interface ar-líquido alveolar, o que resulta em aumento no gradiente capilar transpulmonar favorecendo o movimento de fluidos para dentro pulmão, assim como, colapso alveolar e de vias aéreas distais, necessitando que, altas pressões de vias aéreas sejam utilizadas para abrir os alvéolos durante a inspiração, e da utilização de alta

PEEP a fim de mantê-los abertos durante a expiração, evitando assim, abertura e fechamento cíclico alveolar (RANIERI *et al.*, 1999).

Muitos estudos têm procurado identificar os fatores de risco ou efeitos adversos potenciais das várias formas de VM objetivando desenvolver estratégias para prevenir a lesão pulmonar induzida pelo ventilador (DREYFUSS & SAUMON, 1998; BUENO, *et al.*, 2002). Parâmetros tais como: duração da VM, FiO_2 , frequência respiratória, V_i , se a VM é realizada em pacientes com o tórax aberto ou fechado e principalmente, o nível de pressão aplicada às vias aéreas e o volume corrente utilizado, são os fatores significativos quando se considera o uso da VM (DREYFUSS & SAUMON, 1998).

Em animais de laboratório a utilização de altas FiO_2 induz alterações fisiológicas e patológicas semelhantes a outras formas de LPA. Em humanos, a toxicidade pelo oxigênio (O_2) não é detectável se a FiO_2 utilizada for $< 50\%$, mas alteração na troca gasosa pode ser vista após administração de oxigênio a 100% (BROWER *et al.*, 2001).

Bueno *et al.* (2002), estudando ratos submetidos à VM com diferentes níveis de volume corrente, observaram que, a utilização de altos volumes inspirados induzia a lesão pulmonar com aumento nas células inflamatórias no pulmão após quatro horas. O mesmo não ocorria, quando foram utilizados volumes correntes mais baixos durante o mesmo período de tempo. A lesão pulmonar era demonstrada por diminuição na pressão parcial arterial de oxigênio (PaO_2) e diminuição na complacência pulmonar.

Webb & Tierney (1974), observaram que a VM durante 60 minutos e utilizando altas pressões de pico (30 a 45 cmH_2O) em cães causava edema pulmonar quando comparados a uma pressão de pico de 14 cmH_2O . O edema se desenvolvia mais rapidamente e foi mais severo nos animais ventilados com pressão de 45 cmH_2O comparado àqueles ventilados com 35 cmH_2O . Esses autores presumiram que o edema foi de origem hidrostática, embora exames microscópicos mostrassem deposição de eosinófilos no fluido do edema intersticial sugerindo que este, fosse rico em proteínas.

Entretanto, as altas pressões inspiratórias utilizadas durante a ventilação mecânica estavam associadas aos altos volumes correntes inspirados. De fato, ratos ventilados com a mesma pressão inspiratória de 45 cmH₂O, mas com diferentes volumes correntes, mostraram diferentes efeitos de distensão pulmonar. Os animais ventilados com altos volumes correntes apresentaram edema pulmonar por alteração na permeabilidade quando comparados àqueles ventilados com baixos volumes correntes, demonstrando desta forma, que a alta pressão inspiratória não seria o pré-requisito para o edema pulmonar, e sim, o volume corrente utilizado (DREYFUSS *et al.*, 1988).

Desse modo, a VM pode causar e perpetuar a lesão pulmonar caso hiperdistensão alveolar e colapso e reabertura cíclicas de unidades alveolares ocorram a cada inspiração, ativando mediadores inflamatórios pulmonares e sistêmicos, assim como induzindo translocação de bactérias do pulmão para circulação sistêmica (DREYFUSS *et al.*, 1998; CAKAR *et al.*, 2002). A fim de minimizar estes possíveis danos, estratégias de proteção pulmonar vem sendo preconizadas. Essas, objetivam a VM utilizando baixos volumes correntes e altas PEEPs (VILLAGRÁ *et al.*, 2002).

1.4. ESTRATÉGIAS DE PROTEÇÃO PULMONAR

Segundo o Consenso Internacional de Ventilação Mecânica realizado em 1993, a estratégia de proteção pulmonar se baseia em fornecer ao paciente com LPA ventilação com baixos volumes correntes inspirados (6 a 7 ml/kg) e limitada pressão inspiratória, evitando pressões de platô acima de 35 cmH₂O, e desta forma, prevenindo a hiperdistensão alveolar (BARBAS & AMATO, 1998). Entretanto a redução do volume corrente sem a otimização da PEEP pode deteriorar a troca gasosa por três diferentes mecanismos: 1. redução na ventilação alveolar, 2. colapso de unidades alveolares e 3. aumento no *shunt* intrapulmonar. Assim, preconizou-se também a utilização da PEEP a fim de manter a patência alveolar evitando abertura e fechamento cíclicos (MANCINI *et al.*, 2001).

Na tentativa de elucidar os benefícios desta estratégia ventilatória em pacientes com SDRA submetidos à VM, Amato *et al.* (1998), observaram 53

pacientes necessitando de suporte ventilatório mecânico, dos quais, 25 foram submetidos à estratégia protetora. Eles observaram que, os pacientes no grupo da estratégia protetora, mostraram melhora significativa na relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, complacência pulmonar e diminuição na mortalidade quando comparados aos pacientes submetidos à ventilação mecânica convencional. O nível da PEEP foi escolhido pela curva pressão-volume, onde o valor da mesma foi fixado dois centímetros de água acima do primeiro ponto de inflexão.

Rotta *et al.* (2001) também observaram em estudos experimentais em coelhos que a estratégia de proteção pulmonar, utilizando baixo volume corrente e PEEP acima do ponto de inflexão, estava associada a melhor oxigenação, e atenuação na resposta inflamatória alveolar com diminuição no dano pulmonar.

No entanto, a redução do volume corrente, associado à estratégia de proteção pulmonar, induz a desrecrutamento alveolar de regiões pulmonares dependentes da gravidade que não pode ser prevenido com a utilização da PEEP, mesmo quando esta é baseada no ponto de inflexão da curva pressão-volume (MANCINI *et al.*, 2001). Desta forma, associadas à estratégia de proteção pulmonar, a manobra de recrutamento alveolar (MRA) tem sido utilizada como forma de reverter as atelectasias secundárias a redução do volume corrente, mantendo assim, a patência alveolar (DRIES & MARINI, 2003).

1.5. MANOBRA DE RECRUTAMENTO ALVEOLAR

O recrutamento alveolar é um processo dinâmico que se refere à abertura de unidades pulmonares previamente colapsadas por um aumento na pressão transpulmonar (BARBAS, 2003; PAPADAKOS e LACKMANN, 2002).

A MRA consiste em submeter às vias aéreas a altas pressões ventilatórias. Embora tenha sido alvo de muitas investigações, sua utilização tem se tornado prevalente no tratamento de pacientes submetidos à anestesia geral (ROTHEN *et al.*, 1995; TUSMAN *et al.*, 1999) e portadores de SDRA e LPA submetidos à estratégia ventilatória de proteção pulmonar (BARBAS, 2003; RICHARD *et al.*, 2001a).

Nos últimos anos, a MRA tornou-se freqüente no pós-operatório de cirurgias cardíacas uma vez que, durante a anestesia com sedação ou uso de bloqueadores neuromusculares e ventilação mecânica, as porções pulmonares dependentes da gravidade podem sofrer colapso (TELLING *et al.*, 1998; DYHR *et al.*, 2002). Este colapso de unidades alveolares pode ser causado por diminuição do tônus da musculatura inspiratória, com subsequente mudança na configuração do diafragma que se desloca cranialmente, resultando em diminuição da capacidade residual funcional (CRF) e conseqüente deteriorização da troca gasosa (TELLING *et al.*, 1998; DYHR *et al.*, 2002).

Inicialmente, a MRA proposta durante as cirurgias que utilizavam anestesia geral era insuflar o pulmão com um volume inspiratório próximo a capacidade pulmonar total, o que denominavam de manobra de capacidade vital. Os pulmões eram insuflados com volume corrente de 7 litros até uma pressão de via aérea de 40 cmH₂O (ROTHEN *et al.*, 1994). Vários estudos aplicando esta técnica observaram reexpansão de tecido pulmonar colapsados, com redução do *shunt* intrapulmonar e consequente melhora na oxigenação arterial nestes pacientes (ROTHEN *et al.*, 1994; MAGNUSSON *et al.*, 1998a).

Em 1998, Magnusson *et al.* observaram em estudo experimental, com porcos submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio, que a manobra de recrutamento através da insuflação do pulmão a 40 cmH₂O durante 15 segundos mostrou melhorar a troca gasosa e minimizar as atelectasias no período pós-operatório nesses animais.

A MRA começou então a ser utilizada através da utilização da Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas (CPAP) de 40 cmH₂O durante 40 segundos em pacientes com SDRA, onde foram observadas melhora na relação PaO₂/FiO₂ e na complacência pulmonar logo após a manobra (BARBAS, 2003). No entanto esta resposta apresentava-se de forma diferente dependendo da etiologia da SDRA, ou seja, se o fator predisponente era de origem pulmonar ou extrapulmonar. Tugrul *et al.* (2003) observaram em seus estudos que a utilização da manobra de recrutamento alveolar com CPAP de 45 cmH₂O por 30 segundos, seguido de altos níveis de PEEP pós-MRA, fornecia um aumento na complacência pulmonar

apenas nos pacientes com SDRA extrapulmonar, embora a melhora na oxigenação arterial fosse observada em ambas as formas. Assim, tal manobra, preveniria o desrecrutamento alveolar de regiões pulmonares dependentes durante a expiração que são progressivamente reabertas durante sucessivas fases inspiratórias, mantendo, assim, a patência de unidades alveolares (LIM *et al.*, 2003).

As formas de MRA freqüentemente utilizadas na prática clínica são a aplicação da CPAP de 40 cmH₂O durante 30 a 40 segundos, e a aplicação de ciclos respiratórios controlados a altas pressões, mantendo uma variação de pressão inspiratória e expiratória de 10 a 20 cmH₂O associados a uma PEEP de 30 cmH₂O, durante 30 a 40 segundos, ou durante 1 a 2 minutos (BARBAS, 2003). No entanto, o valor das pressões, necessárias para abrir as vias aéreas fechadas, é função do sítio de colapso e da duração na qual a pressão é mantida. Assim, a MRA utilizando níveis pressóricos de 50 e até 60 cmH₂O, tem sido utilizada com variações de tempo de sustentação (BARBAS, 2003).

Desta forma, o sucesso da MRA depende da combinação de uma série de fatores como: nível da PEEP, pressão inspiratória aplicada, tempo de sustentação da manobra, o número de repetições com que a MRA é aplicada, e o mecanismo de injúria pulmonar (BARBAS, 2003).

Vários estudos têm demonstrado que os benefícios fisiológicos da MRA, em função da aplicação de alta PEEP, resultam em aumento na CRF, com diminuição do *shunt* intrapulmonar e melhora da relação ventilação/perfusão (V/Q). (VILLAGRÁ *et al.*, 2002). Esses, por sua vez, induzem melhora na oxigenação arterial e aumento na complacência pulmonar (CAKAR *et al.*, 2000; MALBOUISSON *et al.*, 2001; RICHARD *et al.*, 2001a).

Como já citado anteriormente, a LPA cursa com aumento da permeabilidade alvéolo-capilar, causando edemas intersticial e alveolar e diminuição da complacência resultando em menor volume pulmonar de repouso, ou seja, menor CRF (DREYFUSS & SAUMON, 1993; DREYFUSS *et al.*, 1998; SLUTSKY, 1999). Nesta situação, segmentos pulmonares colapsados são

perfundidos e não ventilados, constituindo áreas geradoras de *shunt* intrapulmonar com conseqüente queda na saturação arterial de oxigênio (SCHUSTER, 1995).

Manobras que elevem a pressão média de vias aéreas costumam melhorar a oxigenação arterial por aumento das pressões alveolares e ou aumento no tempo inspiratório, o que significa, portanto, aumento no tempo em que os capilares alveolares estarão em contato com os alvéolos abertos e bem ventilados. Todavia, mesmo nestas condições, se não houver nenhuma medida efetiva para se prevenir o colapso alveolar ao final da expiração, todas essas manobras podem ser inúteis e eventualmente danosas. A reabertura desses alvéolos colapsados na inspiração seguinte, nem sempre será capaz de contrabalançar o efeito *shunt* ocorrido na expiração anterior, além de poder ser responsável por graves danos estruturais à membrana alvéolo capilar (BARBAS, 2003).

É neste contexto, que a idéia de manutenção de uma PEEP adquire uma importância fundamental. Acredita-se que a PEEP atue diminuindo o *shunt* intrapulmonar através de um decréscimo no débito cardíaco (DC), redistribuindo o edema do espaço alveolar em direção ao interstício, redistribuindo a ventilação pulmonar para áreas hipoventiladas, e conseqüentemente aumentando a CRF. Além disso, diminuiria a geração de pressões negativas no interstício pulmonar, com conseqüente diminuição do extravasamento de líquidos a partir do capilar pulmonar, diminuindo a degradação do surfactante e atenuando a intensa resposta inflamatória desencadeada pela VM com altos volumes correntes (BARBAS & AMATO, 1998).

No entanto, alguns estudos demonstraram que os efeitos benéficos da aplicação da MRA estão acompanhados por hiperdistensão alveolar de algumas regiões pulmonares (VIEIRA *et al.*, 1998; MUSCH *et al.*, 2004). Como já discutido anteriormente, a SDRA é uma doença de aspecto heterogêneo, onde coexistem áreas de colapso preferencialmente nas regiões dependentes, com áreas pouco airadas e áreas com alvéolos normais (GATTINONI *et al.*, 1998; PUYBASSET *et al.*, 1998). A tomografia computadorizada mostrava que as altas pressões utilizadas embora abrisse alvéolos colapsados, causava distensão de alvéolos

normais devido a diferentes constantes de tempo existentes, induzindo a lesão pulmonar de alvéolos previamente sadios (VIEIRA *et al.*, 1998).

1.6. EFEITOS CARDIOVASCULARES DA MANOBRA DE RECRUTAMENTO ALVEOLAR

O coração, os grandes vasos e o leito vascular pulmonar, uma vez localizados no interior da caixa torácica, são diretamente afetados por alterações na pressão intratorácica associadas à VM, alterações no volume pulmonar, neurorreflexos e pela liberação de substâncias neuro-humorais pelo tecido pulmonar. Entretanto, a intensa variação observada na pressão interna do tórax é o principal determinante dos efeitos cardiovasculares da VM (PEREL & PIZOV, 1999).

Os principais efeitos circulatórios da VM ocorrem na pré-carga e na pós-carga dos ventrículos direito e esquerdo. O aumento da pressão intratorácica durante um ciclo respiratório mecânico tem dois efeitos principais sobre a pré-carga: 1. Diminuição da pré-carga direita, devido à diminuição no retorno venoso causado pelo aumento nas pressões de veia cava, e de átrio direito, e 2. inicial aumento na pré-carga ventricular esquerda, causada pelo sangue que é expelido do leito vascular pulmonar, seguido de diminuição no volume de ejeção, uma vez que, há diminuição no retorno venoso para o ventrículo direito (PEREL & PIZOV, 1999).

A pós-carga é alterada ao passo que, o aumento no volume pulmonar e a presença da PEEP aumentam a resistência vascular pulmonar, aumentando a pós-carga ventricular direita. Para o ventrículo esquerdo, há diminuição na pós-carga, uma vez que, há aumento na pressão ventricular esquerda e de artéria aorta quando comparados com a circulação periférica (PEREL & PIZOV, 1999).

Portanto, o uso de pressões positivas elevadas, como é o caso da MRA, pode causar alterações hemodinâmicas com queda no DC e conseqüente redução na oferta de oxigênio tecidual (CASSIDY *et al.*, 1978; CASSIDY *et al.*, 1979; JOHNSTON *et al.*, 1989), principalmente quando há redução na complacência da parede torácica ou aumento na complacência pulmonar (PEREL & PIZOV, 1999).

A queda no DC resultante da aplicação da PEEP deve-se principalmente a diminuição no retorno venoso causada pela diminuição no gradiente pressórico entre a circulação sistêmica e as câmaras cardíacas direita, ou por mudanças nas características da circulação periférica causadas pelo seu uso (FESSLER *et al.*, 1992).

Desta forma, a PEEP, por aumentar o volume pulmonar acima da CRF, aumenta a resistência vascular pulmonar, que por sua vez, aumenta a sobrecarga à ejeção do ventrículo direito. Por outro lado, a expansão pulmonar comprime o coração, aumentando a pressão do pericárdio e limitando a diástole ventricular direita. Assim, há aumento de pressão atrial direita e diminuição do gradiente pressórico (PINSKI, 1992).

Entretanto, têm-se demonstrado que, a utilização da PEEP aumenta de forma similar à pressão atrial direita e a pressão arterial sistêmica, o que não alteraria o gradiente pressórico para o retorno venoso. A diminuição no DC, portanto, poderia ser explicada por um aumento na resistência vascular periférica ou colapso venoso de veia cava inferior causado pelo aumento na pressão intratorácica devido à presença da PEEP (PEREL & PIZOV, 1999).

Os efeitos diretos da VM sobre a contratilidade cardíaca estão freqüentemente associados às variações na pré-carga e pós-carga podendo apenas ser vistos em situações onde há utilização de altas PEEPs por tempo prolongado. Em condições normais, a freqüência cardíaca também não é afetada, embora um reflexo vasodepressor mediado pelo vago, possa estar associado a hiperinsuflação pulmonar (PEREL & PIZOV, 1999).

O nível de pressão nas vias aéreas, fornecido pelo ventilador, é transmitido para o espaço intrapleural e assim para todas as estruturas intratorácicas na dependência da complacência pulmonar, da complacência da parede torácica e do volume corrente utilizado (PEREL & PIZOV, 1999). Assim, na presença de volume corrente elevado, alta complacência pulmonar e baixa complacência de parede torácica, os aumentos na pressão pleural serão mais evidentes. Baixo volume corrente, complacência pulmonar baixa e alta complacência de parede torácica

minimizam as variações na pressão pleural com menor efeito sobre a hemodinâmica (PEREL & PIZOV, 1999).

1.7. MODELOS EXPERIMENTAIS DE LESÃO PULMONAR AGUDA

Modelos experimentais de LPA são utilizados para estudar aspectos patogênicos e intervenções terapêuticas na falência pulmonar aguda. Uma troca gasosa prejudicada é o principal indicador de lesão pulmonar, e pode ser determinada por hipoventilação alveolar, alteração na relação ventilação-perfusão, *shunt* intrapulmonar e prejudicada capacidade de difusão alvéolo-capilar de oxigênio (NEUMAM & HEDENSTIERNA, 2001).

Os três modelos experimentais de LPA mais utilizados são a indução por ácido oléico, lavagem bronquíolo-alveolar com solução salina e infusão de endotoxina diretamente na via aérea, que causam deteriorização da troca gasosa levando ao aumento na diferença alvéolo-arterial de oxigênio $[D(A-a)O_2]$ (NEUMAM & HEDENSTIERNA, 2001).

A lesão pulmonar induzida por ácido oléico, favorece uma síndrome aguda endotelial com necrose de células epiteliais alveolares, resultando em múltiplas microembolias e edema pulmonar proteináceo, sem resposta inflamatória inicial. Repetidas lavagens pulmonares com solução salina aquecida, leva a depleção do surfactante que causa danos morfológicos às células alveolares e perivasculares. A infusão de endotoxina causa uma resposta inflamatória com acúmulo de granulócitos e linfócitos na microcirculação pulmonar, e dano de células endoteliais pulmonares, o que leva finalmente a edema proteináceo. Todos os três modelos causam significativa diminuição na PaO_2 com queda na relação PaO_2/FiO_2 . Porém, apenas as lesões induzidas com ácido oléico e solução salina são capazes de diminuir essa relação para valores inferiores a 200 mmHg, critério essencial para determinação do grau de lesão pulmonar como grave, sendo o *shunt* intrapulmonar, resultante da perfusão de áreas alveolares colapsadas ou preenchidas com edema, a maior causa de hipoxemia nos três modelos experimentais (NEUMAM & HEDENSTIERNA, 2001).

