



Serviço de Biblioteca e Documentação
Faculdade de Medicina
Universidade de São Paulo

Autorizo a divulgação desta Tese na
Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP

.....

São Paulo
2010

Flávio Brito Filho – Tese (Doutorado) - SP - 2010

FLÁVIO BRITO FILHO

Efeitos da sobrecarga hemodinâmica pulmonar
experimental no sistema cardiovascular e na estrutura e
função pulmonar

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade
de São Paulo para obtenção do título de Doutor em
Ciências

Área de concentração: Cirurgia Torácica e Cardiovascular
Orientador: Prof. Dr. Paulo Manuel Pêgo Fernandes

São Paulo
2010

Flávio Brito Filho

Efeitos da sobrecarga hemodinâmica pulmonar experimental no sistema cardiovascular e na estrutura e função pulmonar

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Cirurgia Torácica e Cardiovascular
Orientador: Prof. Dr. Paulo Manuel Pêgo Fernandes

São Paulo
2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Brito Filho, Flávio

Efeitos da sobrecarga hemodinâmica pulmonar experimental no sistema cardiovascular e na estrutura e função pulmonar / Flávio Brito Filho. -- São Paulo, 2010.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular.
Orientador: Paulo Manuel Pêgo Fernandes.

Descritores: 1.Hemodinâmica 2.Testes de função cardíaca 3.Testes de função respiratória 4.Lesão pulmonar aguda 5.Suíños 6.Hiperfluxo pulmonar 7.Oclusão vascular pulmonar

USP/FM/DBD-136/10

DEDICATÓRIA

À minha querida e amada mãe, Vanda Lúcia de Oliveira Brito, que mesmo ausente do plano físico me orienta em todos os passos da minha jornada. Sem dúvidas, o amor incondicional ultrapassa os limites da existência terrena.

AGRADECIMENTOS

- Ao Prof. Dr. Kleber Nogueira de Campos, por todos os ensinamentos e imensa ajuda. Sem seu conhecimento, professor, minha formação científica não seria a mesma.
- Ao Prof. Dr. Paulo Manuel Pêgo Fernandes, pela oportunidade.
- Ao Prof. Dr. Manoel Ximenes Netto, pelo estímulo e apoio.
- Ao Prof. Dr. Fábio Biscegli Jatene, pela oportunidade e confiança nessa parceria entre o InCor e o HBDF.
- Ao Prof. Dr. Luiz Felipe Pinho Moreira, pela grande ajuda em todos os momentos necessários para melhoria da minha formação científica.
- À César Augusto Melo e Silva, grande amigo e companheiro de todos os momentos deste árduo trabalho.
- À Eduardo Gaio, grande companheiro de horas intermináveis no laboratório e nas discussões estatísticas.
- À Josué Fernandes. Sem você, amigo, não seria possível essa conquista. Muito obrigado!!
- Ao grande amigo Humberto Alves de Oliveira que não mede esforços para ajudar àqueles que o procuram.
- À Rodrigo Storck.
- À Paulo Henrique Carvalho.
- Ao amigos Elias Couto e José Belarmino Gama Filho responsáveis pelo CETREX

- Ao Dr. Alexandre Xavier.
- Ao grande Ronaldo, um incansável amante pelo ensino e pesquisa da UnB. Muito obrigado por toda ajuda e pelos os ensinamentos.
- Ao Dr. Edwin Parra pela colaboração.
- À Dra. Édila Lionço.
- Ao laboratório de Fisiologia Respiratória Experimental da Universidade de Brasília e toda sua equipe pela oportunidade de realização deste trabalho.
- À meu pai, Flávio Figueira Brito e meus irmãos: Gianno, Zivana, Luciana e Albano de Oliveira Brito pelo apoio.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado do *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.*

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria

F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Medixus.*

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de figuras

Lista de gráficos

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS.....	10
3	MÉTODOS.....	11
3.1	Modelo de sobrecarga hemodinâmica pulmonar.....	11
3.2	Desenho experimental.....	16
3.3	Animais utilizados.....	17
3.4	Anestesia e regime ventilatório.....	19
3.5	Procedimentos cirúrgicos.....	20
3.6	Variáveis estudadas.....	22
3.6.1	Hemodinâmicas.....	23
3.6.2	Trocas gasosas.....	24
3.6.3	Estruturais.....	27
3.7	Análise estatística.....	29
3.8	Local dos experimentos e comissão de ética.....	33
4.0	RESULTADOS.....	34
4.1	Hemodinâmica.....	34
4.2	Trocas gasosas.....	42
4.3	Estruturais.....	50
4.4	Análise de associação.....	56
5	DISCUSSÃO.....	61
6	CONCLUSÕES.....	76
7	ANEXOS.....	77
8	REFERÊNCIAS.....	78

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SILGAS

ANOVA	Análise de variância
CETREX	Centro de Treinamento e Ensino em Ciências da saúde
CaO ₂	Conteúdo arterial de oxigênio
C _c O ₂	Conteúdo de oxigênio capilar pulmonar
C _v O ₂	Conteúdo de oxigênio do sangue venoso misto
DC	Débito cardíaco
EV	Endovenoso
EP	Erro padrão
FC	Frequência cardíaca
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
FR	Frequência respiratória
HE	Hematoxilina-eosina
Hb	Concentração de hemoglobina sérica
HCO ₃ ⁻	Bicarbonato arterial
IM	Intramuscular
IC	Índice cardíaco
IS	Índice sistólico
IDO ₂	Índice de oferta tecidual de oxigênio
IVO ₂	Índice de consumo tecidual de oxigênio
PAM	Pressão arterial média
PAP	Pressão arterial pulmonar média
PVC	Pressão venosa central
PCP	Pressão capilar pulmonar
P _A O ₂	Pressão parcial de oxigênio alveolar
PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio do sangue arterial
PaCO ₂	Pressão parcial de dióxido de carbono do sangue arterial
P _v O ₂	Pressão parcial de oxigênio do sangue venoso misto
P _v CO ₂	Pressão parcial de dióxido de carbono do sangue venoso misto
pH	Potencial de hidrogênio
P _u	Peso úmido
P _s	Peso seco

PEEP	Pressão positiva ao final da expiração
Q_s	Fluxo sanguíneo desviado do débito cardíaco
Q_t	Fluxo sanguíneo pulmonar total ou débito cardíaco
SaO_2	Saturação da hemoglobina do sangue arterial
S_vO_2	Saturação da hemoglobina do sangue venoso misto
SC	Superfície corpórea
SHP	Sobrecarga hemodinâmica pulmonar
UnB	Universidade de Brasília
VC	Volume corrente

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Representação esquemática da configuração anatômica do parênquima pulmonar dos suínos.....	13
Figura 2	Representação esquemática da perfusão pulmonar no grupo C.....	14
Figura 3	Representação esquemática do fluxo sanguíneo pulmonar e da intensidade da sobrecarga hemodinâmica pulmonar no grupo LI.....	14
Figura 4	Representação esquemática do fluxo sanguíneo pulmonar e da intensidade da sobrecarga hemodinâmica pulmonar no grupo LII.....	15
Figura 5	Representação esquemática do fluxo sanguíneo pulmonar e da intensidade da sobrecarga hemodinâmica pulmonar no grupo LIII.....	15
Figura 6	Representação esquemática do desenho experimental.....	17
Figura 7	Foto da artéria do lobo inferior direito dissecada e reparada.....	22
Figura 8	Fotomicrografias do parênquima pulmonar nos quatro grupos do estudo.....	54
Figura 9	Fotomicrografias do parênquima pulmonar no grupo LIII.....	55