Os efeitos da MRA tem sido estudados nos três modelos de lesão pulmonar aguda, com obtenção de diferentes resultados, a depender inclusive das várias formas de recrutamento utilizadas. Van Der Kloot *et al* (2000), estudaram o efeito da MRA utilizando os mesmos parâmetros ventilatórios nos diferentes modelos experimentais (ácido oléico, lavado com solução salina e infusão de endotoxina) e observaram que a resposta a PEEP, ao volume corrente e a MRA era diferente. A melhora na oxigenação arterial foi mais evidente para as lesões induzidas com ácido oléico e lavado com solução salina quando comparadas a lesão por endotoxina.

2.0- JUSTIFICATIVA

A maioria dos estudos, até então realizados sobre as alterações cardio-respiratórias da MRA, envolvem lesões pulmonares agudas difusas bilaterais, como as que ocorrem na SDRA (BROWER *et al.*, 2001; CROTTI *et al.*, 2001), ou reexpansão de atelectasias de regiões dependentes da gravidade, como as que ocorrem no pós-operatório de cirurgias torácicas (ROTHEN *et al.*, 1995; TUSMAN *et al.*, 1999). As alterações cardio-respiratórias induzidas pela MRA têm sido pouco descritas na literatura atual, quando a mesma é realizada em patologias pulmonares unilaterais.

Na prática clínica, as atelectasias ou lesões pulmonares unilaterais podem desenvolver-se em resposta a agressões pulmonares induzidas por infecções respiratórias, broncoaspiração ou contusão pulmonar unilateral, resultando em processos inflamatórios agudos associados à redução da complacência pulmonar e comprometimento das trocas gasosas (CINNELLA, 2001). Assim, a MRA aplicada a patologias unilaterais pode ser uma terapia alternativa para o restabelecimento dos níveis adequados de oxigenação arterial e melhora da complacência pulmonar nos pacientes sob assistência ventilatória mecânica.

Dos modelos experimentais de lesão pulmonar aguda, o lavado bronquíolo-alveolar com solução salina é um dos que permite a LPA unilateral, simulando a depleção do surfactante pulmonar e induzindo colapso alveolar, que por sua vez, está associado à diminuição na CRF, na complacência pulmonar e na oxigenação arterial (NEUMAM & HEDENSTIERNA, 2001).

3.0- OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Determinar as repercussões da manobra de recrutamento alveolar (MRA) sobre os parâmetros cardio-respiratórios de cães submetidos à lesão pulmonar aguda (LPA) unilateral induzida por lavado com solução salina a 0,9%.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1. O estudo da mecânica respiratória compreenderá a determinação dos seguintes parâmetros:

I – Complacência estática (C_{ST}) antes e após a indução da LPA unilateral e após a MRA.

II – Resistência do sistema respiratório (R_{SR}) antes e após a indução da LPA unilateral e após a MRA.

3.2.2. O estudo da gasometria arterial compreenderá a determinação dos seguintes parâmetros:

I – Relação PaO_2/FiO_2 antes e após a indução da LPA unilateral e após a MRA.

II – Pressão parcial arterial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) antes e após a indução da LPA unilateral e após a MRA.

III – Diferença alvéolo-arterial de oxigênio $[D(A-a)O_2]$ antes e após a indução da LPA unilateral e após a MRA.

3.2.3. O estudo dos parâmetros cardiovasculares compreenderá a determinação dos seguintes parâmetros:

I – Pressão arterial média (PAM) antes e após a indução da LPA unilateral, e durante e após a MRA.

II – Frequência cardíaca (FC) antes e após a indução da LPA unilateral, e durante e após a MRA.

3.2.4. O estudo da histologia compreenderá a determinação dos seguintes parâmetros:

I – Análise morfométrica através do sistema de análise de imagens de ambos pulmões, direito e esquerdo, após a indução da LPA unilateral e após a MRA.

4.0- MATERIAL E MÉTODOS

4.1. ANIMAIS UTILIZADOS

Foram utilizados 12 cães machos, adultos, pesando (média±DP) 18,1±1,1 Kg com circunferência torácica (média±DP) de 57,2±1,0 cm, de linhagem mestiça, oriundos do Biotério do Núcleo de Cirurgia Experimental da Universidade Federal de Pernambuco -UFPE.

O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Bioética para estudos em animais do Centro de Ciências Biológicas da UFPE.

4.2. MANUTENÇÃO DOS ANIMAIS

Os animais foram mantidos em gaiolas individuais, no Biotério do Núcleo de Cirurgia Experimental da UFPE, o qual dispõe de infra-estrutura e de cuidados de um médico veterinário, onde, após um período de quarentena, foram submetidos ao protocolo experimental. Neste período, foram avaliados diariamente quanto ao comportamento, tomada de alimentos, ingestão de água e eliminação de excretas. Os animais tinham a disposição dieta balanceada (PopDog Natural® – Purina) e controle de doenças infecto-contagiosas através da realização de hemograma completo, assim como, da administração de vacina anti-rábica (Fuenzalida Modificada – Tecpar Laboratório Ltda) e medicação para verminoses e pulgas (Desofenol – Basa 3.35%).

4.3. PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

Os animais, em jejum prévio de 12 horas, foram trazidos a um dos laboratórios de cirurgia do Núcleo de Cirurgia Experimental da UFPE e anestesiados, através da administração intravenosa (iv) de pentobarbital sódico a 6% na dose de 30 mg/Kg. Acesso venoso periférico, obtido na veia braquial esquerda, através de um cateter de polietileno esterilizado, foi utilizado para reforço anestésico e administração de soro glicosado a 5%. O soro glicosado foi administrado com o intuito de evitar acidose metabólica induzida pela hipoglicemia de jejum.

Após anestesiados, os animais foram posicionados em decúbito dorsal, submetidos a intubação endotraqueal com tubo duplo-lúmen Robertschaw 35F (Bronho-Cath® right - Mallinckrodt) e ventilados bilateralmente com o ventilador mecânico Inter 5 (Intermed – Indústria Brasileira). Os seguintes parâmetros ventilatórios foram ajustados no modo assistido controlado com volume controlado: Vt de 10 ml/kg, Vi de 40 l/min com onda quadrada, FR ajustada a fim de manter uma PaCO₂ entre 35 e 45 cmH₂O, PEEP de 5 cmH₂O e FiO₂ de 50%.

O tubo endotraqueal de duplo-lúmen permite ventilação bilateral uniforme ou diferenciada conforme desejado. Uma de suas extremidades é mais longa em direção a um dos brônquios, e a presença de um duplo balonete, um traqueal e outro brônquico, permite isolar os dois pulmões, direito e esquerdo. O correto posicionamento do tubo endotraqueal foi confirmado através da utilização de um capnógrafo para registro do CO₂ expirado (Capnotech® 8000 – Emai) colocado nas duas extremidades superiores do tubo, e através do Rx de tórax.

Assim, quando ventilado apenas o pulmão esquerdo, o capnógrafo não registrava qualquer sinal de CO₂ expirado na extremidade direita, confirmando a ausência de ventilação nesse pulmão (Figura 1). Quando foi ventilado apenas o pulmão direito, o capnógrafo não registrava qualquer sinal de CO₂ expirado na extremidade esquerda, confirmando a ausência de ventilação pulmonar esquerda. Este procedimento permitia a segurança de que os dois pulmões estavam isolados, evitando que soro fisiológico escoasse para o pulmão esquerdo durante sua instilação no pulmão direito para indução da LPA.



Figura 1. Cão com capnógrafo posicionado na extremidade direita do tubo endotraqueal.

Quanto ao Rx, este foi realizado para confirmar que a extremidade do lúmen tubular direito estava corretamente posicionado no brônquio fonte direito (Figura 2).



Figura 2. Rx de tórax em incidência ântero-posterior demonstrando seletividade à direita do tubo endotraqueal.

Tricotomia das regiões do dorso e inguinal foram efetuadas, posteriormente, para posicionamento dos eletrodos e catéteres de monitorização. Mediante incisão única na região inguinal procedeu-se à dissecação e isolamento da artéria femoral esquerda. Nesse vaso foi introduzido um catéter de polietileno esterilizado preenchido com solução fisiológica heparinizada (20 UI/ml - Lique mine[®], Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos) para obtenção da PAM através de um manômetro de mercúrio (Figura 3). Acoplado ao cateter, adaptamos um sistema de três vias para obtenção de sangue arterial para análise gasométrica através do Gasímetro GEM 3000 (IL Instrumentation Laboratory).

Eletrodos agulhas foram posicionados no tórax dos animais para obtenção do eletrocardiograma (ECG) em tempo real através do monitor cardíaco modelo 2010 Dixtal (Dixtal Indústria Brasileira).

Em seguida, os animais foram submetidos ao bloqueio neuromuscular com 0,2 mg/kg de brometo de pancurônio iv (Pavulon[®] - Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos—São Paulo). Administração adicional do bloqueador neuromuscular foi feita caso fosse observado qualquer movimento respiratório.

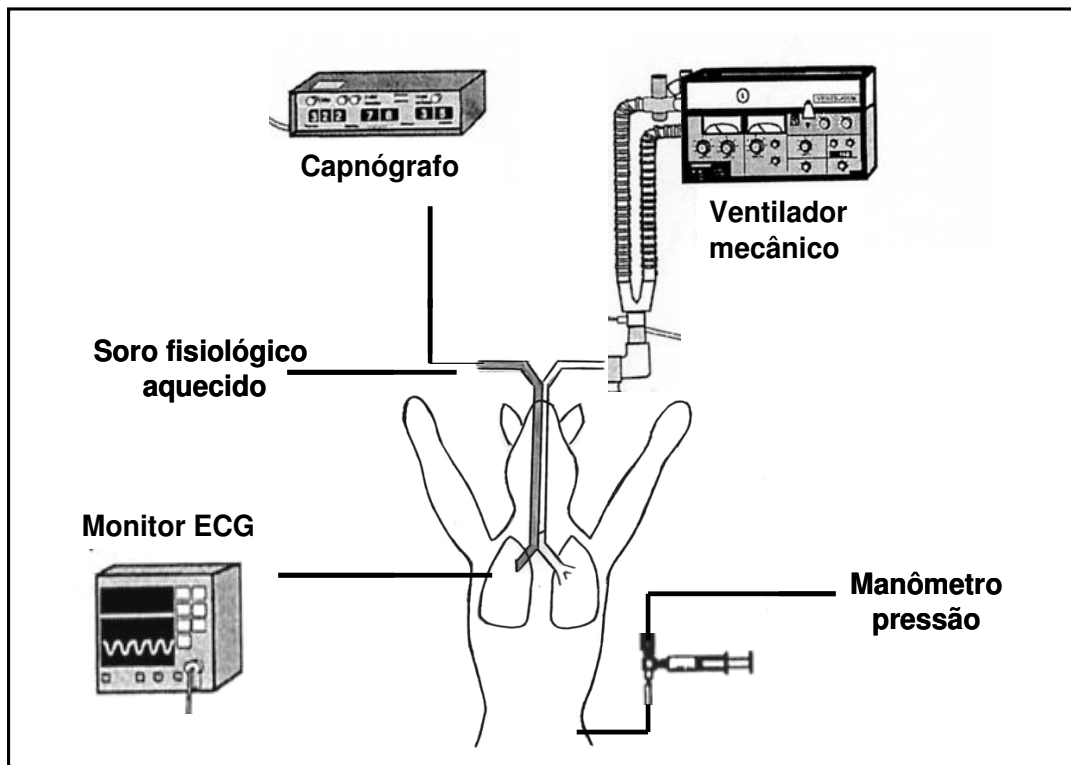


Figura 3. Modelo do estudo experimental. O animal, posicionado em decúbito dorsal, foi monitorizado quanto aos parâmetros hemodinâmicos e respiratórios, enquanto se ventilava o pulmão esquerdo, e se procedia a LPA unilateral direita com soro fisiológico.

4.4. CARACTERIZAÇÃO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS

Os doze animais foram divididos em 2 grupos:

- A. **Grupo LPA:** Composto por seis animais com peso (média±DP) de $17,5 \pm 0,9$ Kg e circunferência torácica (média±DP) de $56,5 \pm 0,8$ cm submetidos a LPA unilateral direita induzida por lavado pulmonar com solução salina a 0,9% aquecida a 38°C .
- B. **Grupo MRA:** Composto por seis animais com peso (média±DP) de $18,1 \pm 1,1$ Kg e circunferência torácica (média±DP) de $57,2 \pm 0,8$ cm que, após

indução da LPA unilateral direita por lavado pulmonar com solução salina a 0,9% aquecida a 38°C, foram submetidos a MRA.

4.5. DETERMINAÇÃO DA LESÃO PULMONAR AGUDA UNILATERAL

A lesão pulmonar aguda foi determinada, experimentalmente, segundo método descrito por Lackman *et al* (1980), e adaptada por nós para indução de LPA unilateral, em cinco animais pesando (média±DP) 18,1±0,9 Kg e com circunferência torácica (média±DP) de 56,4±1,1cm. Neste experimento piloto, foram padronizadas 6 (seis) lavagens consecutivas com 40 ml/kg de solução salina a 0,9% aquecida a 38° C instiladas diretamente no pulmão direito por gradiente pressórico, ou seja, mantendo-se o recipiente que continha o soro a um nível superior ao decúbito do animal. Por gradiente pressórico também foi feita a drenagem do soro, posicionando o recipiente a um nível inferior ao decúbito do animal.

Após 20 minutos para estabilização da lesão, essa foi comprovada através dos seguintes critérios: 1) relação PaO_2/FiO_2 abaixo de 200 mmHg; 2) redução de 20% na C_{ST} em relação aos valores pré-lesão; e 3) aspecto radiológico compatível com condensação pulmonar direita (hipotransparência em hemitórax direito).

4.6. PROTOCOLO EXPERIMENTAL

4.6.1 - Grupo LPA:

Após o procedimento cirúrgico, os animais foram mantidos sob VM a fim de permitir ventilação pulmonar bilateral com os seguintes parâmetros ventilatórios: V_t de 10 ml/kg, V_i de 40 l/min com onda quadrada, FR de 20 a 26 irpm, PEEP de 5 cmH₂O e FiO_2 de 50%.

A FiO_2 de 100% foi utilizada 10 minutos antes das coletas de sangue arterial para análise gasométrica. Desta forma, procedeu-se à análise dos

parâmetros basais, para posterior indução da LPA unilateral direita por lavado pulmonar com solução salina a 0,9% aquecida a 38°C.

Os seguintes parâmetros foram analisados:

- C_{ST} determinada através de uma pausa inspiratória ao final da fase inspiratória e calculada pela fórmula:

$$C_{ST} = V_t / \text{variação pressão (pressão de pico – pressão de platô)}$$

(equação 3)

- R_{SR} determinada através da relação variação de pressão e fluxo inspiratório calculada através da fórmula:

$$R_{SR} = \text{pressão pico – pressão de platô} / V_i$$

(equação 4)

- Parâmetros gasométricos: PaO_2/FiO_2 , $PaCO_2$, $D(A-a)O_2$, analisados através de amostras de sangue arterial coletadas diretamente do cateter posicionado na artéria femural esquerda.
- PAM registrada através de um manômetro de mercúrio conectado a um cateter inserido na artéria femural esquerda do animal.
- FC obtida pelo ECG através do Monitor cardíaco Dixtal, registrado a partir de eletrodos agulha posicionados no tórax do animal, sendo o sinal captado na derivação DII.
- Rx de tórax em incidência ântero-posterior.

Após essas análises, os animais foram submetidos à indução da LPA unilateral direita. Para isto, foi necessário isolar a ventilação dos dois pulmões. Conectava-se o ventilador mecânico a extremidade do tubo traqueal a esquerda, permitindo que o animal continuasse a ser ventilado, enquanto se procedia à lesão no pulmão direito.

O pulmão esquerdo foi ventilado com seguintes parâmetros ventilatórios: metade do V_t pré-estabelecido, ou seja, 5 ml/Kg, FiO_2 de 50% e com os demais parâmetros mantidos.

Os animais foram submetidos à lesão pulmonar através da instilação direta no lúmen tubular direito de 40 ml/Kg de solução salina a 0,9% aquecida a 38°C, seguida, após 1 min, da retirada por gradiente de pressão atmosférica. Este procedimento foi repetido 6 (seis) vezes, sem intervalo entre as lavagens, como padronizado anteriormente. A última lavagem foi seguida da aspiração da solução através de um aspirador a vácuo.

Os animais voltavam a ser ventilados bilateralmente com V_t de 10 ml/Kg, FiO_2 de 50% e demais parâmetros mantidos. Após os 20 minutos de estabilização e, uma vez comprovada a lesão, conforme critérios citados anteriormente, uma FiO_2 de 100% foi fixada e novas mensurações dos parâmetros cardiorrespiratórios, gasométricos e radiológicos citados anteriormente foram realizadas.

Ao término da coleta das variáveis estudadas, os animais foram sacrificados através de superdosagem iv com pentobarbital sódico a 6%, seguida de infusão iv de cloreto de potássio a 19,1%. Os pulmões foram preenchidos com formol a 10% e abertura do tórax por esternotomia foi realizada para acesso e retirada dos lobos inferiores do pulmão esquerdo e direito para estudo histológico. Os mesmos eram fixados com solução de formol a 10%.

O tempo total de experimento foi em média 3 horas e 30 minutos.

4.6.2-Grupo MRA:

Após indução da LPA unilateral direita, seguida da coleta dos parâmetros de mecânica respiratória, gasometria arterial, cardiovasculares e Rx de tórax anteriormente citados, os animais foram submetidos a MRA.

Os mesmos procedimentos citados para o Grupo LPA foram realizados neste Grupo, no entanto, ao término da estabilização da LPA unilateral direita e restabelecimento da ventilação pulmonar bilateral com conseqüente coleta de dados, foi realizada uma MRA que consistiu na aplicação de uma pressão inspiratória de 10 cmH₂O e uma PEEP de 30 cmH₂O, durante 90 segundos, no

modo pressão controlada, com FR de 10 irpm, tempo inspiratório de 1,4 segundos e relação tempo inspiratório e expiratório de 1:1.

A PAM e a FC foram avaliadas durante a MRA para determinação das possíveis alterações da mesma sobre a hemodinâmica.

Após a MRA os animais voltaram a ser ventilados com volume de 10 ml/kg e demais parâmetros mantidos. Após 10 minutos e com uma FiO_2 de 100%, novas mensurações de mecânica respiratória, gasometria arterial, PAM, FC e Rx de tórax foram realizadas.

Ao término da coleta das variáveis estudadas, os animais foram sacrificados através de superdosagem iv com pentobarbital sódico a 6%, seguida de infusão iv de cloreto de potássio a 19,1%. Os pulmões foram preenchidos com formol a 10% e abertura do tórax por esternotomia foi realizada para acesso e retirada dos lobos inferiores do pulmão esquerdo e direito para estudo histológico. Os mesmos eram fixados com solução de formol a 10%.

O tempo total do experimento foi em média 4 horas.

4.7. Análise Histológica

O tecido pulmonar foi mantido em solução de formol a 10% para fixação durante 40 dias. Cada lobo pulmonar foi cortado horizontalmente em uma fatia de um centímetro no sentido ântero-posterior. Para cada animal, quatro pares de fatias foram obtidos, cada par representando áreas dependentes e não dependentes da gravidade dos lobos inferiores direito e esquerdo, em função do decúbito do animal.

Os blocos foram envolvidos em parafina e seções de 5 μ m foram cortadas e coradas com solução de hematoxilina e eosina (HE) para posterior análise.

A análise morfométrica semi-quantitativa incluiu as seguintes alterações: percentual de colapso alveolar, edema alveolar, edema intersticial, infiltrado

celular e ruptura do parênquima pulmonar. Obedecemos a um escore para índice histológico disposto da seguinte forma:

- 0 - nenhuma alteração encontrada.
- 1 - 0-25% da região com essas alterações.
- 2 - 25-50% da região com essas alterações.
- 3 - 50-75% da região com essas alterações.
- 4 - 75-100% da região com essas alterações.

Dois pesquisadores, patologistas, provenientes da UFPE e da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE) que não sabiam a finalidade do estudo e a disposição das lâminas, foram os responsáveis pela histologia.

5.0 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise do peso, circunferência torácica, parâmetros cardio-respiratórios basais foi utilizado o teste T Student não-pareado. Para análise da mecânica respiratória, gasometria arterial e parâmetros cardiovasculares foi utilizado o teste T Student para amostras pareadas, com nível de significância $p=0,05$ e os resultados expostos em forma de gráficos e tabelas através do Microsoft Excel como média $\pm$ desvio padrão (média $\pm$ DP). A histologia foi analisada através do teste de Mann-Whitney através do programa Estatistic e os resultados expostos em forma de tabelas através do Microsoft Excel como mediana.

6- RESULTADOS

6.1. PESO E CIRCUNFERÊNCIA TORÁCICA

A tabela 1 mostra os dados de peso e circunferência torácica dos cães machos estudados no Grupo lesão pulmonar aguda (LPA) e Grupo Manobra de Recrutamento Alveolar (MRA). A análise estatística mostrou que esses parâmetros não diferiram entre os dois grupos ($p>0,05$).

Tabela 1. Peso e circunferência torácica dos cães nos Grupos LPA e Manobra de Recrutamento Alveolar (MRA).

GRUPO	PESO (kg)	CIRCUNFERÊNCIA TORÁCICA (cm)
LPA (n= 6)	17, 5 $\pm$ 0,9	56, 5 $\pm$ 0,8
MRA (n= 6)	18, 1 $\pm$ 1,1	57, 2 $\pm$ 0,8

Valores expressos como média $\pm$ DP
n = número de animais

6.2. PARÂMETROS CARDIO-RESPIRATÓRIOS BASAIS

A tabela 2 mostra os parâmetros basais referentes à mecânica respiratória, gasometria arterial e hemodinâmica pré-lesão pulmonar aguda (LPA) unilateral dos animais nos Grupos LPA e MRA. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em todos os parâmetros estudados para os dois grupos ($p>0,05$).

Tabela 2. Parâmetros basais da mecânica respiratória, gasometria arterial e hemodinâmica em cães nos Grupos Lesão Pulmonar Aguda (LPA) e Manobra de Recrutamento Alveolar (MRA).

PARÂMETROS	LPA (n=6)	MRA (n=6)
C_{ST} (ml/cmH ₂ O)	27,9±3,6	28,7±3,3
R_{SR} (cmH ₂ O/l/s)	5,8±1,1	6,4±2,4
PaO₂/FiO₂	494,0±33,9	507,8±20,6
PaCO₂ (mmHg)	45,0±0,0	44,3±1,2
D(A-a)O₂ (mmHg)	162,8±41,8	151,5±12,1
PAM (mmHg)	111,7±7,5	110,0±6,3
FC (bpm)	158,5±4,2	148,0±6,8

Valores expressos como média±DP
n = número de animais

6.3. MECÂNICA RESPIRATÓRIA

6.3.1. Complacência Estática (C_{ST})

Após LPA unilateral, a C_{ST} dos animais sofreu redução significativa ($p<0,05$), tanto no Grupo LPA, de 27,9±3,6 para 17,7±3,7 ml/cmH₂O, quanto no Grupo MRA, de 28,7±3,3 para 18,6±2,8 ml/cmH₂O (Figura 4).

A manobra de recrutamento provocou, no Grupo MRA, aumento significativo ($p<0,05$) da C_{ST} de 18,6±2,8 para 25,7±3,0 ml/cmH₂O, em relação aos valores pós-LPA. Quando se comparou o valor da C_{ST} pré-LPA com a obtida no pós-manobra de recrutamento, no Grupo MRA, não se observou diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) entre eles, 28,7±3,3 e 25,7±3,0 ml/cmH₂O respectivamente (Figura 4).

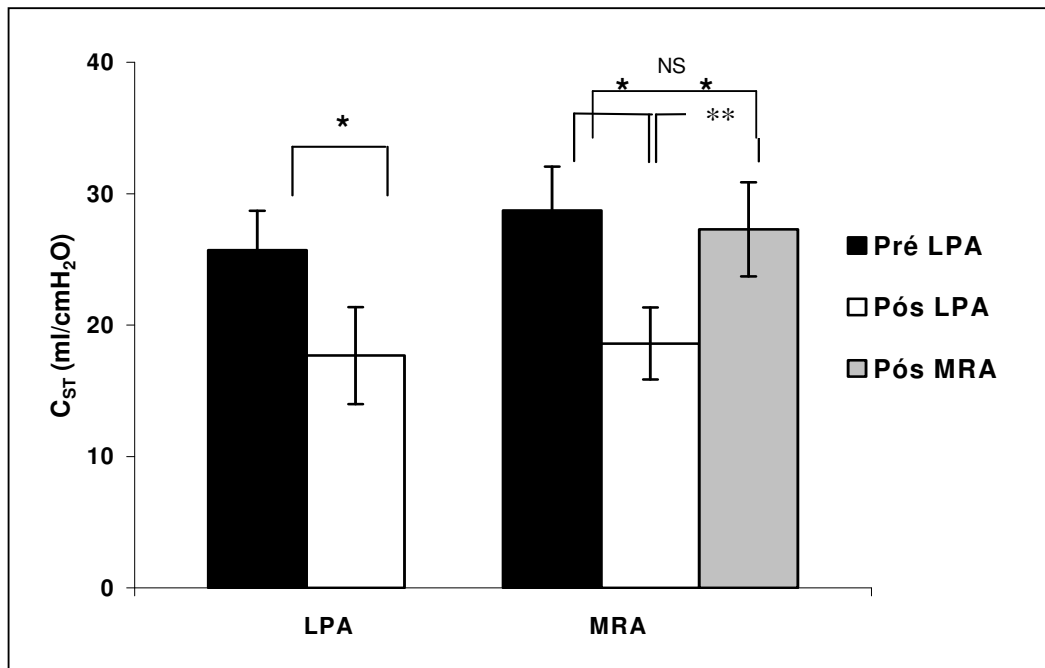


Figura 4. Complacência estática (C_{ST}) antes e após lesão pulmonar aguda (LPA) unilateral em cães nos Grupos LPA e Manobra de Recrutamento Alveolar (MRA) e após a manobra de recrutamento no Grupo MRA. Os valores são média $\pm$ DP de 6 animais por grupo.

* $p<0,05$, pré vs. pós-LPA

** $p<0,05$, pós-MRA vs. pós-LPA

NS, Não Significativo

6.3.2. Resistência do Sistema Respiratório (R_{SR})

Analisando a figura 5, observa-se que, após a LPA, tanto no Grupo LPA quanto no Grupo MRA, a R_{SR} aumentou significativamente ($p<0,05$) de $6,8\pm1,1$ para $9,2\pm1,0$ $\text{cmH}_2\text{O/l/s}$ e de $7,4\pm2,4$ para $10,3\pm0,6$ $\text{cmH}_2\text{O/l/s}$, respectivamente.

No Grupo MRA, após a manobra de recrutamento, ocorreu redução estatisticamente significativa ($p<0,05$) da R_{SR} de $10,3\pm0,6$ para $8,3\pm1,5$ $\text{cmH}_2\text{O/l/s}$, em relação aos valores pós-LPA. Se comparados os valores pré-LPA com os obtidos pós-MRA, não se observou diferença significativa ($p>0,05$) entre eles, $7,4\pm2,4$ e $8,3\pm1,5$, respectivamente, (Figura 5).

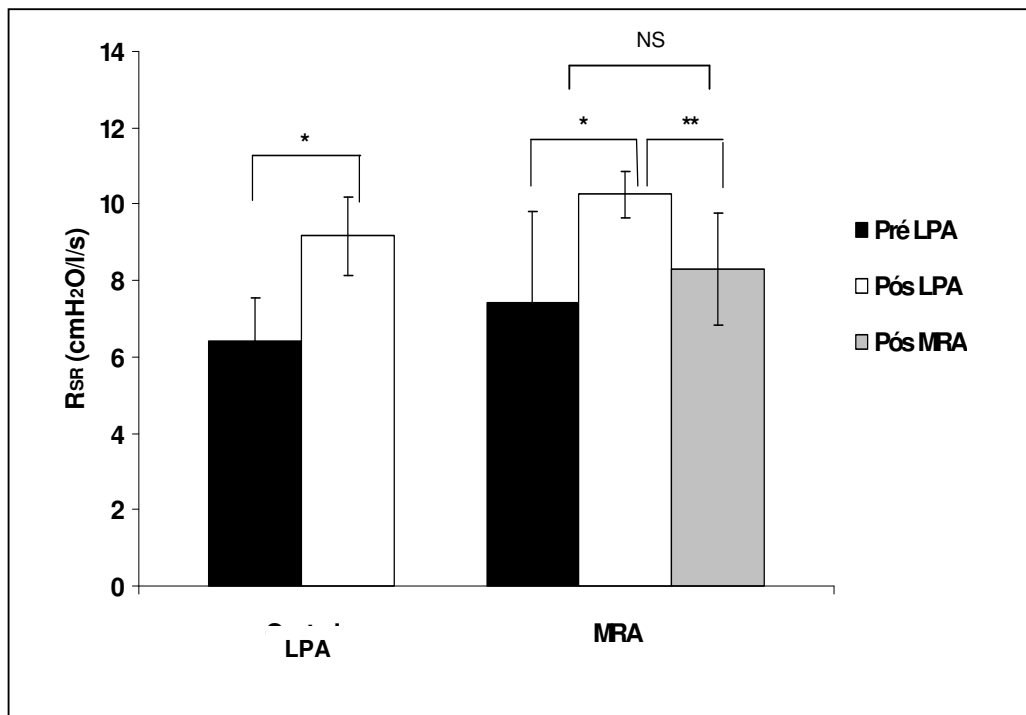


Figura 5. Resistência do Sistema Respiratório (R_{SR}) antes e após lesão pulmonar aguda (LPA) unilateral em cães nos Grupos LPA e Manobra de Recrutamento Alveolar (MRA) e após a manobra de recrutamento MRA. Os valores são média $\pm$ DP de 6 animais por grupo.

* $p < 0,05$, pré vs. pós-LPA

** $p < 0,05$, pós-MRA vs. pós-LPA

NS, Não Significativo

6.4. GASOMETRIA ARTERIAL

6.4.1. Relação PaO_2/FiO_2

A relação PaO_2/FiO_2 , pós-LPA unilateral, apresentou redução significativa ($p < 0,05$), tanto no Grupo LPA, de $494,0 \pm 33,9$ para $144,0 \pm 10,4$, quanto no Grupo MRA, de $507,8 \pm 20,6$ para $166,5 \pm 7,5$ (Figura 6).

Após a manobra de recrutamento no Grupo MRA, a relação PaO_2/FiO_2 apresentou aumento significativo ($p < 0,05$) nos seus níveis, de $166,5 \pm 7,5$ para $421,2 \pm 30,1$ em relação ao pós-LPA. No entanto, estes permaneceram

significativamente menores ($p<0,05$), quando comparados com os níveis pré-LPA, $421,2\pm30,1$ vs. $507,8\pm20,6$ (Figura 6).

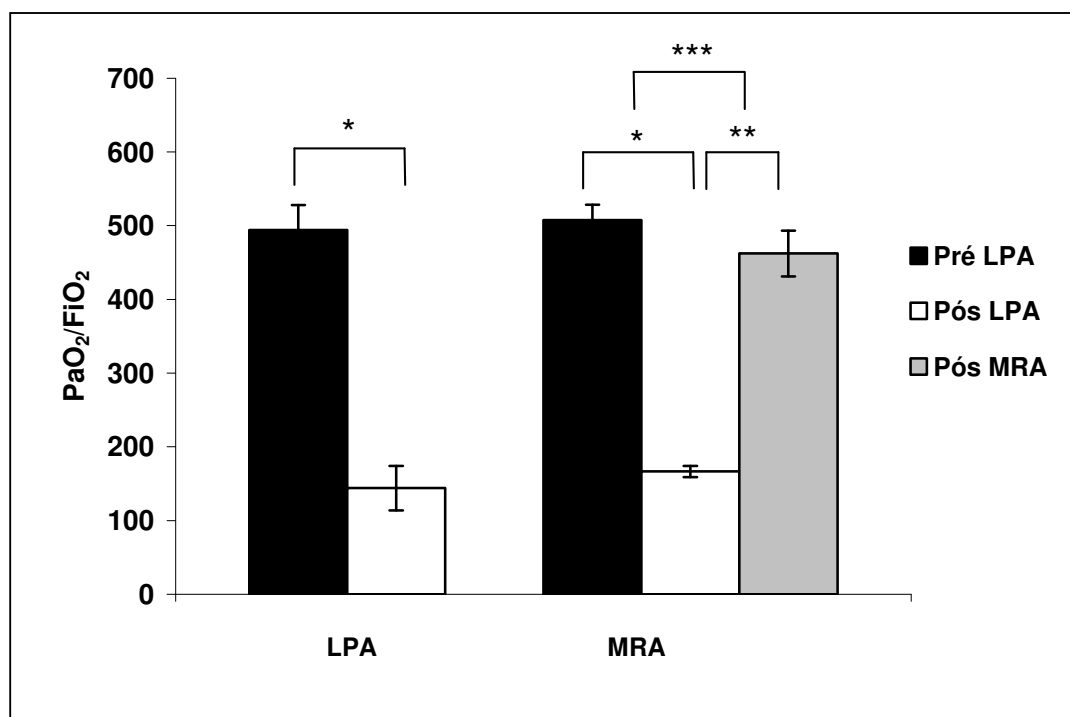


Figura 6. Relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ antes e após lesão pulmonar aguda (LPA) unilateral em cães nos Grupos LPA e Manobra de Recrutamento alveolar (MRA) e após a manobra de recrutamento no Grupo MRA. Os valores são média $\pm$ DP de 6 animais por grupo.

* $p<0,05$, pré vs. pós-LPA

** $p<0,05$, pós-MRA vs. pós-LPA

*** $p<0,05$, pré-LPA e pós-MRA

6.4.2. Pressão Parcial Arterial de CO_2 (PaCO_2)

A figura 7 mostra as alterações na PaCO_2 que ocorreram nos dois grupos de animais estudados. Observa-se que, a indução da LPA resultou em aumento significativo ($p<0,05$) nos níveis de PaCO_2 tanto no Grupo LPA, de $45,0\pm0,0$ para $64,7\pm5,0$ mmHg quanto no Grupo MRA, de $44,3\pm1,2$ para $61,7\pm2,9$ mmHg.

No Grupo MRA, após a manobra de recrutamento, se observou redução estatisticamente significativa ($p<0,05$) da PaCO_2 de $61,7\pm2,9$ para $52,0\pm5,1$ mmHg. No entanto, os níveis pressóricos deste gás, pós-MRA, permaneceram

significativamente elevados ($p<0,05$) em relação aos pré-LPA, $52,0\pm5,1$ vs. $44,3\pm1,2$ mmHg (Figura 7).

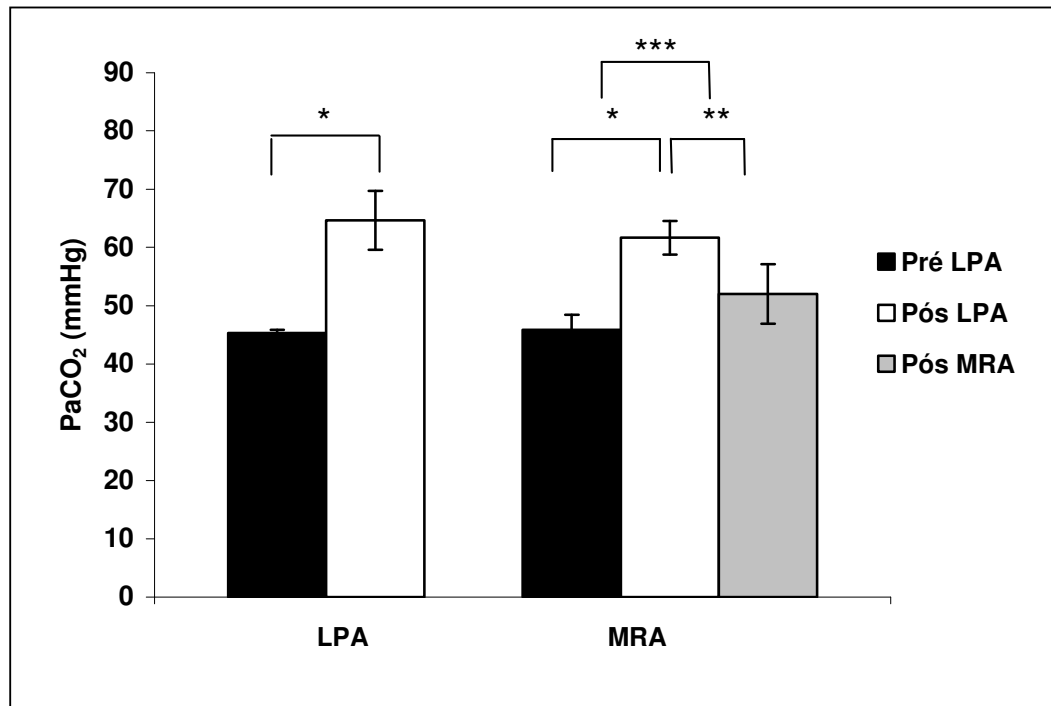


Figura 7. Pressão Parcial de CO₂ Arterial (PaCO₂) antes e após lesão pulmonar aguda (LPA) unilateral em cães nos Grupos LPA e Manobra de Recrutamento Alveolar (MRA) e após a manobra de recrutamento no Grupo MRA. Os valores são média±DP de 6 animais por grupo.

* $p<0,05$, pré vs. pós-LPA

** $p<0,05$, pós-MRA vs. pós-LPA

*** $p<0,05$, pré-LPA e pós-MRA

6.4.3. Diferença Alvéolo-arterial de Oxigênio [D(A-a)O₂]

Tanto no Grupo LPA como no grupo MRA, após a LPA unilateral, o D(A-a)O₂ apresentou aumento estatisticamente significativo ($p<0,05$) de $162,8\pm41,8$ para $506,7\pm33,1$ mmHg, e de $151,5\pm12,1$ para $484,8\pm11,4$ mmHg, respectivamente (Figura 8).

No Grupo MRA, após a manobra de recrutamento, observou-se redução estatisticamente significativa ($p<0,05$) na D(A-a)O₂, de $484,8\pm11,4$ para $186,8\pm18,6$ mmHg, em relação aos valores pós-LPA. Comparando-se os valores

pré-LPA com pós-MRA, no Grupo MRA, observou-se existir diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre eles (Figura 8).