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Valores da pressão arterial média nos quatro grupos do estudo.....	35
Gráfico 2	Valores da pressão venosa central nos quatro grupos do estudo.....	36
Gráfico 3	Valores da pressão arterial pulmonar média nos quatro grupos do estudo.....	37
Gráfico 4	Valores da pressão capilar pulmonar nos quatro grupos do estudo.....	38
Gráfico 5	Valores do índice sistólico nos quatro grupos do estudo.....	39
Gráfico 6	Valores da frequência cardíaca nos quatro grupos do estudo.....	40
Gráfico 7	Valores do índice cardíaco nos quatro grupos do estudo.....	41
Gráfico 8	Valores da relação PaO_2/FiO_2 nos quatro grupos do estudo.....	43
Gráfico 9	Valores da pressão parcial de CO_2 arterial nos quatro grupos do estudo.....	44
Gráfico 10	Valores do pH arterial nos quatro grupos do estudo.....	45
Gráfico 11	Valores do bicarbonato arterial nos quatro grupos do estudo.....	46
Gráfico 12	Valores da fração de shunt nos quatro grupos do estudo.....	47
Gráfico 13	Valores da relação peso úmido / peso seco nos quatro grupos do estudo.....	50
Gráfico 14	Valores do percentual de edema alveolar nos quatro grupos do estudo.....	51
Gráfico 15	Valores do percentual de edema perivascular nos quatro grupos do estudo.....	52

Gráfico 16	Valores do percentual de hemorragia alveolar nos quatro grupos do estudo.....	53
Gráfico 17	Teste de associação entre a sobrecarga hemodinâmica pulmonar e o percentual de edema alveolar ao final do experimento.....	58
Gráfico 18	Teste de associação entre a sobrecarga hemodinâmica pulmonar e o percentual de edema perivascular ao final do experimento.....	58
Gráfico 19	Teste de associação entre o percentual de edema alveolar e a relação PaO_2/FiO_2 ao final do experimento.....	59
Gráfico 20	Teste de associação entre o percentual de edema alveolar e $PaCO_2$ ao final do experimento.....	60
Gráfico 21	Teste de associação entre o percentual de edema alveolar e fração de shunt ao final do experimento.....	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Peso, área de superfície corporal e concentração de hemoglobina sérica dos animais estudados.....	77
Tabela 2	Lista das causas de óbitos dos animais excluídos.....	18
Tabela 3	Demais variáveis de trocas gasosas nos quatro grupos do estudo.....	48
Tabela 4	Índice de oferta de oxigênio, índice de consumo de oxigênio e taxa de extração de oxigênio nos quatro grupos do estudo.....	49

RESUMO

Brito Filho F. *Efeitos da sobrecarga hemodinâmica pulmonar experimental no sistema cardiovascular e na estrutura e função pulmonar. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.*

INTRODUÇÃO: A sobrecarga hemodinâmica pulmonar (SHP) está associada a entidades clínicas de elevada morbimortalidade como: o edema pulmonar pós-pneumectomia, o tromboembolismo pulmonar, o transplante pulmonar e a situações fisiológicas como o exercício físico. Vários pontos da sua fisiopatologia não estão elucidados.

OBJETIVOS: Estudar as alterações fisiopatológicas pulmonares e cardíacas induzidas pela SHP.

MÉTODOS: Vinte porcos Large White foram anestesiados, intubados e submetidos à ventilação mecânica a volume seguida por toracotomia bilateral trans-esternal. Os elementos dos lobos pulmonares foram isolados através de dissecação cirúrgica, com reparo das artérias pulmonares do lobo inferior direito, lobo mediastinal e pulmão esquerdo. Os animais foram randômicamente alocados em 4 grupos de estudo (n=5), sendo um controle (C) e três de SHP (LI, LII e LIII) induzida através da oclusão das artérias pulmonares específicas. No grupo C (controle), todos os lobos tiveram sua perfusão mantida. No grupo LI, somente o pulmão direito foi perfundido. No grupo LII, o pulmão direito menos o lobo inferior e no grupo LIII, o pulmão direito menos os lobos mediastinal e inferior, obstruindo a vasculatura pulmonar em 42, 76 e 82% respectivamente. Variáveis de hemodinâmica e de trocas gasosas foram monitoradas durante 60 minutos de SHP. Ao final do regime de SHP o lobo médio foi ressecado para análise de variáveis estruturais: morfometria (alveolar e vascular) e cálculo da relação peso úmido / peso seco. Na análise estatística foram utilizados ajustes de modelos lineares mistos com estrutura de variâncias e covariâncias, ANOVA a um fator, regressão linear simples e regressão linear de efeitos mistos com intercepto e tendência aleatório.

RESULTADOS: Nas comparações intergrupos houve diferenças significativas ao longo dos 60 minutos de SHP nas variáveis hemodinâmicas: Frequência cardíaca (p=0,004), Pressão arterial média (p=0,01), Índice sistólico (p=0,002), Pressão arterial pulmonar (p=0,001) e Pressão capilar pulmonar (p<0,0001). Trocas gasosas: Relação PaO₂/FiO₂ (p=0,002), PaCO₂ (p<0,0001), pH (p<0,0001), Índice de consumo tecidual de O₂ (p=0,02), Fração de shunt (p=0,03). Estruturais: Edemas alveolar e perivascular (p<0,0001) em ambos e Relação peso úmido / peso seco (p=0,005). Nas comparações intergrupos, não houve diferenças significativas das variáveis: Índice cardíaco (p=0,94), HCO₃⁻ (p=0,63), Índice de oferta tecidual de O₂ (p=0,89) e Taxa de extração tecidual de O₂ (p=0,08).

CONCLUSÕES: A SHP promoveu disfunção pulmonar significativa em pulmões previamente hígidos com alterações estruturais (edema alveolar e perivascular) e elevação das pressões arterial e capilar pulmonar. A função cardíaca foi preservada apesar de grande redução no leito vascular

pulmonar (82% no grupo LIII). No grupo LII houve melhora da disfunção pulmonar ao longo do tempo de SHP.

Descritores: *Hemodinâmica, Testes de função cardíaca, Testes de função respiratória, Lesão pulmonar aguda, Suínos, Hiperfluxo pulmonar, Oclusão vascular pulmonar.*

SUMMARY

Brito Filho F. *Effects of experimental pulmonary hemodynamic overload on cardiovascular system and pulmonary structural and function [thesis]. São Paulo: Medicine School, São Paulo "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo", 2010.*

INTRODUCTION: The pulmonary hemodynamic overload (PHO) is associated to high mortality and morbidity clinical entities as: post-pneumonectomy pulmonary edema, pulmonary thromboembolism, lung transplantation and physiological situations as physical exercise. Some pathophysiological aspects related to PHO are not elucidated.

OBJECTIVES: To study pulmonary and cardiac pathophysiological alterations induced by PHO.

METHODS: Twenty Large White pigs were anesthetized, intubated and subjected to volume controlled mechanical ventilation followed to median sternotomy. Pulmonary lobes' structures were isolated by surgical dissection and pulmonary arteries of left lung, right lower lobe and mediastinal lobe were completely isolated. The animals were randomized into 4 groups (n=5 each) with one control (C) and three of PHO (LI, LII and LIII) induced by pulmonary arterial occlusions specific for each group. In the control group (C), all lobes were perfused, ie none of arteries were occluded. In the LI group, only the right lung was perfused; in the LII group, the right lung but the lower lobe; in LIII group, the right lung but the lower and mediastinal lobes, obstructing the pulmonary vasculature in 42, 76 and 82% respectively. Hemodynamics and gas exchange variables were monitored during 60 minutes of PHO. At the end of the study, the middle lobe was resected for analysis of structural variables: morphometry (alveolar and vascular) and calculation of the wet weight / dry weight ratio. Statistical analysis settings were used with mixed linear models of variance and covariance structure, a one-way ANOVA, simple linear regression and mixed effects linear regression with random intercept and trend.

RESULTS: In intergroup comparisons there were significant differences during the 60 minutes of PHO in hemodynamic variables: Heart rate (p=0,004), Systemic arterial pressure (p=0,01), Systolic index (p=0,002), Pulmonary arterial pressure (p=0,001) and Pulmonary capillary pressure (p <0,0001). Gas exchange: for PaO₂/FiO₂ ratio (p=0,002), PaCO₂ (p<0,0001), arterial pH (p<0,0001), O₂ consumption index (p=0,02), Shunt (p=0,03). Structural: perivascular and alveolar edema (p<0,0001) in both and the wet weight / dry weight ratio (p=0,005). There were no significant differences in intergroup comparisons of variables: Cardiac index (p=0,94), arterial HCO₃⁻ (p=0,63), O₂ offer index (p=0,89) and O₂ extraction (p=0,08).

CONCLUSIONS: The PHO promoted significant pulmonary dysfunction in previously healthy lungs with structural changes (alveolar and perivascular edema) and increased arterial and pulmonary capillary pressures. Cardiac function was preserved despite the large reduction in pulmonary vascular

bed (82% in group LIII). In LII group occurred reverse of pulmonary dysfunction with past of PHO time.

Key words: Hemodynamics, Heart function tests, Respiratory function tests, Acute lung injury, Swine, Pulmonary high blood flow, pulmonary vascular occlusion.

1 INTRODUÇÃO

A sobrecarga hemodinâmica pulmonar (SHP) pode ser definida como o aumento do fluxo e / ou da pressão no leito vascular pulmonar. Sua fisiopatologia há muito tempo desperta o interesse da comunidade científica, não só por sua relevância clínica, mas também pelo seu importante significado biológico, visto que a SHP também está presente em situações fisiológicas, como no exercício físico. Algumas publicações, focadas principalmente na ciência básica, descrevem os fatores relacionados à sua fisiopatologia. Dentre eles se destacam dois: o estresse pressórico transmural e a lesão endotelial por cisalhamento (shear stress). O primeiro deles ocorre devido ao estímulo mecânico gerado pelo eventual aumento da pressão na microvasculatura pulmonar, que pode promover hiperdistensão endotelial e falência ao estresse mecânico da barreira alvéolo-capilar, conforme demonstrado por *West et al.*^{1,2} em pulmões saudáveis e por *Pierre et al.*³ em pulmões isquêmicos. A nível estrutural, o estresse pressórico transmural pode causar descolamento do epitélio alveolar e redução na espessura da membrana alvéolo-capilar com sua eventual ruptura. Essa lesão mecânica aumenta a permeabilidade da membrana alvéolo-capilar promovendo acúmulo de líquido inicialmente no interstício e posteriormente nos alvéolos pulmonares, justificando a piora nas trocas gasosas em situações de SHP^{4,5,6,7}. Entretanto, esses trabalhos foram realizados em pulmões isolados utilizando perfusatos sob altas pressões. O uso de

perfusatos “per se” pode promover alterações significativas na estrutura pulmonar, levando à formação de edema ^{8,9}, sendo um ponto limitante desses modelos. O segundo fator é o estímulo mecânico gerado pelo aumento da velocidade do fluxo sanguíneo na microvasculatura pulmonar, que por sua vez modifica o atrito entre o sangue e a superfície das células endoteliais, podendo causar descamação celular e eventualmente solução de continuidade do endotélio, à semelhança do que ocorre com epitélio das vias aéreas durante a ventilação de pulmões lesados, *Muscedere et al.* ¹⁰.

O estímulo mecânico causado pelo cisalhamento endotelial também aciona um mecanismo bioquímico que promove aumento da concentração de cálcio livre no citoplasma das células endoteliais em resposta a dois fatores: o influxo de cálcio através da membrana citoplasmática canal dependente e a liberação de cálcio pelas organelas. O aumento da concentração de cálcio livre citoplasmático inibe a enzima adenil ciclase, que por sua vez reduz a produção do AMPc (monofosfato de adenosina cíclico) intracelular levando a um aumento da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar e conseqüente edema pulmonar ^{11,12,13,14,15,16} que também justifica a piora nas trocas gasosas em situações de SHP. Por outro lado, o cisalhamento endotelial induz à produção de óxido nítrico nas células endoteliais, um potente vasodilatador endógeno, cujo efeito modulador do tônus vascular pode minimizar os efeitos deletérios causados pelo hiperfluxo

A SHP está associada principalmente com as seguintes entidades clínicas: edema pulmonar pós-pneumonectomia, tromboembolismo pulmonar e transplante pulmonar.

O edema pulmonar pós-pneumonectomia é definido pela presença de edema associado a ressecções parenquimatosas, podendo acometer pacientes submetidos a pneumonectomias e também a ressecções parciais. Sua prevalência é cerca de 5%, mas com elevada morbimortalidade, 50 a 100% dos casos. Clinicamente, é caracterizado por um quadro progressivo de disfunção respiratória que pode ocorrer de 6 horas até o 6º dia pós-operatório, com pico de incidência no terceiro dia, caracterizado por opacidades pulmonares sugestivas de edema ao exame radiológico. Os principais diagnósticos diferenciais são insuficiência cardíaca, sepse, pneumonia, broncoaspiração, fístula broncopleurálica e tromboembolismo pulmonar ^{18,19}.

A fisiopatologia do edema pulmonar pós-pneumonectomia é complexa, multifatorial e mal definida. Estudos clínicos e experimentais sugerem que os principais fatores responsáveis pelo desenvolvimento dessa síndrome de desconforto respiratório pós-ressecção pulmonar são: sobrecarga hídrica no período per-operatório, com aumento da pressão hidrostática; redução da drenagem linfática; hiperinsuflação pulmonar; hipertensão pulmonar; resposta endócrino-metabólica ao trauma cirúrgico e lesão endotelial com aumento da permeabilidade vascular ^{19,20}. Essa última pode ser desencadeada tanto por fatores biomecânicos (hiperinsuflação pulmonar e hipertensão pulmonar), como por fatores humorais (resposta endócrina e

metabólica ao trauma cirúrgico). A SHP na microvasculatura de pacientes submetidos a grandes ressecções pode, tanto desencadear o processo de dano ao endotélio vascular pulmonar (através da lesão endotelial por cisalhamento), quanto agravá-lo, pelo aumento relativo do fluxo sanguíneo no parênquima pulmonar remanescente. Tal mecanismo fisiopatológico pode explicar o aumento do conteúdo de albumina marcada no parênquima pulmonar de pacientes submetidos a grandes ressecções, identificado em exames cintilográficos²¹.

No tromboembolismo pulmonar agudo a SHP também está presente. Dados epidemiológicos demonstram a importância clínica dessa entidade de elevada incidência. Estima-se que cerca de 600.000 casos de tromboembolismo pulmonar ocorrem nos Estados Unidos da América a cada ano, resultando em aproximadamente 50 a 200.000 óbitos^{22,23}. A fisiopatologia do tromboembolismo é multifatorial e compreende alterações pulmonares e cardiovasculares promovidas pela obstrução do leito vascular pulmonar a partir de um êmbolo gerado em um episódio de trombose venosa profunda.