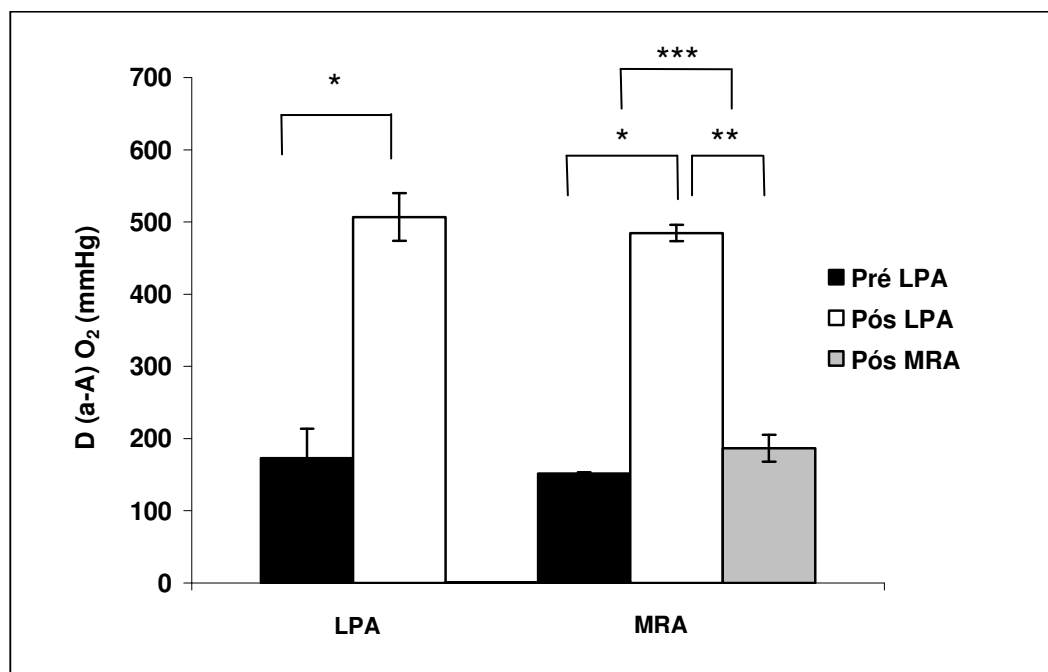


Figura 8. Diferença Alvéolo-arterial de Oxigênio [$D(A-a)O_2$] antes e após lesão pulmonar aguda (LPA) unilateral em cães nos Grupos LPA e MRA e após a manobra de recrutamento no Grupo MRA. Os valores são média $\pm$ DP de 6 animais por grupo.

* $p < 0,05$, pré vs. pós-LPA

** $p < 0,05$, pós-MRA vs. pós-LPA

*** $p < 0,05$, pré-LPA e pós-MRA

6.5. PARÂMETROS CARDIOVASCULARES

6.5.1. Pressão Arterial Média (PAM)

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$) no comportamento da PAM após LPA, tanto no Grupo LPA ($111,7 \pm 7,5$ vs. $115,0 \pm 10,5$ mmHg) quanto no Grupo MRA ($110,0 \pm 6,3$ vs. $115,0 \pm 5,5$ mmHg) conforme mostra a Figura 9.

Tanto durante quanto após a manobra de recrutamento, os níveis de PAM não sofreram modificações significativas ($p > 0,05$) em relação aos valores pós-LPA

($105,0 \pm 19,0$ e $115,8 \pm 6,7$ mmHg respectivamente vs. $115,0 \pm 5,5$ mmHg). Quando os valores da PAM, obtidos no pré-LPA, foram comparados com os obtidos pós-LPA, também não se observou diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) (Figura 9).

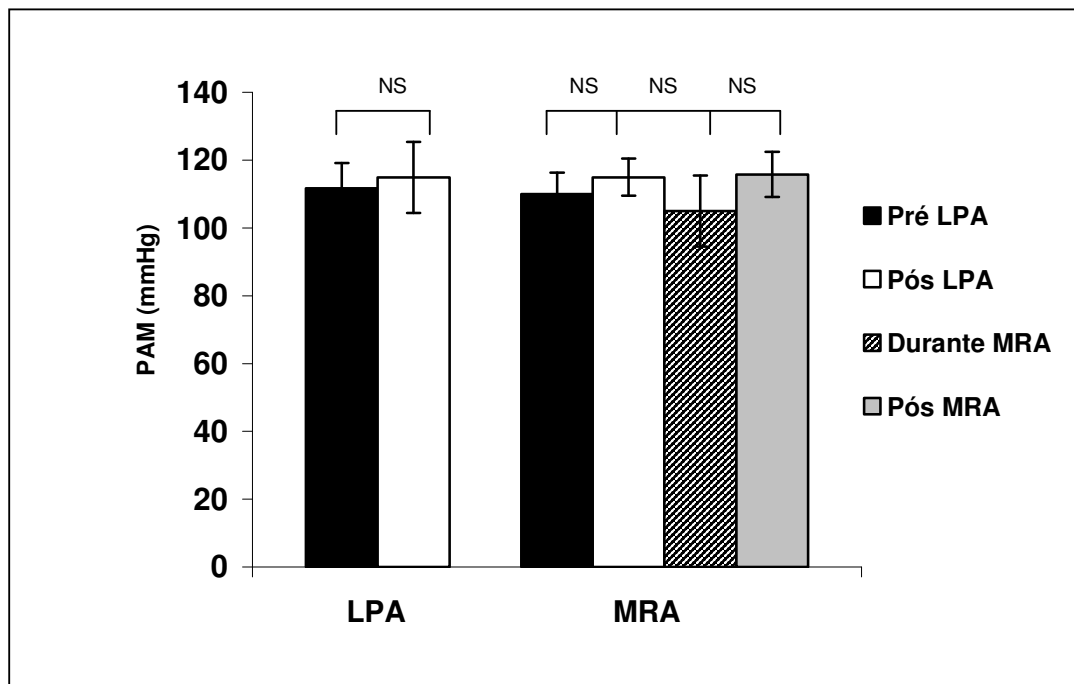


Figura 9. Pressão Arterial Média (PAM) antes e após lesão pulmonar aguda (LPA) unilateral em cães nos Grupos LPA e Manobra de Recrutamento Alveolar (MRA) e durante e após a manobra de recrutamento no Grupo MRA. Os valores são média $\pm$ DP de 6 animais por grupo. NS, Não Significativo

6.5.2. Frequência Cardíaca (FC)

Os níveis de FC apresentaram redução estatisticamente significativa ($p < 0,05$), após LPA unilateral, tanto no Grupo LPA de $158,5 \pm 4,2$ para $142,2 \pm 2,5$ bpm, quanto no Grupo MRA, de $148,0 \pm 6,8$ para $130,7 \pm 11,1$ bpm (Figura 10).

Tanto durante quanto após a manobra de recrutamento, a FC não sofreu alteração significativa ($p > 0,05$), em relação aos valores pós-LPA ($128,7 \pm 9,4$ e $137,5 \pm 7,3$ bpm respectivamente vs. $130,7 \pm 11,1$ bpm) (Figura 10). Quando os

valores da FC obtidos no pré-LPA foram comparados com os obtidos pós-LPA, também não se observou diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) (Figura 10).

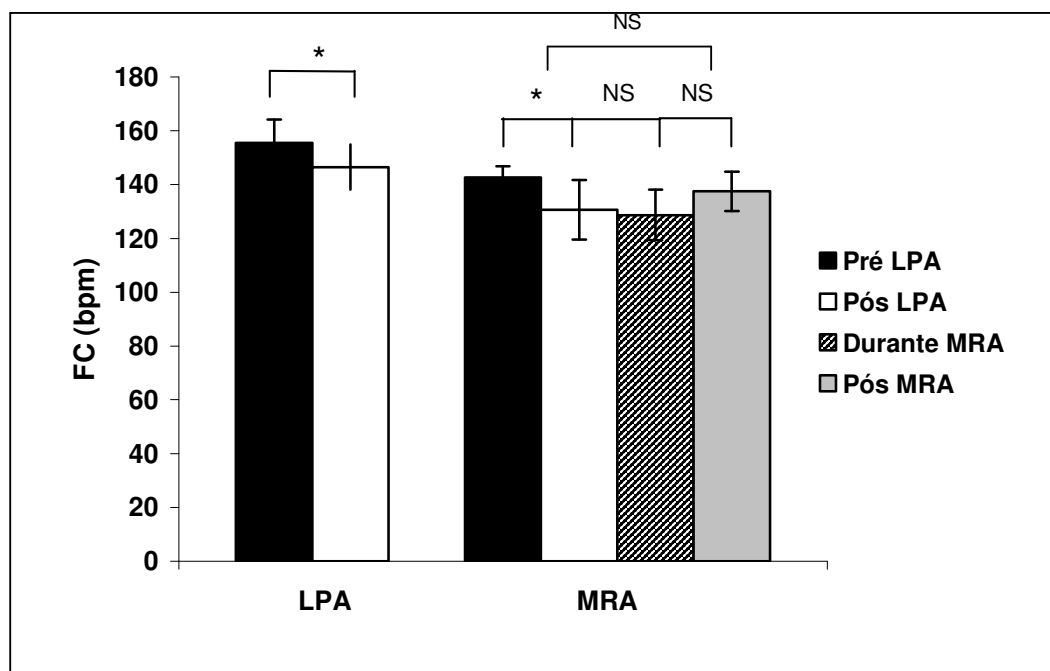


Figura 10. Frequência cardíaca (FC) antes e após lesão pulmonar aguda (LPA) unilateral em cães nos Grupos LPA e Manobra de Recrutamento Alveolar (MRA) e durante e após a manobra de recrutamento no Grupo MRA. Os valores são média±DP de 6 animais por grupo.

* $p<0,05$, pré vs. pós-LPA

NS, Não significativo

6.6. ASPECTOS RADIOLOGICOS

As figuras 11 e 12 mostram o aspecto radiológico típico do pulmão sadio e do pulmão submetido a LPA unilateral, respectivamente. Observa-se que, no pulmão direito, submetido à lesão, há a presença de desvio de mediastino à direita (Figura 12 A) com condensação e infiltrado radiológico (Figura 12 B).

Após a MRA, observa-se melhora do aspecto radiológico, com diminuição da área de infiltrado pulmonar (Figura 13).



Figura 11. Rx de tórax em incidência antero-posterior de um cão sadio.

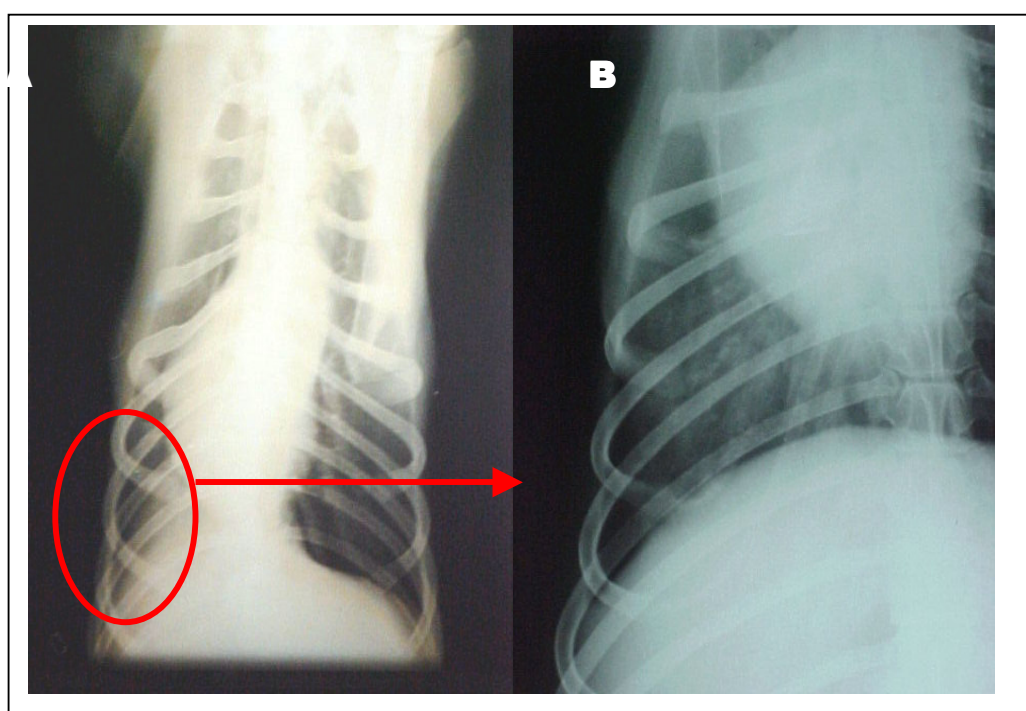


Figura 12. Rx de tórax em incidência antero-posterior de um cão submetido a LPA unilateral. Observa-se desvio do mediastino à direita (A) com área de condensação e infiltrado radiológico à direita (B).



Figura 13. Rx de tórax em incidência ântero-posterior de um cão submetido a LPA unilateral seguido da manobra de recrutamento alveolar (MRA).

6.7. HISTOLOGIA

Na figura 14, observa-se o aspecto macroscópico do pulmão direito submetido às lavagens com solução salina. A região dependente da gravidade apresenta áreas com maior comprometimento do parênquima pulmonar.



Figura 14. Aspecto macroscópico do pulmão direito submetido às lavagens com solução salina.

6.7.1. Colapso Alveolar

De acordo com o escore de lesão pulmonar, foi observado no Grupo LPA que, o grau de colapso alveolar foi maior na região dependente da gravidade (DG), tanto no pulmão direito (Figura 15) quanto no esquerdo. No entanto, observou-se que o grau de colapso, para ambas regiões, foi maior no pulmão direito. No pulmão esquerdo, a região não dependente da gravidade (NDG) não apresentou colapso alveolar (Tabela 3).

Comparando o grau de colapso alveolar, observado no Grupo Controle, com o do Grupo MRA, observou-se redução significativa apenas nas regiões DG (Figura 16) embora houvesse uma tendência a redução na região NDG do pulmão direito e na região DG do pulmão esquerdo (Tabela.3).

Tabela 3. Escore de lesão pulmonar relacionado ao grau de colapso alveolar nas regiões pulmonares dependentes da gravidade (DG) e não dependentes da gravidade (NDG), em cães dos Grupos LPA e Manobra de Recrutamento alveolar (MRA).

		LPA ESCORE			
<i>Pulmão</i>		Direito		Esquerdo	
<i>Região</i>		NDG		DG	
	DG				
<i>Cão (n°)</i>					
1	4	1	1	1	0
2	4	1	1	1	0
3	4	1	2	2	0
4	4	1	2	2	0
5	2	2	2	2	0
6	2	2	2	2	0
Mediana	4**	1	2**	2**	0
		MRA ESCORE			
<i>Pulmão</i>		Direito		Esquerdo	
<i>Região</i>		NDG		DG	
	DG				
<i>Cão (n°)</i>					
1	1	0	1	1	0
2	1	0	1	1	0
3	1	1	1	1	0
4	1	1	1	1	0
5	2	1	1	1	0
6	2	2	2	2	0
Mediana	1*	1	1	1	0

*p<0,05, Grupo LPA vs. Grupo MRA

**p<0,05, Região DG vs. NDG intragrupo.

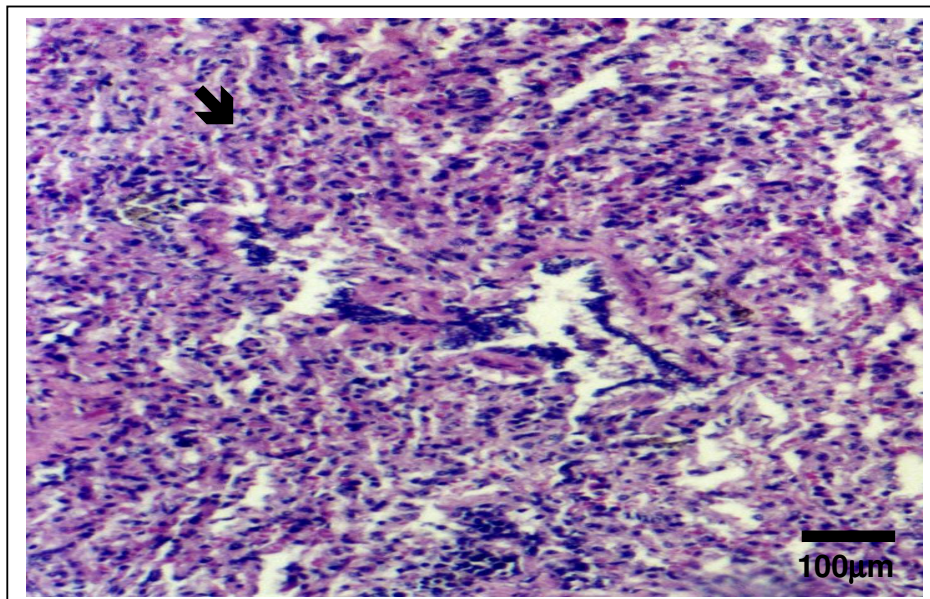


Figura 15. Fotomicrografia do parênquima pulmonar de cães submetidos a LPA unilateral (HE 10x). Evidencia-se área de colapso alveolar na região dependente da gravidade do pulmão direito.

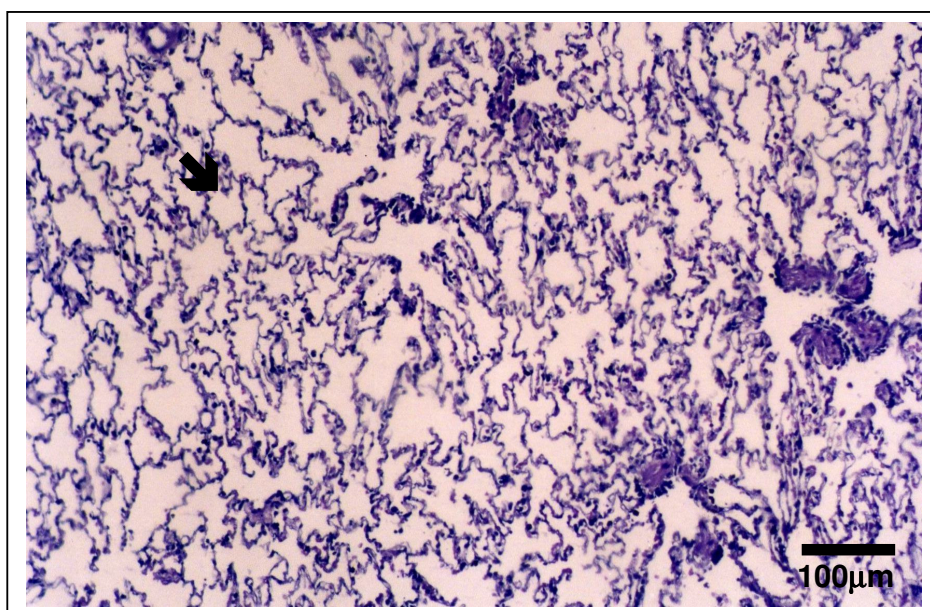


Figura 16. Fotomicrografia do parênquima pulmonar de cães submetidos a LPA unilateral seguido da MRA (HE 10x). Evidencia-se área com alvéolos abertos após a MRA na região dependente da gravidade do pulmão direito.

6.7.2. Edema Alveolar

Com relação à presença de edema alveolar, apresentado na tabela 4, foi observado que, a região DG do pulmão direito, no Grupo LPA apresentou maior grau de edema (escore 1 em 5 animais) (figura 17), o qual foi reduzido após a MRA (escore 1 para 3 animais) (Figura 18).

Tabela 4. Escore de lesão pulmonar relacionado ao grau de edema alveolar nas regiões pulmonares dependentes da gravidade (DG) e não dependentes da gravidade (NDG), em cães dos Grupos LPA e Manobra de Recrutamento alveolar (MRA).