A oclusão embólica da vasculatura pulmonar pode gerar aumento da resistência vascular pulmonar e elevação da pressão arterial pulmonar. Esses fenômenos, por sua vez, podem ser influenciados por dois fatores. O primeiro deles é o impedimento ao fluxo sanguíneo causado pela obstrução mecânica embólica não compensada por vasodilatação arteriolar reflexa. O segundo é a vasoconstrição pulmonar reflexa mediada por fatores humorais derivados das plaquetas e liberados pelo êmbolo, tendo especial destaque a

serotonina e o tromboxano A_2 ²⁴. O aumento da resistência vascular pulmonar nas regiões afetadas pode aumentar o fluxo sanguíneo em outras regiões do parênquima pulmonar, através do recrutamento e distensibilidade da sua microvasculatura. Esse fenômeno tende a reduzir a relação ventilação / perfusão, causando prejuízos nas trocas gasosas. Por outro lado, nas regiões com fluxo sanguíneo reduzido, ou ausência total de fluxo, promovidos pela obstrução embólica, pode ocorrer aumento do espaço morto alveolar, o que pode levar à hipoxemia e hiper carbida ^{25,26,27}.

No sistema cardiovascular, o aumento da impedância vascular pulmonar pode sobrecarregar o ventrículo direito com hipertensão e dilatação de sua câmara, gerando disfunção. Essa sobrecarga pode levar a desvio do septo interventricular e seu cavalgamento para o lado esquerdo, com conseqüente redução da câmara ventricular esquerda e diminuição de sua complacência, gerando disfunção biventricular. A disfunção ventricular direita, nesse caso, não é causada apenas pela sobrecarga pressórica, mas também pela redução da oxigenação do miocárdio, que nesse contexto é causada por dois fatores. O primeiro, devido à hipoperfusão coronariana promovida pela redução do débito cardíaco. O segundo, pela redução do fluxo sanguíneo subendocárdico causado pela compressão da artéria coronária direita devido à distensão e hipertensão da câmara ventricular direita. A redução na oferta de oxigênio ao miocárdio pode causar infarto com agravamento da disfunção cardiovascular ^{28,29,30}.

No tromboembolismo pulmonar o recrutamento de capilares pouco ventilados, o aumento do espaço morto alveolar e a disfunção cardíaca são

indutores da redução do intercâmbio gasoso e da oferta tissular de oxigênio. Por outro lado, alguns trabalhos demonstram a presença de edema pulmonar nas regiões sem obstrução vascular pulmonar ^{31,32,33}, sendo razoável supor que o edema nessas regiões pode ser decorrente da lesão mecânica da microvasculatura pulmonar causada pela SHP, contribuindo para a disfunção pulmonar resultante. Entretanto, as possíveis alterações na microestrutura pulmonar causadas pela SHP durante o evento tromboembólico, principalmente àquelas relacionadas às lesões da membrana alvéolo-capilar têm sido pouco exploradas na literatura.

A SHP também faz parte do contexto fisiopatológico da lesão pulmonar de isquemia e reperfusão do transplante pulmonar. Sendo essa lesão complexa e multifatorial, inúmeros trabalhos indicam que pelo menos dois grandes grupos de fatores estão relacionados a ela: o bioquímico / humoral e o biomecânico. O primeiro grupo de fatores é extensivamente estudado, com destaque para a disfunção resultante da ação dos radicais livres de oxigênio, de citocinas diversas e de proteases geradas durante a isquemia e reperfusão do pulmão transplantando ^{34,35,36,37,38,39}. Alguns desses fatores pró-inflamatórios podem também lesar e / ou causar disfunção no pulmão nativo contralateral ^{40,41}. Já o segundo grupo, o biomecânico, é menos estudado e compreendido e pode ser subdividido, por sua vez, em dois componentes: os fatores biomecânicos relacionados à via aérea e aqueles relacionados à microvasculatura pulmonar. Sobre os primeiros, estudos indicam que a escolha de um regime ventilatório adequado é crítica na prevenção da lesão às pequenas vias aéreas. O mecanismo fisiopatológico

básico dessa lesão está relacionado ao estresse mecânico sofrido pelo epitélio alveolar em consequência da hiperdistensão ou barotrauma^{42,43}. Em relação ao segundo grupo, no qual possivelmente a SHP exerce papel relevante, algumas forças físicas podem causar lesão aguda à microvasculatura pulmonar, entre elas; o hiperfluxo vascular relativo, que pode causar o cisalhamento endotelial e a hipertensão microvascular, que pode gerar estresse pressórico transmural. Esses estímulos biomecânicos podem potencialmente causar edema pulmonar e piora das trocas gasosas, tanto por lesão mecânica direta da membrana alvéolo-capilar, quanto pelo aumento da concentração de cálcio livre no citoplasma da célula endotelial, como citado previamente.

No transplante de pulmão, a SHP está presente tanto no transplante unilateral (no momento da pneumonectomia e do implante do primeiro enxerto, no qual todo o fluxo sanguíneo é direcionado para o pulmão nativo e em seguida para o enxerto, em função das diferenças de resistências ao fluxo sanguíneo pela maior resistência vascular do pulmão nativo), quanto no transplante bilateral sequencial (no momento do implante do segundo enxerto, no qual todo o fluxo é direcionado para o enxerto recém implantado). Em ambos os casos, a microvasculatura está particularmente vulnerável aos efeitos da SHP; no primeiro (transplante unilateral), porque trata-se de um pulmão doente, com capacitância vascular tipicamente reduzida e, portanto, menos apta a adaptar-se (através de vasodilatação arteriolar reflexa) às variações abruptas do fluxo sanguíneo. No segundo caso (transplante bilateral), porque a microvasculatura do primeiro enxerto é

forçada a receber praticamente a totalidade do débito cardíaco imediatamente após a isquemia fria e na vigência da lesão de reperfusão.

Dados clínicos e experimentais indicam que a mortalidade per e pós-operatória imediata no transplante pulmonar unilateral é maior em indivíduos com hipertensão pulmonar. Nesse contexto, é possível que a SHP no per-operatório contribua para essa maior morbimortalidade, não só pela lesão mecânica direta à microvasculatura do pulmão nativo durante o implante, mas também porque a reperfusão do enxerto ocorrerá mais rapidamente, já que a maior parte do débito cardíaco será imediatamente direcionada ao pulmão transplantado, em função da alta resistência vascular pulmonar contralateral. *DeCampos et al.*⁴⁴ demonstraram que a vasculatura de pulmões isquêmicos é particularmente vulnerável à reperfusão rápida e que a disfunção pulmonar resultante pode ser prevenida pela reperfusão lenta, pelo recrutamento alveolar pré-reperfusão⁴⁵ e pela utilização de vasodilatadores⁴⁶.

Em síntese, a SHP faz parte do contexto fisiopatológico de entidades clínicas relevantes como o edema pulmonar pós-pneumectomia, o tromboembolismo pulmonar e o transplante pulmonar. Existem evidências que a SHP promove alterações microvasculares que podem levar a disfunção dos sistemas respiratório e cardiovascular. Entretanto, alguns aspectos específicos desse contexto fisiopatológico permanecem obscuros, entre eles: A SHP “per se” pode promover alterações na microestrutura pulmonar que justifiquem a disfunção pulmonar? Qual a magnitude dessas eventuais alterações microestruturais no prejuízo do intercâmbio gasoso? A

disfunção cardiopulmonar causada pela SHP é reversível ou não? Que grau de SHP a microvasculatura de pulmões normais pode suportar sem que haja disfunção?

A elucidação dessas questões ao ampliar o conhecimento dos efeitos mecânicos deletérios da SHP, pode contribuir no desenvolvimento de novas estratégias de prevenção da disfunção cardiopulmonar resultante, nas diversas situações clínicas relacionadas a este tema.