LPA ESCORE				
Pulmão	Direito		Esquerdo	
Região	DG	NDG	DG	NDG
Cão (nº)				
1	1	0	0	0
2	1	0	0	0
3	1	0	0	0
4	1	0	0	0
5	1	0	1	0
6	2	1	1	1
Mediana	1	0	0	0
MRA ESCORE				
Pulmão	Direito		Esquerdo	
Região	DG	NDG	DG	NDG
Cão (nº)				
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	1	0	0	0
5	1	0	1	0
6	1	1	1	0
Mediana	0,5	0	0	0

*p<0,05, Grupo LPA vs. Grupo MRA

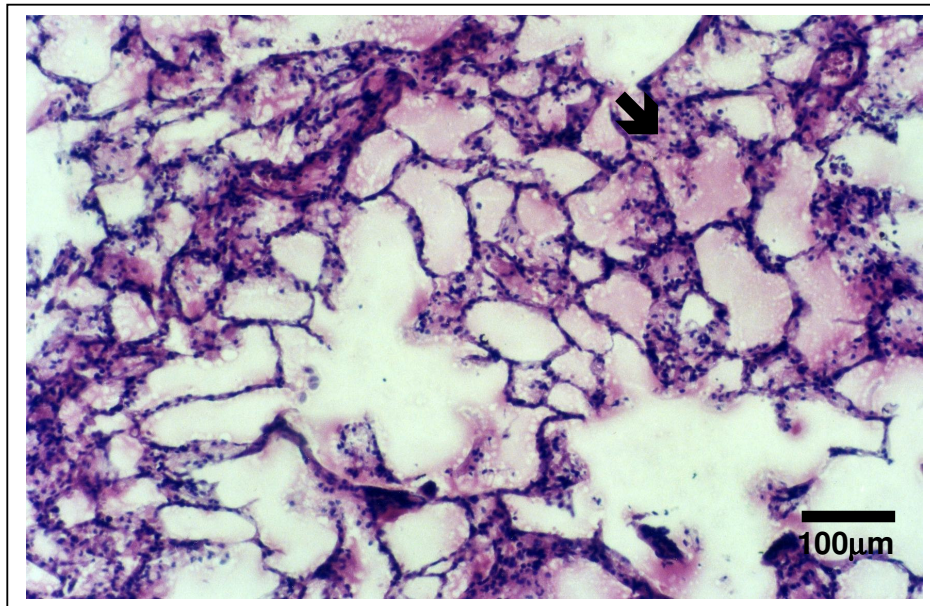


Figura 17. Parênquima pulmonar de cães submetidos a LPA unilateral (HE 40x). Evidencia-se infiltrado celular com presença de edema alveolar na região dependente da gravidade do pulmão direito (seta).

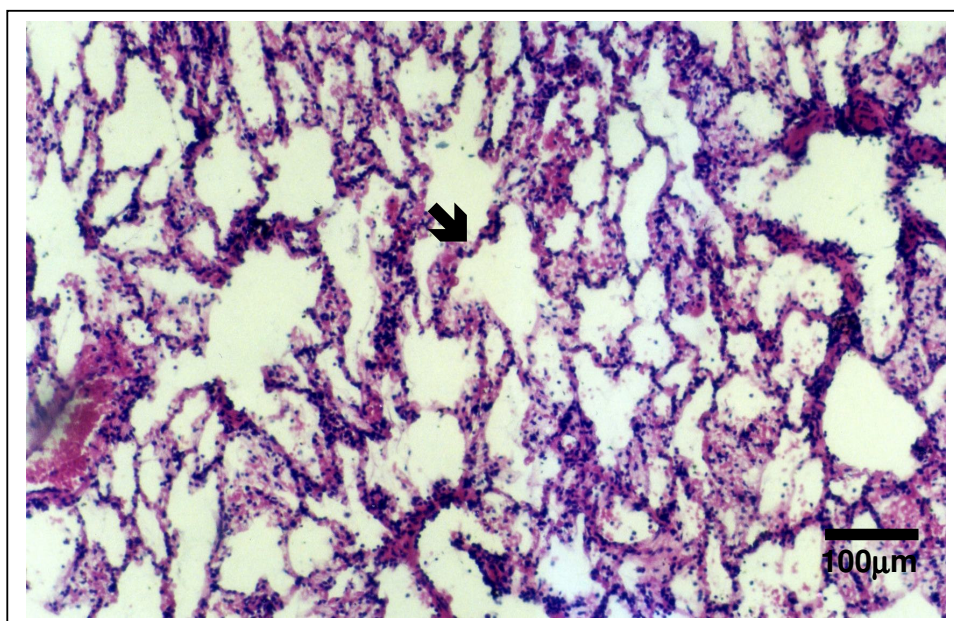


Figura 18. Parênquima pulmonar de cães submetidos a LPA unilateral (HE 40x). Evidencia-se infiltrado celular, sem presença de edema na região dependente da gravidade do pulmão esquerdo (seta).

6.7.3. Edema Intersticial

Conforme apresentado na tabela 5, foi observado no Grupo LPA, presença de edema intersticial na região DG do pulmão direito e esquerdo e na região NDG do pulmão direito. Após a MRA, observou-se diferença apenas na região DG do pulmão esquerdo, com tendência a aumento no edema intersticial (Figura 19).

Tabela 5. Escore de lesão pulmonar relacionado ao grau de edema intersticial nas regiões pulmonares dependentes da gravidade (DG) e não dependentes da gravidade (NDG), em cães dos Grupos LPA e Manobra de Recrutamento alveolar (MRA).

LPA ESCORE				
Pulmão	Direito		Esquerdo	
Região	DG	NDG	DG	NDG
Cão (nº)				
1	0	0	1	0
2	0	0	0	0
3	1	0	0	0
4	1	0	0	0
5	1	0	0	0
6	1	1	0	0
Mediana	1	0	0	0
MRA ESCORE				
Pulmão	Direito		Esquerdo	
Região	DG	NDG	DG	NDG
Cão (nº)				
1	0	0	1	0
2	0	0	1	0
3	0	0	1	0
4	1	0	1	0
5	1	0	0	0
6	1	1	0	0
Mediana	0,5	0	1	0

*p<0,05, Grupo LPA vs. Grupo MRA

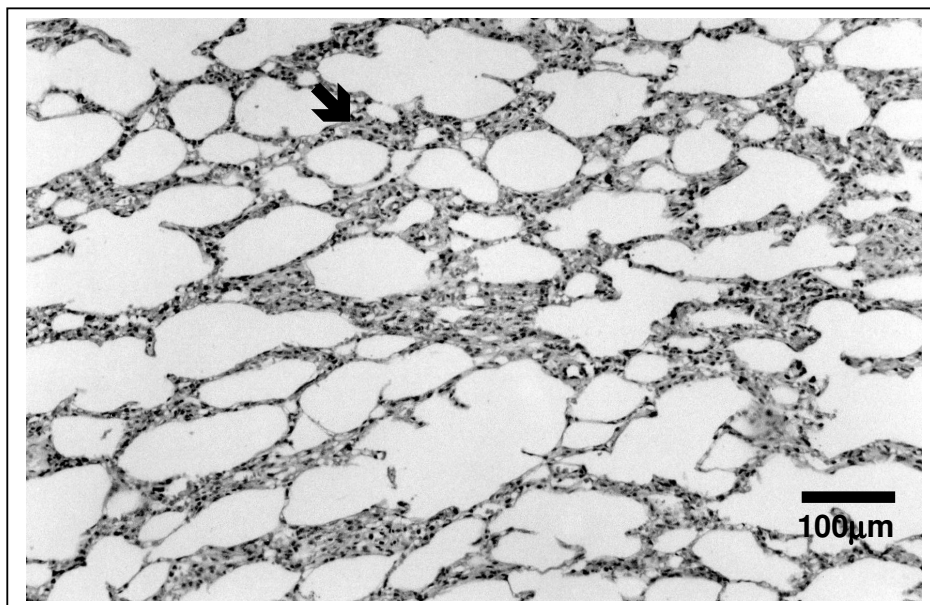


Figura 19. Parênquima pulmonar de cães submetidos a LPA unilateral. (HE 40x). Evidencia-se edema intersticial na região dependente da gravidade do pulmão direito no Grupo LPA (seta).

6.7.4. Infiltrado Celular

O grau de infiltrado celular, observado no Grupo LPA, foi maior na região DG (Figura 19), em ambos os pulmões. Nas regiões NDG, foi observado infiltrado apenas no pulmão direito (Tabela 6).

Após MRA, observou-se que, praticamente não houve alteração dos resultados em relação ao Grupo LPA, isto é, a manobra de recrutamento não influenciou no grau de infiltrado celular em ambos pulmões (Tabela 6).

Tabela 6. Escore de lesão pulmonar relacionado ao grau de infiltrado celular nas regiões pulmonares dependentes da gravidade (DG) e não dependentes da gravidade (NDG), em cães dos Grupos LPA e Manobra de Recrutamento alveolar (MRA).

	LPA ESCORE			
Pulmão	Direito		Esquerdo	
Região	DG	NDG	DG	NDG
Cão (nº)				
1	3	1	3	0
2	3	2	3	0
3	3	2	3	0
4	3	2	3	0
5	3	2	3	0
6	3	2	2	0
Mediana	3	2	3	0
	MRA ESCORE			
Pulmão	Direito		Esquerdo	
Região	DG	NDG	DG	NDG
Cão (nº)				
1	3	1	3	0
2	3	2	3	0
3	3	2	3	0
4	3	2	2	0
5	3	2	2	0
6	3	2	2	0
Mediana	3	2	2,5	0

*p<0,05, Grupo LPA vs. Grupo MRA

6.7.5. Hiperdistensão Alveolar

Hiperdistensão alveolar não foi encontrada nas regiões DG (Figura 20), e NDG de ambos os pulmões nos animais do Grupo LPA. Após a manobra de recrutamento, observou-se que as regiões NDG do pulmão esquerdo apresentaram hiperdistensão alveolar (Tabela 7e Figura 21).

Tabela 7. Escore de lesão pulmonar relacionado ao grau de hiperdistensão alveolar nas regiões pulmonares dependentes da gravidade (DG) e não dependentes da gravidade (NDG), em cães dos Grupos LPA e Manobra de Recrutamento alveolar (MRA).

LPA ESCORE				
Pulmão	Direito		Esquerdo	
Região	DG	NDG	DG	NDG
Cão (nº)				
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0
6	0	0	0	0
Mediana	0	0	0	0
MRA ESCORE				
Pulmão	Direito		Esquerdo	
Região	DG	NDG	DG	NDG
Cão (nº)				
1	0	0	0	1
2	0	0	0	1
3	0	0	0	1
4	0	0	0	1
5	0	1	0	1
6	0	1	0	1
Mediana	0	0	0	1*

*p<0,05, Grupo LPA vs. Grupo MRA

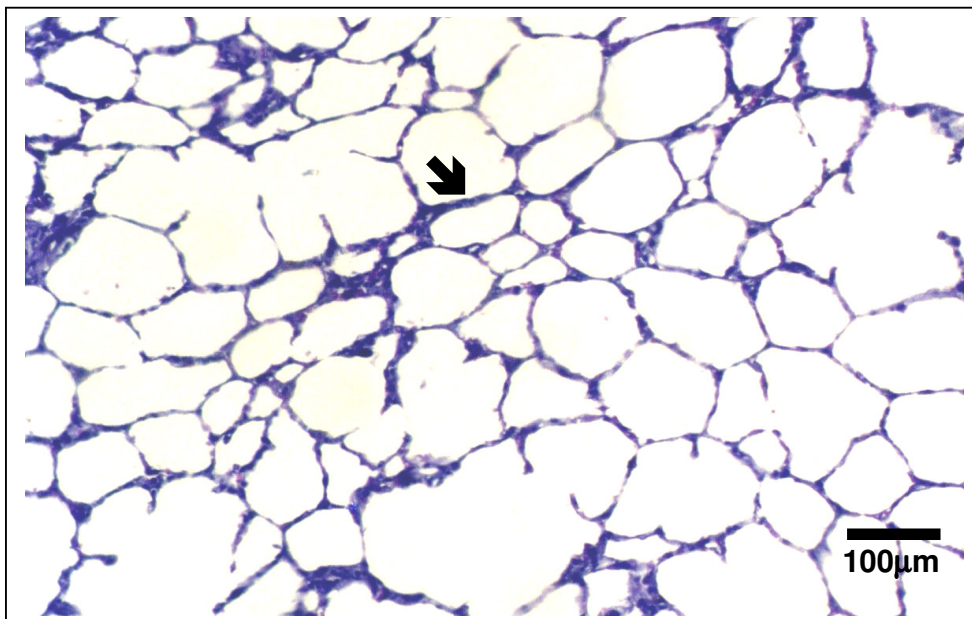


Figura 20. Parênquima pulmonar de cães submetidos a LPA unilateral (HE 40x). Evidencia-se áreas com alvéolos preservados na região DG do pulmão esquerdo do Grupo LPA (seta).

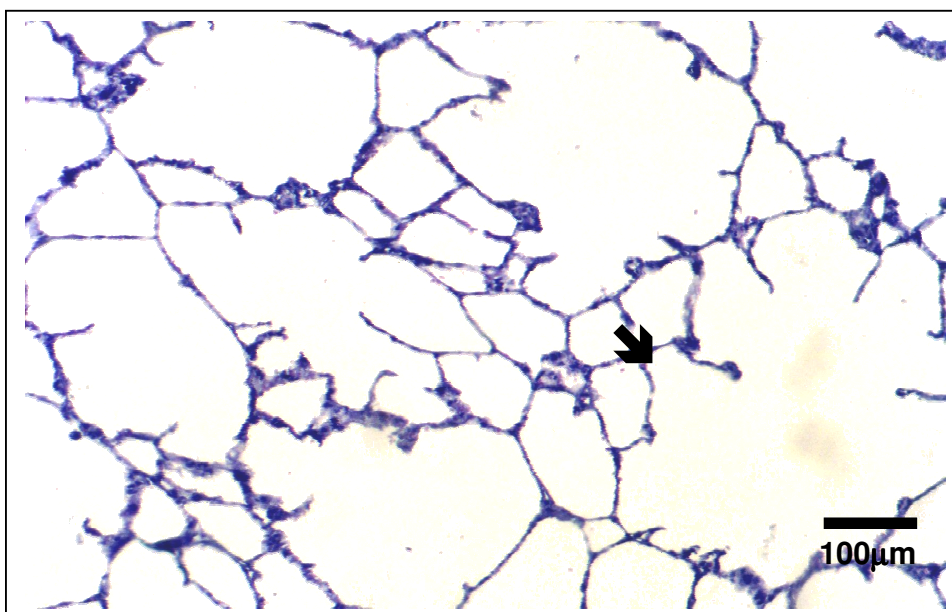


Figura 21. Parênquima pulmonar de cães submetidos a LPA unilateral seguido da MRA (HE 40x). Evidencia-se área de hiperdistensão alveolar na região não dependente da gravidade do pulmão esquerdo no Grupo MRA (seta).

6.7.6. Outros achados histológicos

Entre os achados histológicos encontrados, também foram observados presença de edema e hemorragia de adventícia vascular (Figura 22), e hemorragia peribrônquica (Figura 23) nos animais do Grupo LPA, e naqueles submetidos a MRA, na região DG de ambos os pulmões, direito e esquerdo.

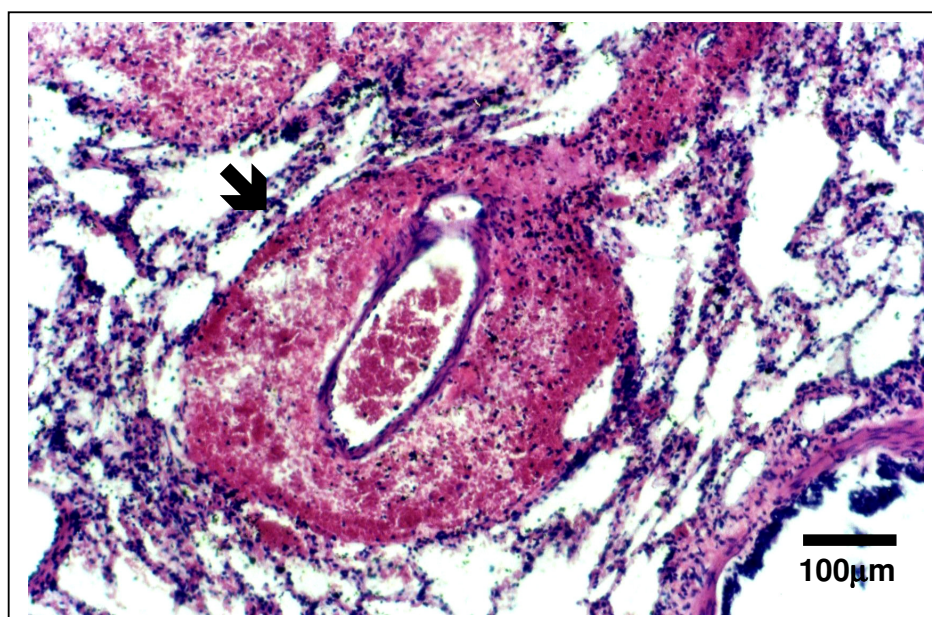


Figura 22. Parênquima pulmonar de cães submetidos a LPA unilateral (HE 40x). Evidencia-se edema e hemorragia de adventícia vascular na região dependente da gravidade no pulmão direito do Grupo LPA (seta).

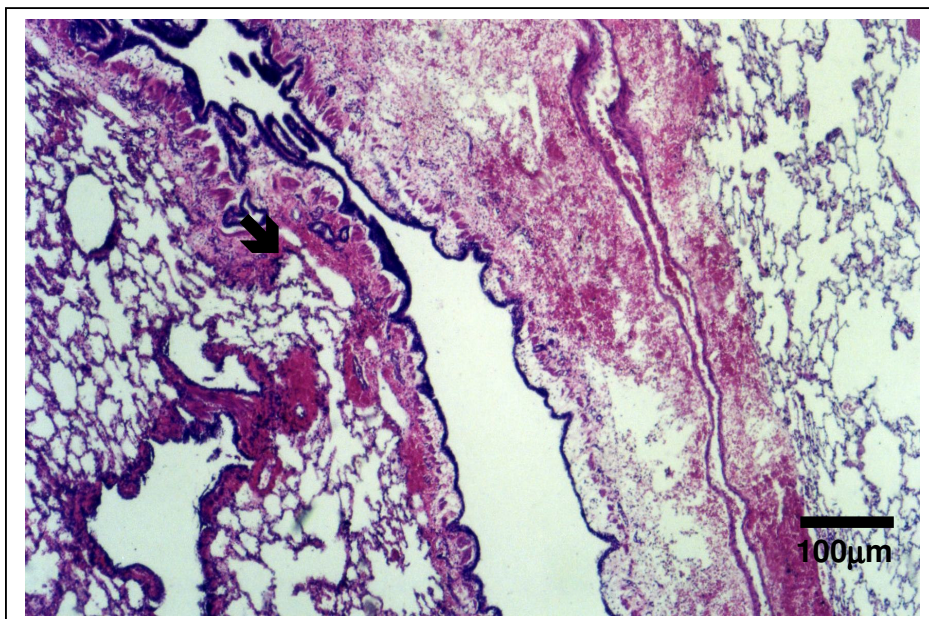


Figura 23. Parênquima pulmonar de cães submetidos a LPA unilateral seguido da MRA (HE 40x). Evidencia-se edema e hemorragia peribrônquica na região dependente da gravidade do pulmão esquerdo do Grupo MRA (seta).

7.0- DISCUSSÃO

A maior parte das descrições do suporte ventilatório mecânico, se baseia em uma suposição comum: o grau de disfunção pulmonar é uniforme e está homogeneamente distribuído dentro dos dois pulmões. De fato, esse é o caso na maioria das lesões (BRANSON & HURST, 1999). No entanto, algumas patologias pulmonares podem acometer apenas um dos pulmões, com conseqüente desenvolvimento de processo inflamatório unilateral, levando a redução do volume pulmonar, instabilidade e colapso de unidades alveolares. Estas alterações, por sua vez, induzem a déficit na oxigenação arterial, com importantes alterações na relação ventilação/perfusão, podendo modificar os efeitos da ventilação mecânica convencional e da aplicação da PEEP sobre a mecânica ventilatória (BRANSON & HURST, 1999).

Durante a ventilação mecânica, o gás segue preferencialmente, o trajeto de menor resistência. Como conseqüência, uma porcentagem desproporcionalmente elevada de volume corrente será fornecida ao pulmão com maior constante de tempo, determinando assim, distensão dos alvéolos com maior complacência. A hiperinsuflação pulmonar, por comprimir os capilares intra-alveolares, diminui a perfusão deste, aumentando a perfusão no pulmão menos ventilado. O resultado acumulativo desses distúrbios é um grande desequilíbrio na relação ventilação/perfusão com comprometimento da troca gasosa (BRANSON & HURST, 1999).

Posicionar o paciente com o pulmão sadio para baixo, em decúbito dependente da gravidade e utilizar ventilação pulmonar diferenciada, com PEEP seletiva, são as duas estratégias mais utilizadas em pacientes com LPA unilateral (BRANSON, 1984; CINNELLA *et al.*, 2001). Entretanto, ambos procedimentos apresentam várias limitações na prática clínica (BRANSON, 1984).

A posição lateral utiliza a gravidade para aumentar a perfusão no pulmão dependente, considerado sadio, melhorando a relação ventilação/perfusão e otimizando as trocas gasosas. No entanto, suas limitações implicam em instabilidade hemodinâmica, em pacientes com labilidade do sistema

cardiovascular, podendo também dificultar os cuidados de enfermagem (BRANSON & HURST, 1999).

A ventilação pulmonar diferenciada consiste em isolar os pulmões com tubo endotraqueal de duplo lúmen, um procedimento bastante difícil e complicado, necessitando, muitas vezes, a utilização de um broncoscópio para garantir menor tempo e segurança da técnica. Outra desvantagem da intubação com este tipo de sonda endotraqueal é a oclusão do brônquio lobar apical direito, localizado logo abaixo da carina, pelo balonete brônquico, induzindo colapso pulmonar nesta região (BRANSON & HURST, 1999). Além desses fatores, a necessidade de dois ventiladores mecânicos significa um custo adicional na realidade em que vivemos.

Na tentativa de encontrar uma nova proposta de tratamento para patologias unilaterais em pacientes em ventilação mecânica, o presente estudo, através da extrapolação de um modelo experimental, propôs o emprego da MRA, em cães submetidos a LPA unilateral, com o objetivo de melhorar a mecânica respiratória e a oxigenação arterial nesse grupo de pacientes.

A manobra de recrutamento, por nós utilizada, consistiu na aplicação de uma pressão inspiratória de 10 cmH₂O associada a níveis de PEEP de 30 cmH₂O, realizada no modo pressão controlada com duração de 90 segundos. Níveis pressóricos semelhantes foram utilizados em diferentes trabalhos, resultando em melhora significativa na oxigenação arterial e mecânica ventilatória, seja em modelos clínicos (CAKAR *et al.*, 2000) ou experimentais de SDRA e LPA bilaterais (BARBAS, 2003).

O presente estudo preocupou-se, inicialmente, em confirmar a viabilidade do método utilizado, através da padronização dos animais estudados quanto ao peso, sexo e circunferência torácica (Tabela 1), desde que, alterações em um desses fatores, poderiam interferir diretamente na impedância do sistema respiratório e, conseqüentemente, modificar os resultados encontrados impossibilitando, portanto, análise comparativa dos dois grupos experimentais, Controle e MRA.

A uniformização dos animais também foi feita, em relação aos parâmetros estudados de mecânica respiratória, gasometria arterial, assim como dos

parâmetros cardiovasculares, não havendo, portanto, diferenças estatisticamente significativas, em condições basais, entre os dois grupos (Tabela 2).

Dentre os modelos de LPA mais utilizados para estudos experimentais estão aqueles que utilizam o ácido oléico, a endotoxina e o lavado bronquíolo-alveolar com solução salina (NEUMANN & HEDENSTIERNA, 2001). Destes, apenas a endotoxina e o lavado com solução salina permitem a indução da LPA unilateral. Assim, optamos neste estudo, por induzir a lesão através do lavado com solução salina a 0,9% aquecida a 38°C, utilizando volume instilado de 40 ml/kg repetidos durante seis vezes, por ser o método agudo cuja lesão pulmonar ocorre rapidamente. Esse modelo de LPA foi adaptado a partir do modelo de Lachmann *et al.* (1989), para indução de lesão aguda bilateral em animais experimentais.

Segundo Günther *et al.* (2001), o lavado com solução salina causa depleção do surfactante pulmonar com conseqüente aumento na tensão superficial, semelhante ao encontrado na SDRA. A diminuição ou disfunção na atividade do surfactante predispõe ao colapso e a instabilidade alveolar, levando à hipoxemia por alteração na relação ventilação-perfusão e a redução na difusão do oxigênio na barreira alvéolo-capilar (GÜNTHER *et al.* , 2001; HUBMAYR, 2002).

A deteriorização na troca gasosa e na mecânica ventilatória será maior quanto mais severa for a lesão pulmonar. Assim, quanto ao grau de LPA induzido, este depende de vários fatores e entre eles podemos destacar: 1) o número de lavagens realizadas, e 2) o volume de soro instilado (NEUMANN & HEDENSTIERNA, 2001).

A maioria dos estudos preconiza a utilização de dez lavagens, com volume de salina variando de 30 a 40 ml/kg para os dois pulmões, a fim de induzir LPA bilateral (NEUMANN & HEDENSTIERNA, 2001). Como já citado, as lavagens neste estudo, foram realizados em número de seis, no entanto o volume instilado utilizado foi de 40 ml/kg para um só pulmão, o que pode justificar o significativo grau de lesão obtido, caracterizado por uma $PaO_2/FiO_2 < 200$, baixa C_{ST} (Figura 4) e aumento na $D(A-a)O_2$ (Figura 8), com menor número de lavagens quando comparado ao trabalho de Neumann & Hedenstierna, 2001.

O tempo de permanência do animal em ventilação mecânica, necessário para que as alterações sejam estabelecidas, também pode influenciar no grau de lesão pulmonar (SLUTSKY & RANIERI, 2000). Assim, a depender dos parâmetros ventilatórios empregados, a lesão pode ser potencializada, como é o caso da utilização de altas pressões de vias aéreas, elevadas FiO_2 e grandes volumes correntes (DREYFUSS & SAUMON, 1993 e 1998; BROWER, 2001). Assim, a fim de minimizar a influência da ventilação mecânica sobre o grau de LPA induzida, limitamos a pressão das vias aéreas através da utilização de volume corrente de 10 ml/kg e evitamos manter os animais com FiO_2 de 100% por tempo superior a 30 minutos. Ressaltamos que, esse valor de volume corrente está acima do preconizado dentro da estratégia protetora. No entanto, considerando que a lesão foi unilateral, volumes inferiores a 10 ml/kg poderiam induzir a hipoventilação pulmonar.

7.1. MECÂNICA RESPIRATÓRIA

O tórax e os pulmões são estruturas elásticas mecanicamente acopladas, através da superfície de contato das pleuras parietal e visceral, respectivamente, submetidas a estados de repouso diferentes. Com a pleura intacta, o tórax e os pulmões são mecanicamente independentes e a tendência dos pulmões em retrair e da caixa torácica em expandir é equilibrada. Nessa condição, o sistema respiratório encontra-se em CRF. Quando esse equilíbrio é perturbado, como na LPA, as forças de retração elástica dos pulmões aumentam, com conseqüente diminuição na CRF (SMITH, 1999).

Redução no volume pulmonar e colapso alveolar, causados por diminuição na tensão superficial, são os principais responsáveis pelo aumento das forças de retração elástica dos pulmões, levando a diminuição na C_{SR} , e aumento na R_{SR} , conseqüente à redução da tração radial das vias aéreas periféricas relacionadas à redução na CRF (SMITH, 1999).

Após a LPA unilateral induzida por lavado com solução salina, os animais apresentaram ao Rx de tórax, infiltrado pulmonar à direita com desvio de

mediastino para o mesmo lado, evidenciando redução no volume pulmonar direito (Figuras 12 A e B).

Redução significativa da C_{ST} (Figura 4) foi observada após a LPA unilateral. Esse resultado pode ser explicado pelos fatores acima descritos, conseqüentes a redução na CRF. Associados a isto, nossos achados histológicos também podem justificar tal comprometimento: presença de áreas com colapso (Figura 15) e edema alveolar (Figura 17), e infiltrado celular (Figura 17) nas regiões dependentes da gravidade de ambos os pulmões, direito e esquerdo.

Em relação à R_{SR} , o aumento observado após a LPA unilateral (Figura 5), pode ser atribuído à redução no volume pulmonar com conseqüente redução no calibre das vias aéreas periféricas. Em pacientes portadores de SDRA, fatores tais como, resistência tecidual aumentada e hiperreatividade das vias aéreas secundárias a inflamação, assim como, obliteração dos condutos aéreos secundário ao dano severo e liberação de prostaglandinas, mostraram estar diretamente relacionados ao aumento na resistência do SR nesse grupo de pacientes (WRIGHT & BERNARD, 1989).

A redução na C_{ST} foi revertida após a aplicação da MRA (Figura 4), fato que deve-se a reexpansão dos alvéolos previamente colapsados induzidos pela manobra, como observado nos achados histológicos (Figura 16) e no Rx de tórax pós-MRA (Figura 13).

A melhora na complacência pulmonar após a aplicação da MRA vem sendo freqüentemente descrita na literatura. Segundo Halter *et al.* (2003), após a aplicação da MRA em pacientes portadores de LPA bilateral, utilizando pressão inspiratória de 15 cmH₂O e PEEP de 35 cmH₂O durante 1 minuto, foi observado significativa melhora na oxigenação arterial e na C_{ST} . Fujino *et al.* (2001), em modelos experimentais de LPA bilateral induzida em ovelhas, observaram semelhante melhora na oxigenação arterial e na C_{ST} quando utilizaram a MRA com pressão inspiratória de 20 cmH₂O e PEEP de 40 cmH₂O, durante 2 minutos. Estes estudos diferiram dos nossos quanto aos níveis pressóricos utilizados.

Segundo Tugrul *et al.* (2003), a resposta da complacência pulmonar à MRA depende do fator predisponente da LPA, ou seja, se a lesão é de origem pulmonar

(direta) ou extrapulmonar (indireta). Após a aplicação da MRA, em diferentes modelos de SDRA, estes autores observaram melhora na oxigenação arterial dos pacientes tanto com SDRA pulmonar quanto na extrapulmonar, porém apenas os pacientes com SDRA extrapulmonar obtiveram melhora na C_{ST} , após a manobra. A manutenção de baixa complacência pulmonar nos pacientes com SDRA pulmonar foi atribuída à excessiva hiperdistensão alveolar causada pela manobra (TUGRUL *et al.*, 2003).

Porém, segundo Grassi *et al.* (2002), o que determinaria a resposta a manobra de recrutamento alveolar nos pacientes portadores de LPA e SDRA não seria o fator predisponente, e sim de que forma os componentes do sistema respiratório, pulmão ou parede torácica, estariam envolvidos na redução na complacência do sistema. Assim, aqueles pacientes com maior complacência de parede torácica, apresentariam respostas menores na mecânica ventilatória e oxigenação arterial após a manobra.

Após a aplicação da MRA, observamos redução significativa na R_{SR} (Figura 5), provavelmente devido ao aumento no volume pulmonar, com recrutamento de alvéolos previamente colapsados, ou ao recrutamento de pequenas vias aéreas que aumentaram seu diâmetro após a manobra (MARKSTRÖM *et al.*, 2001; DYHR *et al.*, 2002).

Semelhantes resultados quanto à mecânica ventilatória foram relatados por Auler *et al.* (2000). Eles observaram melhora na C_{ST} e redução na R_{SR} após a aplicação de elevados níveis de PEEP em pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca que cursavam com atelectasias devido à anestesia.

A avaliação da mecânica respiratória realizada no presente estudo utilizou o dispositivo do próprio equipamento de ventilação mecânica capaz de promover uma pausa inspiratória com tempo pré-determinado (3 segundos). Este método foi incapaz de decompor as pressões do sistema respiratório em seus componentes viscoelástico e resistivos devido ao tempo de oclusão da válvula. Como não utilizamos um cateter esofágico, não fomos capazes de identificar qual o envolvimento dos diferentes componentes do sistema respiratório, e como eles poderiam estar contribuindo para as alterações na C_{ST} e na R_{SR} .

7.2. TROCA GASOSA

Nos pacientes com LPA, o *shunt* intrapulmonar e as alterações na relação ventilação-perfusão, são os principais responsáveis pela hipoxemia. O alto trabalho respiratório imposto a fim de aumentar a ventilação do espaço morto alveolar e melhorar a C_{SR} , pode causar fadiga muscular ventilatória com hipercapnia e acidose respiratória. A ventilação mecânica é, portanto, o principal suporte de vida nesse grupo de pacientes enquanto ocorre estabilização e reversão do fator predisponente da LPA (BROWER *et al.*, 2001).

Como citado anteriormente, a LPA induzida por lavagem com solução salina predispõe ao colapso alveolar com conseqüente deteriorização das trocas gasosas (TUGRUL *et al.*, 2003). De fato, o presente estudo após indução da LPA unilateral com solução salina, pode observar redução significativa na relação PaO_2/FiO_2 (Figura 6) e elevação nos níveis de $PaCO_2$ (Figura 7). Essas alterações devem-se, provavelmente, ao *shunt* intrapulmonar, à alteração na relação ventilação-perfusão, e ao déficit na difusão do O_2 na barreira alvéolo-capilar, caracterizada por aumento na $D(A-a)O_2$ (Figura 8).

Resultados semelhantes aos nossos foram encontrados por Neumann & Hedenstierna (2001), em um modelo experimental de LPA bilateral induzida por solução salina. Estes autores observaram diminuição significativa na PaO_2 e aumento na $PaCO_2$ após a indução da lesão, embora a ventilação alveolar permanecesse inalterada. A hipoxemia foi atribuída, principalmente, ao *shunt* intrapulmonar na ausência de limitação na difusão do O_2 , observada através da inalação de gases inertes. Quanto a hipercapnia, essa poderia ser explicada pela perfusão de áreas pobremente ventiladas ou ao aumento na produção de CO_2 devido ao consumo elevado de O_2 após lesão, quando comparado aos níveis basais.

No entanto, nossos resultados diferem do trabalho anteriormente citado em relação à limitação na difusão do O_2 , uma vez que, observamos aumento na $D(A-a)O_2$ (Figura 8) assim como, aumento na espessura da barreira alvéolo-capilar,

demonstrada pela histologia (Figura 19), o que contribui para inadequada difusão do O₂ através da membrana alvéolo-capilar.

O colapso pulmonar mantido durante certo período tempo, aumenta a probabilidade de infecção respiratória e a necessidade da utilização de altas pressões de vias aéreas com o objetivo de vencer a baixa complacência pulmonar, aumentando, conseqüentemente, a probabilidade de perpetuação da lesão pulmonar como resultado da abertura e fechamento cíclicos de unidades alveolares instáveis (DUGGAN *et al.*, 2003).

A abertura e fechamento cíclicos de unidades instáveis podem levar a perpetuação da lesão pulmonar por dois possíveis mecanismos: 1) lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica devido ao *shear stress*, independente da ação dos neutrófilos (STEINBERG *et al.*, 2004), e 2) inibição e alteração estrutural e funcional do surfactante alveolar e ativação da cascata inflamatória através do recrutamento de macrófagos (VELDHUINZEN, 2000; DUGGAN *et al.*, 2003).

A fim de reverter às áreas de colapso alveolar e conseqüentemente melhorar a oxigenação arterial, a MRA tem sido proposta como terapêutica adicional a ventilação mecânica em pacientes submetidos à anestesia geral e em pacientes com SDRA (TUSMAN *et al.*, 1999; GRASSI *et al.*, 2002). Além disso, a MRA pode reduzir o risco de pneumonia e subsequente translocação de bactéria para a circulação sistêmica em portadores de LPA (VAN KAAM *et al.*, 2004).

Lapinsky *et al.* (1999) observaram aumento na oxigenação arterial em pacientes com SDRA após aplicação de suspiros periódicos através da elevação transitória na pressão de vias aéreas, demonstrando que esta é uma forma segura e eficaz de induzir o recrutamento alveolar nesse grupo de pacientes.

Embora haja diferença na magnitude e no mecanismo de determinação do colapso pulmonar em pacientes durante anestesia geral e pós-operatório imediato quando comparados a pacientes com SDRA, o significado clínico da diminuição da CRF é similar: comprometimento da oxigenação arterial e diminuição na complacência pulmonar (ROTHEN *et al.*, 1994). Assim, a utilização da MRA com pressão transpulmonar de 40 cmH₂O, em pacientes submetidos à anestesia geral (TUSMAN *et al.*, 1999) e no pós-operatório de cirurgias torácicas (MAGNUSSON

et al., 1998b) tem demonstrado ser capaz de recrutar unidades colapsadas com conseqüente melhora na PaO_2 .

Após a MRA, pudemos observar melhora significativa na relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (Figura 6) e diminuição na D(A-a)O_2 (Figura 8), o que se deve provavelmente ao recrutamento efetivo das unidades alveolares que estavam colapsadas após a LPA unilateral. No entanto, quando comparados os valores pós-LPA com os pré-LPA desses dois parâmetros estudados (Figuras 6 e 8, respectivamente), ainda foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre eles, o que pode ser explicado pelo fato de que apesar de reabrir os alvéolos, o aumento na celularidade (Figura 18) e o edema alveolar permaneciam inalterados após a MRA.

A PaCO_2 apresentou redução significativa após a manobra, porém permaneceu elevada quando comparada aos valores pré-lesão (Figura 7). Os vários estudos envolvendo os efeitos da MRA sobre as trocas gasosas, enfatizam as alterações na oxigenação arterial (LAPINSKY *et al.*, 1999; TUSMAN *et al.*, 1999), mas não sobre a PaCO_2 . Porém, segundo Marini & Gattinoni (2004), a melhora nos níveis de CO_2 arterial, pode refletir o aumento na ventilação alveolar induzida pela manobra.

Segundo Rothen *et al.* (1994), a insuflação sustentada, como uma MRA, pode aumentar a secreção do surfactante pelas células alveolares tipo II. Uma elevada quantidade de surfactante poderia, assim, aumentar a estabilidade alveolar e contribuir para menor incidência de atelectasia após a MRA, principalmente, em modelos de injúria pulmonar onde há inativação da atividade do surfactante alveolar, como é o nosso caso.

Contrariamente, alguns autores falham em demonstrar aumento na oxigenação arterial após a MRA. Vilagra *et al.* (2002), não observaram aumento na PaO_2 , após MRA, em pacientes com SDRA. Porém, a essa resposta, atribuíram à composição do gás inspirado utilizado no estudo, uma vez que, eles encontraram, correlação direta entre a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ e a FiO_2 após a MRA. Estes autores sugeriram que, pacientes com moderada FiO_2 , deveriam apresentar mínimo aumento na PaO_2 após a MRA, enquanto que àqueles com FiO_2 de 100%

seriam os mais beneficiados com a manobra. Isto porque, a presença de FiO_2 de 100%, induziria a atelectasias de reabsorção levando a maior comprometimento na oxigenação arterial nestes pacientes.

Neumann *et al.* (1998), estudando modelos experimentais de LPA, também não observaram melhora na oxigenação arterial após MRA utilizando pressões transpulmonares entre 35 a 45 cmH_2O durante o ciclo ventilatório, demonstrando assim que, determinados níveis de pressão utilizados podem ser insuficientes na tentativa de abrir efetivamente as unidades alveolares previamente colapsadas.

A aplicação de insuflação sustentada, em um modelo experimental de LPA, demonstrou deteriorização na oxigenação arterial após a manobra. Tal fato foi atribuído à redistribuição do fluxo sanguíneo pulmonar, que foi desviado das regiões airadas para as não airadas (MUSCH *et al.*, 2004).

A manutenção da oxigenação arterial após a MRA também tem sido alvo de vários estudos, uma vez que, os efeitos da MRA sobre a oxigenação podem ser perdidos quando o suporte ventilatório é mantido com o mesmo nível de PEEP utilizado antes da manobra (MOLS *et al.*, 2002; BARBAS, 2003; LIM *et al.*, 2003).