2 OBJETIVOS

- 2.1 – Avaliar se um novo modelo de indução de SHP “in-vivo” é adequado para o estudo proposto;
- 2.2 – Investigar se a SHP causa alterações na microestrutura pulmonar e se presente, estabelecer a relação entre essas alterações e o grau de disfunção pulmonar;
- 2.3 – Avaliar a evolução temporal do sistema cardiovascular na vigência de SHP;
- 2.4 – Avaliar a evolução temporal do sistema respiratório na vigência de SHP;
- 2.5 – Avaliar se a SHP causa disfunção cardíaca e, caso presente, se esta disfunção compromete o intercâmbio gasoso e a oferta tecidual de oxigênio.

3 MÉTODOS

3.1 MODELO DE SOBRECARGA HEMODINÂMICA PULMONAR E COMPOSIÇÃO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS

A SHP foi induzida em suínos através da oclusão das artérias pulmonares pelo método de ligaduras, após dissecação e isolamento. Cada grupo do estudo foi submetido a um determinado número de ligaduras vasculares, promovendo SHP no parênquima remanescente e proporcionando níveis específicos de sobrecarga para os diversos grupos.

A SHP foi quantificada através do percentual de aumento do fluxo sanguíneo no parênquima pulmonar remanescente, promovido pelas ligaduras vasculares. Para essa quantificação, foi assumido que o fluxo sanguíneo do parênquima pulmonar dos suínos era proporcional ao percentual do seu peso relativo.

No estudo piloto foi observada a configuração anatômica pulmonar dos suínos que é composta por seis lobos com a seguinte distribuição: pulmão esquerdo composto por dois lobos, superior e inferior; pulmão direito por quatro lobos, superior, médio, inferior e mediastinal. Posteriormente, os blocos pulmonares e os respectivos lobos de três animais, com as mesmas características dos 28 utilizados nos experimentos, foram pesados. Em seguida, a média aritmética do peso de cada lobo foi calculada e a partir desses dados foi assumido que o fluxo sanguíneo era proporcional ao peso de cada lobo expresso como percentual do peso total do parênquima

pulmonar, Figura 1. Posteriormente, a SHP induzida por nossa intervenção foi calculada através da seguinte fórmula:

$$SHP = \frac{\text{Fluxo pós} - \text{Fluxo pré}}{\text{Fluxo pré}}$$

Onde:

Fluxo pós = Fluxo sanguíneo do parênquima pulmonar após as ligaduras vasculares;

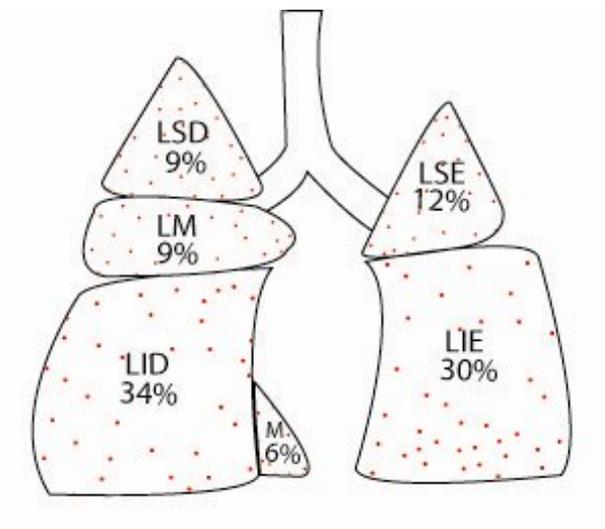
Fluxo pré = Fluxo sanguíneo do parênquima pulmonar antes das ligaduras vasculares.

O protocolo experimental foi composto por quatro grupos de animais alocados de forma randômica por sorteio, sendo um controle (grupo C) e três de sobrecarga (grupos LI, LII e LIII).

No grupo C nenhuma das artérias foi ligada, ou seja, todas as artérias foram mantidas pérvias, Figura 2. No grupo LI, a artéria pulmonar esquerda foi ligada e a totalidade do fluxo sanguíneo foi desviado para o pulmão direito, Figura 3. No grupo LII, foram ligadas as artérias pulmonares: esquerda e do lobo inferior direito, promovendo SHP nos lobos superior direito, médio e mediastinal, Figura 4. No grupo LIII, as artérias pulmonares esquerda, do lobo inferior direito e do lobo mediastinal foram ligadas promovendo sobrecarga nos lobos superior direito e médio, Figura 5.

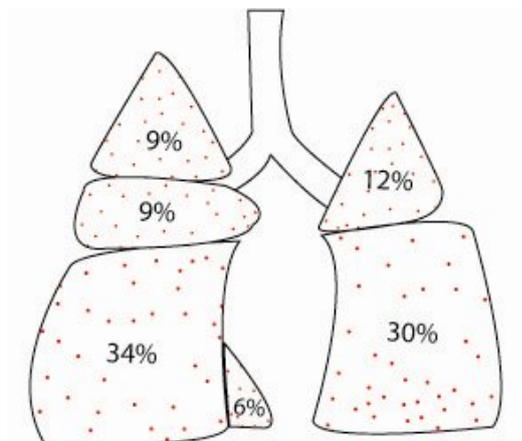
Como o ventilador era ciclado a volume, os brônquios dos lobos submetidos às ligaduras vasculares foram mantidos pérvios para evitar barotrauma. Nenhum ajuste no regime ventilatório foi realizado. Esse

aspecto provavelmente gerou uma hipoventilação relativa no parênquima pulmonar perfundido, na medida em que houve aumento do fluxo sanguíneo sem o respectivo aumento do volume minuto. A hipoventilação relativa pode ter promovido redução na relação ventilação / perfusão e contribuído para piora das trocas gasosas.



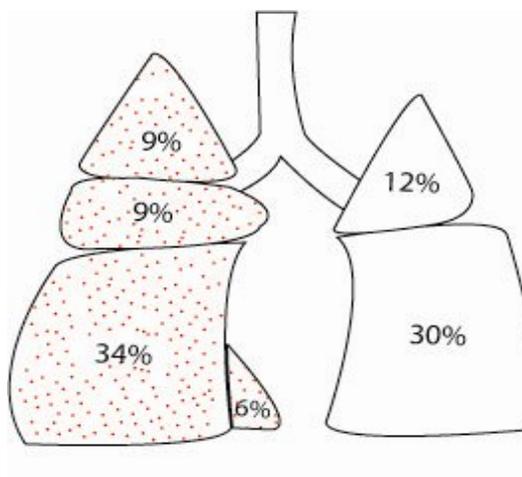
LSD: Lobo Superior Direito
LM: Lobo Médio
LID: Lobo Inferior Direito
M: Lobo Mediastinal
LSE: Lobo Superior Esquerdo
LIE: Lobo Inferior Esquerdo

Figura 1. Representação esquemática da configuração anatômica do parênquima pulmonar dos suínos com o peso percentual de cada lobo



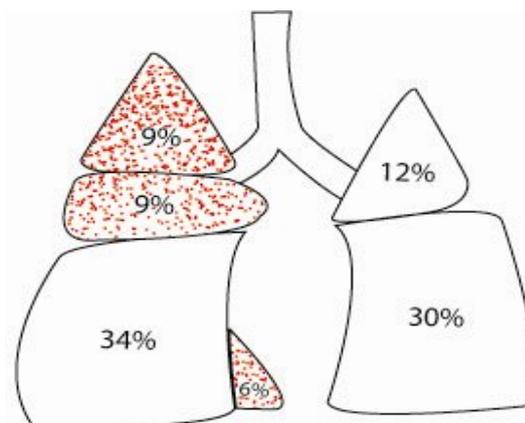
Ausência de oclusão vascular pulmonar

Figura 2. Representação esquemática da perfusão pulmonar no grupo C assumindo que o fluxo seja proporcional ao peso dos respectivos lobos expresso em percentual. Pontos em vermelho representando a intensidade do fluxo sanguíneo



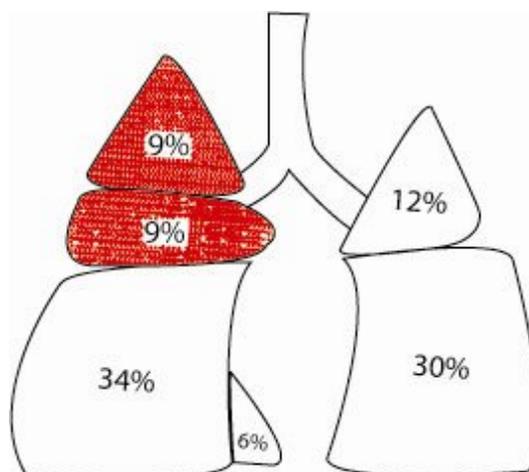
**Oclusão vascular pulmonar de 42%
SHP de 72%**

Figura 3. Representação esquemática do fluxo sanguíneo pulmonar e da intensidade de sobrecarga hemodinâmica pulmonar no grupo LI. Pontos em vermelho representam a intensidade do fluxo sanguíneo no parênquima remanescente (pós-oclusão) e as áreas em branco representam a ausência de fluxo em função das ligaduras vasculares



Oclusão vascular pulmonar de 76%
SHP de 316%

Figura 4. Representação esquemática do fluxo sanguíneo pulmonar e da intensidade de sobrecarga hemodinâmica pulmonar no grupo LII. Pontos em vermelho representam a intensidade do fluxo sanguíneo no parênquima remanescente (pós-occlusão) e as áreas em branco representam a ausência de fluxo em função das ligaduras vasculares



Oclusão vascular pulmonar de 82%
SHP de 455%

Figura 5. Representação esquemática do fluxo sanguíneo pulmonar e da intensidade de sobrecarga hemodinâmica pulmonar no grupo LIII. Pontos em vermelho representam a intensidade do fluxo sanguíneo no parênquima remanescente (pós-occlusão) e as áreas em branco representam a ausência de fluxo em função das ligaduras vasculares

3.2 DESENHO EXPERIMENTAL

O estudo foi composto por três grupos de variáveis: hemodinâmicas, trocas gasosa e estruturais. A coleta dos dados com variáveis de mediadas repetidas (hemodinâmicas e trocas gasosas) foi sincronizada e realizada durante uma hora, dividida em cinco tempos:

T0 – Imediatamente antes das ligaduras vasculares;

T15 – Quinze minutos após as ligaduras vasculares;

T30 – Trinta minutos após as ligaduras vasculares;

T45 – Quarenta e cinco minutos após as ligaduras vasculares;

T60 – Sessenta minutos após as ligaduras vasculares.

O objetivo deste protocolo de medidas repetidas foi avaliar os aspectos temporais dos sistemas cardiovascular e respiratório submetidos à SHP.

Após o término das coletas dos dados, o parênquima pulmonar foi preparado para estudo das variáveis estruturais (morfometria e relação P_u/P_s), sendo o animal sacrificado logo em seguida por exsanguinação.

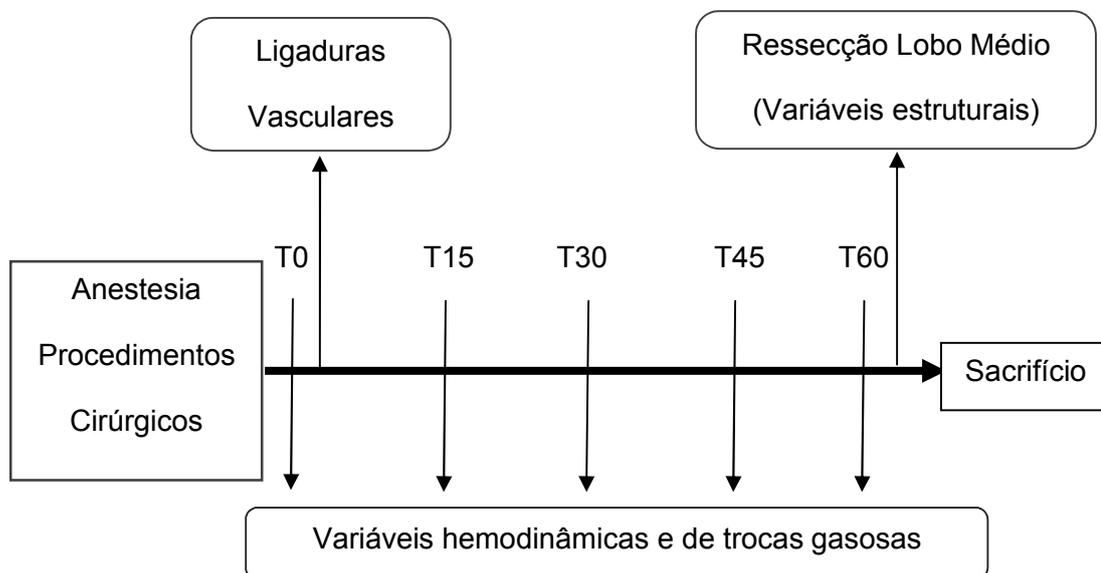


Figura 6. Representação esquemática do desenho experimental.

3.3 ANIMAIS UTILIZADOS

28 porcos Large White machos foram utilizados nos experimentos com peso, área de superfície corporal e concentração de hemoglobina sérica descritos na Tabela 1(ANEXOS). Todos os animais foram obtidos de granjas suínas do Distrito Federal com bons padrões sanitários e alocados temporariamente no CETREX (Centro de Treinamento e Ensino em Ciências da saúde), onde foram submetidos à avaliação clínica pelo médico veterinário Paulo Henrique Cândido de Carvalho. Os animais receberam cuidados de acordo com as normas estabelecidas no “Guide for the Care

and Use of Laboratory Animals” (Institute of Laboratory Animal Resources, National Academy of Sciences, Washington D.C., 1996) e seguidos os princípios éticos na experimentação animal da legislação Brasileira e do Colégio Brasileiro de Experimentação.

Todos os animais foram submetidos a jejum antes dos procedimentos de 24h para sólidos e de 8h para líquidos. Dos 28 animais, oito foram á óbito durante os experimentos pelos motivos listados na Tabela 2.

Tabela 2 - Lista das causas dos óbitos dos animais excluídos

Causa de Óbito	Quantidade
Rigidez torácica na indução anestésica	1 ⁽¹⁾
Fibrilação ventricular durante a passagem do cateter Swan-Ganz	4 ⁽¹⁾
Enovelamento do Cateter Swan-Ganz	1 ⁽¹⁾
Pneumotórax antes da toracotomia	1 ⁽¹⁾
Parada cardíaca súbita	1 ⁽²⁾

⁽¹⁾ Óbito ocorrido antes da aquisição dos dados.

⁽²⁾ Óbito ocorrido após a aquisição dos dados em T30.

Do total de oito óbitos, sete ocorreram durante a anestesia e os procedimentos cirúrgicos e um deles, ocorreu em T30 (trinta minutos após as ligaduras vasculares). Todos esses animais foram excluídos do estudo. Os sete primeiros porque não geraram dados e o último pelo o fato do óbito ter ocorrido em T30 antes da aquisição dos dados das variáveis estruturais.