Em estudos animais, a MRA, seguida de baixo nível de PEEP, resulta em diminuição na oxigenação depois de determinado tempo da manobra (BARBAS, 2003; LIM *et al.*, 2003). Os elevados níveis de oxigenação arterial mantinham-se apenas, quando elevados níveis de PEEP foram utilizados (BARBAS, 2003). Em nosso estudo, coletamos amostras sanguíneas para análise do gás arterial, dez minutos após a MRA, e, ainda assim, encontrávamos elevada relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, o que pode ser explicado pelo menor efeito de desrecrutamento encontrado, provavelmente, devido à utilização de volumes correntes de 10 ml/kg. Como utilizamos um modelo de LPA unilateral, a utilização de volumes correntes mais baixos, poderia implicar em inadequada ventilação alveolar com retenção de CO_2 e colapso alveolar secundária a hipoventilação.

7.3. HEMODINÂMICA

A inadequada troca gasosa pode levar ao comprometimento do sistema cardiovascular. A hipoxemia pode resultar em aumento do trabalho cardíaco na tentativa de aumentar a oferta de oxigênio tecidual por aumento no fluxo sanguíneo. Em contrapartida, o alto consumo de oxigênio pelo miocárdio, imposto pelo aumento do trabalho cardíaco, associado à inadequada oferta de O₂, induz o coração à isquemia transitória com conseqüente distúrbio na condução elétrica e contratilidade, predispondo ao aparecimento de arritmias.

A hipercapnia por sua vez, está diretamente relacionada ao efeito depressor sobre a contratilidade cardíaca. Efeito esse, geralmente contrabalançado pela forte estimulação simpática, com conseqüente liberação de catecolaminas, aumento na pressão arterial pulmonar e aumento no débito cardíaco (GOMEZ & MINK, 1992).

Após a indução da LPA unilateral, observou-se redução significativa da FC nos animais de ambos os grupos (Figura 10), LPA e MRA. Como os níveis de PaO₂, após a lesão, estavam acima de 120 mmHg as custas da utilização de FiO₂ de 100%, a redução na FC apenas pode se justificar pelos elevados níveis de PaCO₂ encontrados (Figura 7) com conseqüente diminuição no automatismo cardíaco (GOMEZ & MINK, 1992).

Após a indução da LPA unilateral, observou-se que os níveis de PAM não variaram nos animais estudados tanto no Grupo LPA quanto no Grupo MRA (Figura 9). No entanto, os níveis pressóricos basais de FC e PAM encontravam-se elevados nestes animais. Sabe-se que, durante a indução anestésica utilizando pentobarbital sódico, pode ocorrer aumento transitório na atividade simpática (KERGER *et al.*, 1997). Desse modo, acreditamos que nossos parâmetros cardiovasculares encontravam-se elevados em função da dosagem anestésica utilizada (30 ml/kg).

Apesar da ventilação mecânica constituir peça fundamental no suporte a pacientes com insuficiência respiratória grave, essa, pode prejudicar o fluxo sanguíneo, com conseqüente redução na oferta de oxigênio a nível tecidual,

devido a sua interação com o sistema cardiovascular pulmonar (PEREL & PIZOV, 1999).

A ventilação mecânica com pressão positiva, sobretudo a PEEP, causa efeitos diretos sobre a pré-carga, pós-carga e contratilidade cardíaca, sendo responsável por alterações na resistência e capacitância vascular pulmonar. Como já discutido anteriormente, o efeito cardiovascular predominante é a redução no DC causado por redução no retorno venoso devido à diminuição no gradiente pressórico entre átrio direito e circulação periférica (PEREL & PIZOV, 1999).

A redução no retorno venoso, por sua vez, depende da variação da pressão de vias aéreas que é transmitida para o espaço pleural. Na vigência de baixa complacência pulmonar ou alta complacência de parede torácica a transmissão de pressão pleural é menor, induzindo pouca ou nenhuma alteração hemodinâmica causada pela ventilação mecânica. Portanto, é de se esperar que pacientes com LPA que cursam com redução na complacência pulmonar apresentem menores repercussões hemodinâmicas decorrentes da aplicação de altos níveis de PEEP, como é o caso da MRA (PEREL & PIZOV, 1999).

Dependendo da gravidade da lesão, maiores níveis de PEEP e maior tempo de sustentação da manobra são indicados, podendo potencializar os efeitos hemodinâmicos, mesmo na presença de reduzida complacência pulmonar. Assim, a aplicação de manobras de recrutamento com menor tempo de sustentação e maior número de repetições, poderia minimizar os efeitos deletérios sobre o sistema cardiovascular com melhora na oxigenação arterial (FUJINO *et al.*, 2001).

Em nosso estudo, utilizamos apenas uma MRA, com tempo de sustentação de 90 segundos, e os animais não apresentaram alterações significativas da PAM (Figura 9) e da FC durante (Figura 10) ou após a MRA. Considerando que, eles apresentavam reduzida C_{ST} , o que minimiza a variação da pressão pleural que é transmitida ao sistema cardiovascular, mesmo sendo a lesão unilateral, tais resultados foram esperados.

7.4. HISTOLOGIA

Na fisiopatologia da LPA existem três zonas pulmonares distintas: áreas com alvéolos normalmente airados, que são susceptíveis a barotrauma e volutrauma por utilização de ventilação inapropriada; espaços aéreos, que estão preenchidos com exudato e não são capazes de responder ao recrutamento alveolar; e áreas com atelectasia e edema intersticial, que são potencialmente recrutáveis (RICHARD *et al.*, 2001b).

Nas zonas pulmonares inferiores, a tendência ao colapso de unidades alveolares é maior na dependência da complacência de parede torácica, da pressão abdominal e da pressão hidrostática, resultante do edema pulmonar, sendo, predominante, no sentido ântero-posterior e cefalo-caudal (PUYBASSET *et al.*, 1998). Em adição, o coração comprime os lobos inferiores acentuando o colapso de vias aéreas em regiões dependentes da gravidade (MALBOUSSION *et al.*, 2000).

Desta forma, as regiões dependentes da gravidade do pulmão tendem a exibir menor complacência e são alvos de maior agressão inflamatória e injúria. Estas regiões, freqüentemente, tornam-se atelectasiadas, tornando-se incapazes de participar das trocas gasosas. Contrariamente, as regiões não dependentes tendem a exibir mecânica ventilatória mais favorável e apresentam-se relativamente livres de inflamação e lesões secundárias (ROTTA *et al.*, 2001).

A LPA, induzida por lesão direta, caracteriza-se histologicamente por dano alveolar severo, com áreas de colapso alveolar, edema, hemorragia e deposição de fibrina e colágeno, acometendo, principalmente, regiões pulmonares dependentes da gravidade (ROTTA *et al.*, 2001).

Segundo Fujino *et al.* (2001), após indução de LPA bilateral, induzida por lavado com solução salina aquecida, os achados histológicos encontrados foram: colapso de unidades alveolares, infiltrado inflamatório caracterizado pelo aumento no número de células presentes e edema perivascular. Hemorragias e edema intra-alveolar raramente foram observados. Todas essas alterações foram mais

significativas nas regiões dependentes da gravidade do pulmão quando comparadas àquelas não dependentes (FUJINO *et al.*, 2001).

No presente estudo, observou-se no pulmão direito, submetido a LPA com solução salina, resultados semelhantes aos de Fujino *et al.* (2001). Neste pulmão, a presença de colapso alveolar (Figura 15) e importante infiltrado celular (Figura 17) foram predominantemente encontrados nas regiões dependentes da gravidade. Poucas áreas com presença de edema alveolar foram observadas, embora tenha sido visualizado edema e hemorragia na adventícia vascular (Figura 22). Nas regiões não dependentes da gravidade, constatou-se áreas de colapso alveolar que coexistiam com áreas normalmente aeradas, sem presença de hiperdistensão alveolar (Figura 20).

Quanto à lesão microvascular na LPA, essa tem sido relatada como sendo causa da agressão da elastase, uma enzima proteolítica que é produzida por neutrófilos ativados, levando a inativação do surfactante alveolar com dano às proteínas endoteliais da parede dos vasos (MELO, 1996).

Quando consideramos a indução da LPA, por lavado com solução salina, é de se esperar um maior comprometimento das regiões dependentes do pulmão, tanto pelos fatores já citados, quanto pelo fato que, sendo o soro instilado no pulmão, por ação da gravidade, sua tendência é de se distribuir, preferencialmente, para as regiões posteriores, o que por si só, levaria a maior comprometimento nessas áreas.

No pulmão esquerdo, o qual não foi submetido à LPA também observamos áreas de colapso alveolar nas regiões dependentes da gravidade. Estes achados podem ser explicados por três fatores: 1) A anestesia e o uso de relaxantes musculares podem interferir na função diafragmática, pela supressão do tônus da musculatura inspiratória, induzindo a redução na pressão transpulmonar justadiafragmática com conseqüente colapso parcial de lobos inferiores; 2) O peso do coração é capaz de afetar a forma do pulmão e a redistribuição do volume regional; assim, atelectasia de lobo inferior esquerdo é um achado comum em indivíduos submetidos à anestesia e em pacientes com SDRA (PUYBASSET *et al.* 1998); e 3) Sabe-se que, a utilização da FiO₂ de 100% é responsável pelas

atelectasias de reabsorção, e embora a utilizássemos por pouco tempo, apenas para coleta dos gases arteriais, poderia ter induzido tais achados histológicos. A presença de hemorragias e edema de parede vascular não foi observada nessas regiões.

Sinais de agressão pulmonar caracterizados por infiltrado celular também foram observados na região dependente da gravidade do pulmão esquerdo, o que poderia ser atribuído à injúria direta devido ao colapso alveolar, ou a injúria indireta causado por reação inflamatória induzida à distância proveniente do pulmão direito (RANIERI *et al.*, 1999). No entanto, as regiões pulmonares não dependentes da gravidade do pulmão esquerdo não apresentavam achados que caracterizassem LPA, apresentando alvéolos normalmente airados.

As áreas de colapso alveolar (atelectasias) são a principal causa da hipoxemia secundária a LPA e podem ser responsáveis pela ativação da cascata inflamatória. Assim, o recrutamento desses alvéolos pode significar maior área disponível para troca gasosa e menor risco de perpetuação da injúria pulmonar. No entanto, o risco de hiperdistensão alveolar associado à manobra tem si alvo de várias divergências (MAGNUSSON *et al.*, 1997).

Alguns estudos demonstraram que a utilização da MRA é capaz de reexpandir alvéolos previamente colapsados, melhorando a oxigenação arterial sem que haja presença de hiperdistensão em pacientes com LPA (BUJEDO *et al.*, 2003; VIEIRA *et al.*, 1999).

No entanto, outros autores demonstraram que, apesar da MRA ser eficaz em reexpandir alvéolos colapsados, pode também induzir hiperdistensão de alvéolos previamente normais com ruptura do parênquima alveolar, principalmente, àqueles encontrados em regiões não dependentes da gravidade (VILLAGRÁ *et al.*, 2002; FUJINO *et al.*, 2001). De fato, como visto anteriormente, durante um ciclo ventilatório basal, a tendência do ar é de se distribuir para regiões de maior constante de tempo, ou seja, regiões pulmonares não dependentes da gravidade. Assim, quando elevados volumes correntes ou altas pressões são utilizados, podem induzir a hiperdistensão alveolar agravando a lesão pulmonar pré-existente (BRANSON & HURST, 1999).

Em nosso estudo, constatou-se que, após a MRA, a região dependente da gravidade do pulmão direito, submetido à LPA, apresentava alvéolos airados, porém, com tamanhos reduzidos (Figura 16). Esses alvéolos sofreram reexpansão induzida pela MRA. Na região não dependente, observou-se que houve redução significativa das áreas de colapso sem evidências, no entanto, de hiperdistensão alveolar.

No pulmão esquerdo, não submetido a LPA, também foi observado recrutamento dos alvéolos nas regiões dependentes da gravidade. Contudo, na região não dependente, observou-se à presença de hiperdistensão alveolar (Figura 21). O infiltrado celular permaneceu inalterado após a manobra e a presença de hemorragia e edema de parede vascular e peribrônquico foram achados inesperados, talvez, induzidos pela alta pressão imposta às vias aéreas culminando em distensão excessiva dessas estruturas, levando a tais alterações.

Os alvéolos abertos com a MRA podem, contudo colapsar ou tornar-se instáveis caso não seja mantido uma PEEP adequada (TUGRUL *et al.*, 2003, DYHR *et al.*, 2002). Esta instabilidade alveolar torna-o vulnerável ao *shear-stress* induzindo mais lesão alveolar (HALTER, 2003). O fato de não utilizarmos, neste estudo, níveis de PEEP superiores aos níveis basais, poderia induzir novo colapso pulmonar com deteriorização da troca gasosa, se considerássemos o efeito da manobra a longo prazo.

O nível de pressão ótimo capaz de recrutar efetivamente os alvéolos sem causar hiperdistensão vem sendo o alvo de várias discussões (BARBAS, 2003). Por se tratar de uma lesão unilateral, talvez a utilização de níveis pressóricos mais baixos com menor tempo de duração da manobra, pudessem demonstrar os mesmos efeitos sobre a mecânica respiratória e a oxigenação arterial sem causar hiperdistensão alveolar.

Não se sabe se a melhora na mecânica respiratória e na oxigenação arterial sobrepõem-se aos efeitos da hiperdistensão alveolar. A curto prazo, a prática clínica não parece demonstrar qualquer efeito deletério sobre a função pulmonar causado pela distensão alveolar, caso esta ocorra. Porém, não sabemos a longo

prazo, o quanto tal alteração possa estar envolvida com a deteriorização do sistema respiratório.

Pelo exposto, este estudo vem demonstrar que a utilização da MRA aplicada à LPA unilateral, é capaz de aumentar a complacência estática e diminuir a resistência do sistema respiratório, melhorando a oxigenação arterial com redução na diferença alvéolo-arterial de O_2 , sem provocar repercussões hemodinâmicas. No entanto, os níveis de PEEP utilizados durante a manobra podem causar hiperdistensão alveolar no pulmão sadio. Assim, a MRA representa uma alternativa terapêutica capaz de melhorar a mecânica respiratória e a oxigenação arterial nestas patologias, porém estudos posteriores a fim de avaliar o nível de PEEP ideal, necessário para reexpandir os alvéolos, sem que promova hiperdistensão, devem ser realizados.

8.0- CONCLUSÃO

A LPA unilateral induziu a deteriorização dos seguintes parâmetros:

- (1) mecânica respiratória: redução na C_{ST} e aumento na R_{SR} ;
- (2) gasometria arterial: redução na relação PaO_2/FiO_2 , e aumento na $PaCO_2$ e $D(A-a)O_2$;
- (3) cardiovasculares: redução na FC;
- (4) histologia: áreas de colapso alveolar e infiltrado celular, edemas alveolar e intersticial, principalmente nas regiões dependentes da gravidade no pulmão direito.

A MRA em cães submetidos a LPA unilateral é capaz de:

- (1) melhorar a mecânica respiratória através do aumento na C_{SR} e diminuição na R_{SR} ;
- (2) melhorar a relação PaO_2/FiO_2 , reduzir a $PaCO_2$ e a $D(A-a)O_2$.
- (3) não acarretou alterações significativas nos parâmetros cardiovasculares como PAM e FC.
- (4) foi capaz de reexpandir unidades alveolares previamente colapsados em regiões pulmonares dependentes da gravidade a despeito da hiperdistensão focal de unidades alveolares nas regiões não dependentes da gravidade do pulmão sadio.

9.0- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMATO, M.B.P.; BARBAS, C.S.V.; MEDEIROS, D.M.; MAGALDI, R.G.; SCHETTINO, G.P.P.; LOURENZI-FILHO, G.; KAIRALLA, R.A.; DEHEINZELIN, D.; MUNOZ, C.; OLIVEIRA, R.; TAKAGAKI, T.Y.; CARVALHO, C.R.R. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. ***The New England Journal of Medicine***, v.338, p.347-54, 1998.

ASHBAUGH, D.G.; BIGELOW, D.B.; PETTY, T.L.; LEVINE, B.E. Acute respiratory distress in adults. ***Lancet***, v.2, p.319-323, 1967.

AULER JR, J.O.C.; CARMONA, M.J.C.; SALDIVA, P.H.N.; BARBAS, C.S.V.; MALBOUISSON, L.M.S. The effects of positive end-expiratory pressure on respiratory system mechanics and hemodynamics in postoperative cardiac surgery patients. ***Brazilian Journal of Medical and Biological Research***, v.33, p.31-42, 2000.

BARBAS, C.S.V.; AMATO, M.B.P. Mecânica respiratória na SDRA. In:_____ **Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo**. Barcelona: Permanyer Publications, 1998. p.25-49.

BARBAS, C.S.V. Lung recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome and facilitation resolution. ***Critical Care Medicine***, v.31, p.265-271, 2003.

BATES, J.H.T.; ROSSI, A.; MILIC-EMILI, J. Analysis of the behavior of the respiratory system with constant inspiratory flow. ***Journal of Applied Physiology***, v.58, p.1840-1848, 1985.

BERNARD, G.R.; ARTIGAS, A.; BRIGHAM, K.L.; CARTEL, J.; FALKE, K.; HUDSON, L.; LAMY, M.; LEGALL, J.R.; MORRIS, A.; SPRAGG, R. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. ***American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine***, v.149, p. 818-824, 1994.

BRANSON, R.D.; HURST, J.M.; DEHAVEN, C.B. Treatment of unilateral pulmonary contusion with synchronous independent lung ventilation. ***Respiratory Care***, v.29, p.361-367, 1984.

BRANSON, R.D.; HURST, J.M. Ventilação Pulmonar Diferencial. In: Perel, A. **Manual de Suporte Ventilatório Mecânico**. 2º ed. São Paulo: Manole, 1999, p.173-181.

BROWER, R.G.; WARE, L.B.; BERTHIAUME, Y.; MATTHAY, M.A. Treatment of ARDS. **Chest**, v.120, p.1347-1367, 2001.

BUENO, P.C.S.; BUENO, M.L.; SANTOS, M.L.; OLIVEIRA JUNIOR, I.; SALOMÃO, R.; PINHEIRO, B.V.; BEPPU, O.S. Ventilation with high tidal volume induces inflammatory lung injury. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.35, p.191-198, 2002.

BUGEDO, G.; BEUHN, A.; HERNANDEZ, G. Lung computed tomography during a lung recruitment maneuver in patients with ALI. **Intensive Care Medicine**, v.29, p.218-225, 2003.

CAKAR, N.; VAN der KLOOT, T.; YONGBLOOD, M.; ADAMS, A.; NAHUM, A. Oxygenation response to a recruitment maneuver during supine and prone positions in a oleic acid-induced lung injury model. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.161, p.949-956, 2000.

CAKAR, N.; AKINCI, O.; TUGRUL, S.; OZCAN, P.E.; ESEN, F.; ERAKSOY, H.; CATAGAY, A.; TELCI, L.; NAHUM, A. Recruitment Maneuver: does it promote bacterial translocation? **Critical Care Medicine**, v.30, p. 2103-2106, 2002.

CASSIDY, S.S.; GRAVER, M.; BALABAN, K. Cardiovascular effects of positive end-expiratory pressure in dogs. **Journal of Applied Physiology**, v.44, p.743-750, 1978.

CASSIDY, S.S.; GRAVER, M.; BALABAN, K. Cardiovascular effects of positive-pressure ventilation in normal subjects. **Journal of Applied Physiology**, v.47, p.453-461, 1979.

CINNELLA, G.; DAMBROSIO, M.; BRIENZA, N.; GIULIANI, R. BRUNO, F.; FIORI, T.; BRIENZA, A. Independent lung ventilation in patients with unilateral pulmonary contusion. Monitoring with compliance and ET_{CO}₂. **Intensive Care Medicine**, v.27, p.1860-1867, 2001.