3.4 ANESTESIA E REGIME VENTILATÓRIO

O regime anestésico empregado foi composto de três fases, sendo uma pré-anestésica, uma de indução e uma de manutenção. Na fase pré-anestésica foi administrado cloridrato de midazolam $0,5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ intramuscular (IM) no momento da captura do animal para pesagem. Em seguida foi administrado cloridrato de cetamina $10\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ IM que promoveu sedação para cateterização da veia auricular marginal direita com cateter de polietileno Nº 20G. Após a obtenção do acesso venoso, foi realizada a indução anestésica com tiopental sódico $7\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ endovenoso (EV) seguindo de fentanil $15\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ EV. Em seguida, os animais foram intubados com tubo orotraqueal Nº 7,0 sob laringoscopia direta. Posteriormente foi iniciada a fase de manutenção anestésica com infusão contínua em bomba (Nutrimat II, B. Braun, Melsungen AG, Alemanha) de solução composta por fentanil $20\text{-}40\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ associado à tiopental sódico $7\text{-}14\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ veiculados em solução fisiologia a 0,9%. No momento da toracotomia foi administrado pancurônio $0,2\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ EV.

Após serem intubados, os animais foram ventilados com ventilador ciclado a volume (Narcosul) e mantidos por todo o período do experimento com o seguinte regime ventilatório: VC $10\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}$, PEEP $5\text{cmH}_2\text{O}$, FR 25ipm e FiO_2 de 100%. Todos os animais foram monitorizados com oxímetro de pulso acoplado na orelha esquerda.

3.5 PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS

Os procedimentos cirúrgicos descritos a seguir foram realizados em todos os animais do experimento.

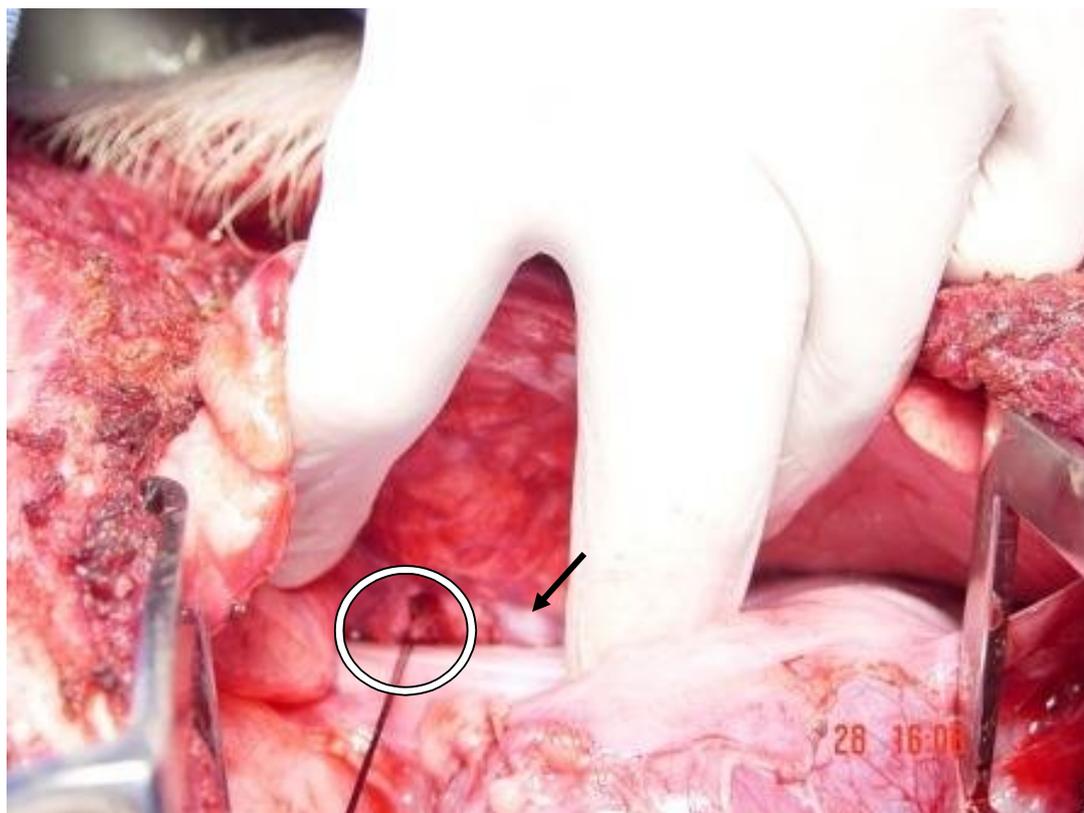
O primeiro procedimento realizado foi dissecação da artéria e veia femoral direita. A artéria foi canulada utilizando um cateter de polietileno 18G que nos permitiu conexão para leitura, em tempo real, da pressão arterial média (PAM) e via de acesso para coleta de sangue utilizado nas gasometrias arteriais. A veia femoral foi canulada com cateter de polietileno 14G e conectada a bomba de infusão que estava antes acoplada ao acesso venoso auricular, descrito no tópico anterior, para infusão da solução anestésica. No acesso auricular foi conectado um equipo com solução fisiológica a 0,9% ($3 \text{ ml. kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) para manutenção da hidratação do animal. O segundo passo foi a dissecação da veia jugular interna direita para instalação do portal do cateter da artéria pulmonar. Em seguida foi realizada a toracotomia anterolateral bilateral com secção esternal e acesso à ambas as cavidades pleurais. Concluído o inventário das cavidades pleurais com controle dos focos de hemorragia, foi realizada a dissecação e reparo com fio seda Nº 0 dos seguintes vasos pulmonares: artéria pulmonar esquerda, artéria do lobo inferior direito e artéria do lobo mediastinal, sendo as duas últimas abordadas na margem inferior do brônquio do lobo médio, Figura 7.

Ao término das dissecações, foi realizada a passagem do cateter da artéria pulmonar (Edwards® 131HF7, Irvine, CA, USA) sob visão direta de forma que o mesmo ficasse posicionado na artéria pulmonar direita, proximal

à artéria do lobo médio. No estudo piloto ficou evidente que a passagem do cateter da artéria pulmonar era um momento crítico, visto que vários animais apresentaram arritmias ventriculares e alguns foram á óbito por fibrilação ventricular durante este procedimento, Tabela 2.

Após a passagem do cateter da artéria pulmonar, foram procedidas as ligaduras vasculares nos animais dos grupos LI, LII e LIII. Já nos animais do grupo C nenhuma artéria foi ligada.

Ao final da coleta dos dados, o segmento medial do lobo médio foi ressecado insuflado ao final da expiração através da oclusão do respectivo brônquio. Em seguida, foi imerso em nitrogênio líquido, sendo então preparado o espécime para o estudo histopatológico. O segmento lateral do mesmo lobo foi pesado (balança analítica eletrônica 2104N, Bioprecisa) e utilizado para o cálculo da relação peso úmido / peso seco.



Círculo: Artéria do lobo inferior reparada com fio seda
Seta: Brônquio do lobo médio

Figura 7. Artéria do lobo inferior direito dissecada e reparada

3.6 VARIÁVEIS ESTUDADAS

O estudo foi composto por três grupos de variáveis que foram classificadas da seguinte forma: hemodinâmicas, trocas gasosas e estruturais.

3.6.1 HEMODINÂMICAS

Pressão arterial média (PAM), Pressão arterial pulmonar média (PAP), Pressão capilar pulmonar (PCP) e Pressão venosa central (PVC)

A PAM foi obtida através da conexão do cateter da artéria femoral direita a um transdutor de pressão, que por sua vez foi conectado ao monitor cardíaco multiparamétrico (Dixtal DX 2010®, Manaus, AM, Brasil). A PAP e PVC foram mensuradas através dos sinais fornecidos pelos respectivos orifícios distal e proximal do cateter da artéria pulmonar conectado ao monitor acima citado. A PCP foi mensurada pelo método de oclusão, através da insuflação do balonete situado na extremidade distal do cateter da artéria pulmonar.