CROTTI, S.; MASCHERONI, D.; CAIRONI, P.; PELOSI, P.; RONZONI, G.; MONDINO, M.; MARINI, J.J.; GATTINONI, L. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure. A clinical study. ***American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine***, v.164, p.131-140, 2001.

DAVID, C.M. Mecânica Ventilatória: Aspectos Gerais. In:_____, C.M. ***Ventilação Mecânica: Da Fisiologia ao Consenso Brasileiro***. Rio de Janeiro: Revinter Ltda, 1996. p. 17-42.

DREYFUSS, D.; SAUMON, G. Role of tidal volume, FRC, and end-inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation. ***American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine***, v.148, p.1194-1203, 1993.

DREYFUSS, D.; SAUMON, G. Barotrauma is volutrauma, but which volume is the on responsible? ***Intensive Care Medicine***, v.18, p.139-141, 1992.

DREYFUSS, D.; SAUMON, G. Ventilator-induced lung injury: Lessons from experimental studies. ***American of Journal Respiratory and Critical Care Medicine***, v.157, p.294-323, 1998.

DREYFUSS, D.; SOLER, P.; BASSET, G.; SAUMON, G. High inflation pressure pulmonary edema: respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. ***American Review of Respiratory Diseases***, v.137, p.1159-1164, 1988.

DRIES, D.J.; MARINI, J.J. A rationale for lung recruitment in acute respiratory distress syndrome. ***The Journal of Trauma Injury, Infection, and Critical Care***, v.54, p.326-328, 2003.

DUGGAN, M.; MCCAUL, C.L.; MCNAMARA, P.J.; ENGELBERTS, D.; ACKERLEY, C.; KAVANAGH, B.P. Atelectasis causes vascular leak and lethal right ventricular failure in uninjured rat lungs. ***American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine***, v.10, p.1-18, 2003.

DYHR, T.; LAURSEN, N.; LARSSON, A. Effects of lung recruitment maneuver and positive end-expiratory pressure on lung volume, respiratory mechanics and alveolar gas mixing ventilated after cardiac surgery. ***Acta Anesthesiologica Scandinava***, v.46, p. 717-125, 2002.

ESTEBAN, A.; ANZUETO, A.; ALÍA, I.; GORDO, F.; APEZTEGUÍA, C.; PÁLIZAS, F.; CIDE, D.; GOLDWASER, R.; SOTO, L.; BUGEDO, G.; RODRIGO, C.; PIMENTEL, J.; RAIMONDI, G.; TOBIN, M.J. How is mechanical ventilation employed in the Intensive Care Unit? An international utilization review. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.161, p.1450-1458, 2000.

FESSLER, H.E.; BROWER, R.G.; WISE, R.A.; PERMUTT, S. Effects of positive end-expiratory pressure on canine venous return curve. **American Review of Respiratory Diseases**, v.146, p.4-10, 1992.

FUJINO, Y.; GODDON, S.; DOLHNIKOFF, M.; HESS, D.; AMATO, M.B.P.; KACMAREK, R.M. Repetitive high-pressure recruitment maneuvers required to maximally recruit lung in a sheep model of acute respiratory distress syndrome. **Critical Care Medicine**, v.29, p.1579-1586, 2001.

GATTINONI, L.; PELOSI, P.; SUTER, P.M.; PEDOTO, A.; VERCESI, P.; LISSONI, A. Acute Respiratory Distress Syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease: Different syndromes? **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.158, p.3-11, 1998.

GATTINONI, L.; PESENTI, P.; BOMBINO, M.; SUTER, P.M. *et al.* Relationship between lung computed tomographic density, gas exchange and PEEP in acute respiratory failure. **Anesthesiology**, v.69, p.824-832, 1988.

GEISER, T. Mechanisms of alveolar epithelial repair in acute lung injury a translational approach. **Swiss Medical Weekly**, v.133, p.586-590, 2003.

GOMEZ, A.; MINK, S. Interaction between effects of hypoxia and hypercapnia on altering left ventricular relaxation and chamber stiffness in dogs. **American Review of Respiratory Diseases**, v. 146, p. 313-320, 1992.

GRASSO, S.; MASCIA, L.; DEL TURCO, M.; MALACARNE, P.; GIUNTA, F.; BROCHARD, L.; SLUTSKY, A.S.; RANIERI, M. Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy. **Anesthesiology**, v.96, p.783-784, 2002.

GUNTHER, A.; RUPPERT, C.; REINHOLD, S.; MARKART, P.; GRIMMINGER, F.; WALMRATH, D.; SEEGER, W. Surfactant alteration and replacement in acute respiratory distress syndrome. **Respiratory Research**, v. 2, p.353-364, 2001.

HALTER, J.M.; STEINBERG, J.M.; SCHILLER, H.J.; DASILVA, M.; GATTO, L.A.; LANDAS, S.; NIEMAN, G.F. Positive end-expiratory pressure after a recruitment maneuver prevents both alveolar collapse and recruitment/derecruitment. ***American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine***, v.167, p.1620-1626, 2003.

HOOPIN, J.R.; HILDEBRANDT, J. Mechanical properties of the lungs. In: West, J.B. ***Bioengineering Aspects Of The Lungs***. New York: Marcel Dekker Inc., p.83-162, 1977.

HUBMAYR, R.D. Perspective on lung injury and recruitment: A skeptical look at opening and collapse story. ***American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine***, v.165, p.1647-1653, 2002.

JOHNSTON, W.E.; HEDENSTIERNA, G. Mechanism of reduced cardiac output during positive end-expiratory pressure in dog. ***American Review of Respiratory Diseases***, v.140, p.1257-1264, 1989.

KENGER, H.; SALTZMAN, D.J.; GONZALES, A.; TSAI, A.G.; ACKERN, K.V.; WINSLOW, R.M.; INTAGLIETTA, M. Microvascular oxygen delivery and interstitial oxygenation during sodium pentobarbital anesthesia. ***Anesthesiology***, v.86, p.372-86, 1997.

KOCH, T.; RAGALLER, M.J.R. Pathophysiologic mechanisms of ventilator-associated lung injury. 2002. 7f. Proceeding of the Dresden Postgraduate Course on Mechanical Ventilation, Germany, 2002.

LACHMANN, B.; STEINBERG, J.M.; SCHILLER, H.J.; DASILVA, M. In vivo lung lavage as an experimental model of the respiratory distress syndrome. ***Acta Anesthesiologica Scandinava***, v.24, p.231-236, 1980.

LAPINSKY, S.E.; AUBIN, M.; MEHTA, S.; BOITEAU, P.; SLUTSKY, A.S. Safety and efficacy of a sustained inflation for alveolar recruitment in adults with respiratory failure. ***Intensive Care Medicine***, v.25, p.1297-1301, 1999.

LIM, C.; JUNG, H.; KOH, Y.K.; LEE, S.; SHIM, T.; LEE, S.; KIM, W.; KIM, D.S.; KIM, W.D. Effect of alveolar recruitment maneuvers in early acute respiratory distress syndrome according to antiderecruitment strategy, etiological category of

diffuse lung injury, and body position of the patient. **Critical Care Medicine**, v.31, p.411-418, 2003.

LUTCHEN, K.R.; SUKI, B.; ZHANG, Q.; LU, Q.; PETAK, F.; DAROCZY, B.; HANTOS, Z. Airway and tissue mechanics during physiological breathing and bronchoconstriction in dogs. **Journal of Applied Physiology**, v.77, p.373-85, 1994.

MAGNUSSON, L.; WICKY, S.; TYDÉN, H.; HEDENSTHERNA, B. Repeated vital capacity maneuvers after cardiopulmonary bypass: effects on lung function in a pig model. **British Journal of Anaesthesia**, v.80, p.682-684, 1998a.

MAGNUSSON, L.; ZEMGULIS, V.; TENLING, A.; WERNLUND, J.; TYDEN, H.; THELIN, S.; HEDENSTIERNA, G. Use of a vital capacity maneuver to prevent atelectasis after cardiopulmonary bypass. **Anesthesiology**, v.88, p.134-142, 1998b.

MAGNUSSON, L.; ZEMGULIS, V.; WICKY, S.; TYDÉN, H.; THELIN, S.; HEDENSTIERNA, G. Atelectasis is a major cause of hypoxemia and shunt after cardiopulmonary bypass. **Anesthesiology**, v.87, p.1153-1163, 1997.

MALBOUISSON, L.M.; BUSCH, C.J.; PUYBASSET, L.; LU, Q.; CLUZEL, P.; ROUBY, J.; and the CT Scan ARDS Study Group. Role of the heart in the loss of aeration characterizing lower lobes in acute respiratory distress syndrome. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.161, p.2001-2012, 2000.

MALBOUISSON, L.M.; MULLER, J.; CONSTATIN, J.; LU, Q.; PUYBASSET, L.; ROUBY, J.; and the CT Scan ARDS Study Group. Computed tomography assessment of positive end-expiratory pressure-induced alveolar recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 163, p. 1444-1450, 2001.

MANCINI, M.; ZAVALA, E.; MANCEBO, J.; FERNANDEZ, C.; BARBERÀ, J.A.; ROSSI, A.; ROCA, J.; RODRIGUES-ROISIN, R. Mechanisms of pulmonary gas exchange improvement during a protective ventilatory strategy in acute respiratory distress syndrome. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.164, p.1448-1453, 2001.

MARINI, J.J.; GATTINONI, L. Ventilatory management of acute respiratory distress consensus of two. **Critical Care Medicine**, v.32, p.250-255, 2004.

MARKSTRÖM, A.; HEDLUND, A.; SJOSTRAND, U.; NORDGREN, A.; LICHTWARCK-ASCHOFF, M. Effects of sustained pressure application on compliance and blood gases in healthy porcine lungs. **Acta Anesthesiologica Scandinavica**, v.45, p. 1235-1240, 2001.

MARTINS, M.A. Mecânica Respiratória em cobaias adultas: Proposição de novas técnicas para estudo das propriedades elásticas e resistivas do sistema respiratório em animais normais e na asma experimental. São Paulo, 1987. 114f. Tese de Doutorado (Patologia). Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

MELO, M.M.S. Análise histopatológica e da mecânica respiratória em modelo de síndrome do desconforto respiratório agudo induzida por paraquat em ratos. Recife, 1996. 124f. Dissertação de Mestrado (Fisiologia). Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco.

MILLIC-EMILI, J.; ROBATTO, F.M.; BATES, J.H.T. Respiratory mechanics in anaesthesia. **British Journal of Anaesthesia**, v.65, p. 4-12, 1990.

MOLS, G.; HERMLE, G.; FRIES, G.; BENZING, A.; LICHTWARCK-ASCHOFF, M.; GEIGER, K.; GUTTMANN, J. Different strategies to keep the lung open: A study in isolated perfused rabbit lungs. **Critical Care Medicine**, v. 30, p. 1598-1604, 2002.

MUSCH, G.; HARRIS, R.; VIDAL MELO.; O'NEILL, K.R; LAYFIELD, J.D.; WINKLER, T.; VENEGAS, J. Mechanism by which a sustained inflation can worsen oxygenation in acute lung injury. **Anesthesiology**, v.100, p.323-330, 2004.

NEUMANN, P.; HEDENSTIERNA, G. Ventilation-perfusion distributions in different porcine lung injury models. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v.45, p.78-86, 2001.

NEUMANN, P.; BERGLUND, J.E.; MONDEJÁR, E.F.; MAGNUSSON, A.; HEDENSTIERNA, G. Effect of different pressure level on dynamics of lung collapse and recruitment in oleic-acid-induced lung injury. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.158, p.1636-1634, 1998.

OTIS, A.B.; MCKERROW, C.B.; BARLETT, R.A.; MEAT, J.; MCILROY, M.B.; SELVERSTONE, N.J.; RADFORD, E.P. Mechanical factors in distribution of pulmonary ventilation. ***Journal of Applied Physiology***, v.8, p.427-443, 1956.

PAPADAKOS, P.J.; LACHMANN, B. The open lung concept of alveolar recruitment can improve outcome in respiratory failure and ARDS. ***The Mont Sinai Journal of Medicine***, V.69, p.73-77, 2002.

PEREL, A.; PIZOV, R. Efeitos cardiovasculares da ventilação mecânica. In: Perel, A. **Manual de Suporte Ventilatório Mecânico**. 2ª ed. São Paulo: Manole, 1999. p. 57-73.

PINSKY, M.; DESMET, J.; VINCENT, J.L. Effect of positive end-expiratory pressure on right ventricular function in humans. ***American Review of Respiratory Diseases***, v.146, p.681-687, 1992.

PITTET, J.F.; MACKERSIE, R.C.; MARTIN, T.R.; MATTHAY, M.A. Biological markers of acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. ***American Journal Respiratory Critical Care Medicine***, v.155, p.1187-205, 1997.

PUYBASSET, L.; CLUZEL, P.; CHAO, N.; SLUTSKY, A.S.; CORIAT, P.; ROUBY, J.; and the CT Scan ARDS Study Group. A computed tomography scan assessment of regional lung volume in acute lung injury. ***American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine***, v.158, p.1644-1655, 1998.

RANIERI, M.V.; SUTER, P.M.; TORTORELLA, C.; DE TULLIO, R.; DAYER, J.M.; BRIENZA, A.; BRUNO, F.; SLUTSKY, A.S. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. ***JAMA***, v.282, p.54-61, 1999.

RATTENBORG, C.C.; HOLADAY, D.A. Constant flow inflation of the lungs. ***Acta Anaesthesiologica Scandinava***, v.23, p.211-223, 1956.

REHDER, K.; MARSH, H.M. Respiratory mechanics during anesthesia and mechanical ventilation. In: _____ **Handbook of Physiology: The Respiratory System, Mechanics of Breathing**. Bethesda American Physiology Society, 1986, v.3, p.734-752.

RICHARD, G.; WHITE, H.; HOPLEY, M. Rapid reduction of oxygenation index by employment of a recruitment technique in patients with severe ARDS. **Intensive Care Medicine**, v.16, p.193-199, 2001a.

RICHARD, J.; MAGIORI, S.M.; JONSON, B.; MANCEBO, J.; LEMAIRE, F.; BROCHARD, L. Influence of tidal volume on alveolar recruitment. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.163, p.1609-1613, 2001b.

ROTHEN, H.U.; SPORRE, B.; ENGBERG, G.; WEGENIUS, G.; HEDENSTIERNA, G. Reexpansion of atelectasis during general anaesthesia may have a prolonged effect. **Acta Anaesthesiologica Scandinava**, v.39, p.118-125, 1995.

ROTTA, A.L.; GUNNARSSON, B.; FUHRMAN, B.P.; HERNAN, L.J.; STENHORN, D.M. Comparison of lung protective ventilation strategies in a rabbit model of acute lung injury. **Critical Care Medicine**, v.29, p.2176-2184, 2001.

SCHUSTER, D.P. What is Acute Lung Injury? What is ARDS? **Chest**, v.6, p.1721-26, 1995.

SHARP, J.T.; JOHNSON, F.N.; GOLDBERG, VAN LITH, P. Hysteresis and stress adaptation in the human respiratory system. **Journal of Applied Physiology**, v.23, p.487-97, 1967.

SIMILOWSKI, T.; LEVY, P.; CORBEIL, C.; ALBALA, M.; PARIENTE, R.; DERENNE, J.P.; BATES, J.H.T.; JONSON, B.; MILIC-EMILI, J. Viscoelastic behavior of the lung and chest wall in dogs determined by flow interruption. **Journal of Applied Physiology**, v.6, p.2219 -29, 1989.

SLUTSKY, A.S. Lung injury caused by mechanical ventilation. **Chest**, v.116, p.9-15, 1999.

SLUTSKY, A.S.; RANIERI, M. Mechanical ventilation: lessons from the ARDSNet trial. **Respiratory Research**, v. 1, p.73-77, 2000.

SMITH, R.A. Pressão expiratória final positiva (PEEP) e pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP). In: Perel, A. **Manual de suporte ventilatório mecânico**. 2ª ed. São Paulo: Manole, 1999. p. 139-154.

STEINBERG, J.M.; SCHILLER, H.J.; HALTER, J.M.; GATTO, L.A.; LEE, H.; PAVONE, L.A.; NIEMAN, G.F. Alveolar instability causes early ventilator-induced lung injury independent of neutrophils. ***American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine***, v.169, p.57-63, 2004.

TELLING, A.; HACHENBERG, T.; TYDÉN, H.; WEGENIUS, G.; HEDENSTIERNA, G. Atelectasis and gas exchange after cardiac surgery. ***Anesthesiology***, v.89, p.371-378, 1998.

TUGRUL, S.; AKINCI, O.; OZCAN, P.E.; INCE, S.; ESEN, F.; TELCI, L.; AKPIR, K.; CAKAR, N. Effects of sustained inflation and postinflation positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome: Focusing on pulmonary and extrapulmonary forms. ***Critical Care Medicine***, v.3, p.738-744, 2003.

TUSMAN, G.; BÖHM, S.H.; ANDA, V.; CAMPO, J.L.; LACHMANN, B. Alveolar recruitment strategy improves arterial oxygenation during general anaesthesia. ***British Journal of Anaesthesia***, v.82, p.8-13, 1999.

VAN DER KLOOT, T.E.; BLANCH, L.; YOUNGBLOOD, M.; WEINERT, C.; ADAMS, A.B.; MARINI, J.J.; SHAPIRO, R.S.; NAHUM, A. Recruitment maneuvers in three experimental models of acute lung injury. ***American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine***, v.161, p.1485-1494, 2000.

VAN KAAM, A.H.; LACHMANN, R.A.; HERTING, E.; DE JAEGERE, A.; IWAARDEN, F.; NOORDUYN, L.A.; KOK, J.H.; HAITSMA, J.J.; LACHMANN, B. Reducing atelectasis attenuates bacterial growth and translocation in experimental pneumonia. ***American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine***, v.169, p.1046-1053, 2004.

VELDHUIZEN, R.A.W.; WELK, B.; HARBOTTLE, R.; HEARN, S.; NAG, K.; PETERSON, N.; POSSMAYER, F. Mechanical ventilation of isolated rat lungs changes the structure and biophysical properties of surfactant. ***Journal of Applied Physiology***, v.92, p. 1169-1175, 2002.

VIEIRA, S.R.R.; PUYBASSET, L.; RICHECOEUR, J.; LU, Q.; CLUZERL, P.; GUSMAN, P.B.; CORIAT, P.; ROUBY, J. A lung computed tomographic assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung overdistension. ***American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine***, v.158, p.1571-1577, 1998.

VIEIRA, S.R.R.; PUYBASSET, L.; LU, Q.; RICHECOUER, J.; CLUZEL, P.; CORIAT, P.; ROUBY, J. A scanographic assessment of pulmonary morphology in acute lung injury. ***American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine***, v.159, p.1612-1623, 1999.

VILLAGRÁ, A.; OCHAGAVÍA, A.; VATUA, S.; MURIAS, G.; FERNANDEZ, M.D.M.; AGUILAR, J.L.; FERNANDEZ, R.; BLANCH, L. Recruitment maneuvers during lung protective ventilation in acute respiratory distress syndrome. ***American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine***, v.165, p.165-170, 2002.

WEBB, H.H.; TIERNEY, D.F. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures: protection by positive end-expiratory pressure. ***American Review of Respiratory Diseases***, v.110, p.556-565, 1974.

WEST, J.B. Mecânica da respiração. In:_____. ***Fisiologia Respiratória Moderna***. 5ª ed. São Paulo: Manole Ltda., 1996, p. 83-108.

WRIGHT, P.E.; BERNARD, G.R. The role of airflow resistance in patients with the adult respiratory distress syndrome. ***American Review of Respiratory Diseases***, v.139, p.1169-1174, 1989.