Frequência cardíaca (FC), Débito cardíaco (DC), Índice cardíaco (IC) e Índice sistólico (IS)

A FC foi obtida através do monitor multiparamétrico e do oxímetro de pulso conectado na orelha esquerda do animal. O DC foi obtido pelo método de termodiluição através da injeção de 5 ml de soro fisiológico, com temperatura variando de 0 - 4° C, administrados no átrio direito, pelo orifício proximal do cateter da artéria pulmonar. Foram realizadas quatro medidas consecutivas e a média aritmética dessas medidas foi obtida no monitor multiparamétrico, através da equação de Stewart-Hamilton modificada ⁴⁷. O IC foi calculado através do monitor, acima citado, a partir da divisão dos valores do DC pela superfície corpórea do animal. A superfície corpórea (SC) dos suínos obtida através da seguinte fórmula ⁴⁸:

$$SC = K.p^{2/3}$$

K = Constante igual a 0,09 para animais acima de 4 kg

P = Peso do animal em quilogramas

O IS foi obtido através do monitor, que o calcula indiretamente, através da divisão do índice cardíaco pela frequência cardíaca.

3.6.2 TROCAS GASOSAS

Relação PaO₂/FiO₂, PaCO₂, pH arterial e Bicarbonato arterial (HCO₃⁻)

Para coleta dos dados de trocas gasosas, amostras de sangue arterial e de sangue venoso misto proveniente das artérias femoral e pulmonar, respectivamente, foram colhidas simultaneamente e analisadas no gasômetro (ABL-5®, Radiometer®, Crawley West Sussex, Inglaterra). O gasômetro forneceu os valores das seguintes variáveis: pH, pressão parcial de oxigênio do sangue arterial (PaO₂), pressão parcial de dióxido de carbono do sangue arterial (PaCO₂), bicarbonato arterial (HCO₃⁻), saturação da hemoglobina do sangue arterial (SaO₂), saturação da hemoglobina do sangue venoso misto (S_vO₂), pressão parcial de oxigênio do sangue venoso misto (P_vO₂) e pressão parcial de dióxido de carbono do sangue venoso misto (P_vCO₂).

A relação PaO₂/FiO₂ foi calculada para uma FiO₂ de 100%, utilizada em todos os grupos durante todo o experimento.

Índice de oferta tecidual de oxigênio (IDO₂)

O IDO₂ foi obtido através da seguinte fórmula ⁴⁹:

$$IDO_2 = CaO_2 \times IC \times 10$$

Onde:

$CaO_2 = \text{Conteúdo arterial de oxigênio} = (Hb \times 1,34 \times SaO_2) + (PaO_2 \times 0,0031);$

$IC = \text{Índice cardíaco};$

$1,34 = \text{Coeficiente de ligação do oxigênio à hemoglobina};$

$0,0031 = \text{Coeficiente de solubilidade do oxigênio no plasma}.$

Índice de consumo tecidual de oxigênio (IVO₂)

O IVO₂ foi calculado pela seguinte fórmula ⁴⁹:

$$IVO_2 = (CaO_2 - C_vO_2) \times IC \times 10$$

Onde:

$CaO_2 = \text{Conteúdo arterial de oxigênio};$

$C_vO_2 = \text{Conteúdo de oxigênio do sangue venoso misto} = (Hb \times 1,34 \times S_vO_2) + (P_vO_2 \times 0,0031).$

Taxa de extração de oxigênio (TEO₂)

A TEO₂ foi calculada segundo a fórmula ⁴⁹:

$$TEO_2 = (CaO_2 - C_vO_2) \div CaO_2$$

Fração de shunt intrapulmonar (Q_s/Q_t)

A Q_s/Q_t foi obtida através da seguinte fórmula ⁵⁰:

$$(Q_s/Q_t) = (C_cO_2 - CaO_2) / (C_cO_2 - C_vO_2) \times 100\%$$

Onde:

Q_s = Fluxo de sangue desviado do débito cardíaco;

Q_t = Débito cardíaco;

C_cO_2 = Conteúdo capilar pulmonar de oxigênio = $(Hb \times 1,34) + P_{AO_2} \times 0,0031$;

CaO_2 = Conteúdo arterial de oxigênio;

C_vO_2 = Conteúdo de oxigênio do sangue venoso misto.

A pressão parcial alveolar de oxigênio (P_{AO_2}) foi calculada baseada na equação do gás alveolar utilizando-se a fração inspirada de oxigênio, a pressão barométrica, a $PaCO_2$ e assumindo um coeficiente respiratório de 0,8. Assumimos também que a curva de dissociação da hemoglobina dos porcos é similar à dos humanos a 37°C e com pH entre 7,30 e 7,50.

3.6.3 ESTRUTURAIS

Relação peso úmido/peso seco (P_u/P_s)

A P_u/P_s foi obtida através da seguinte fórmula:

$$P_u/P_s = \frac{\text{Peso do parênquima pulmonar á fresco em g}}{\text{Peso do parênquima pulmonar desidratado em g}}$$

O peso do parênquima pulmonar a fresco foi medido no segmento lateral do lobo médio após o término da coleta dos dados em balança de precisão (balança analítica eletrônica 2104N, Bioprecisa). Em seguida, o espécime foi desidratado em estufa á 60°C durante 72 h e pesado novamente para os referidos cálculos ^{51,52}.

Morfometria

Edema e Hemorragia alveolar

O segmento medial do lobo médio foi ressecado, conforme descrito no item 3.5, congelado em nitrogênio líquido e em seguida imerso em solução de Carnoy (composta, em volume, 60% etanol, 30% clorofórmio e 10% ácido acético) á - 70°C por 24h. Posteriormente, o espécime foi desidratado em soluções alcoólicas de concentrações crescentes, com as seguintes composições:

MC1: 70% etanol, 22,5% clorofórmio e 7,5% ácido acético á -20°C durante 1h;

MC2: 80% etanol, 15% clorofórmio e 5% ácido acético á -20°C durante 1h;

MC3: 90% etanol, 7,5% clorofórmio e 2,5% ácido acético á -20°C durante 1h;

Solução de etanol: -20°C a 100% durante 4h;

Solução de etanol: 4°C a 100% durante 12h;

Solução de etanol: a 100% á Temperatura ambiente durante 2h⁵³.

Após desidratação, o material foi armazenado em formol a 10% e subsequentemente emblocado em parafina e processado em cortes de $3\mu\text{m}$ para serem corados com hematoxina-eosina (HE).

A mensuração do edema e da hemorragia alveolar foi realizada pela técnica do *point-counting*, utilizando um retículo contendo 100 pontos e cinquenta retas, segundo proposto por *Gundersen et al.*⁵⁴. Foram examinados dez campos microscópicos aleatórios e não-coincidentes ao aumento de 400X, totalizando 1.000 pontos por lâmina, cobrindo uma área de $62.500\mu\text{m}^2$. As áreas do eixo broncovascular e dos septos interlobulares foram evitadas durante as medições porque o interesse específico do estudo era analisar a periferia do parênquima, ou seja, a área respiratória do parênquima pulmonar.

Os valores foram expressos em porcentagem de pontos positivos do total de pontos em espaço alveolar, segundo a fórmula:

$$P_{\text{PONTOS}} = (P_{\text{ed}} \times 100) / P_{\text{AR}}$$

P_{PONTOS} = Porcentagem corrigida de pontos de edema e hemorragia

P_{ed} = Número de pontos que incidem sobre o edema e hemorragia

P_{AR} = Total de pontos que incidem sobre espaço aéreo.

Edema perivascular

A quantificação do edema perivascular das artérias de grande e médio calibre pré-acinares foi realizada através de um analisador de imagens acoplado a um microscópio óptico. O sistema consistiu de uma câmera fotográfica (JVC TK C1380) acoplada a um microscópio Leica, a partir do qual as imagens foram visualizadas no monitor e capturadas. As imagens foram processadas pelo *software* Image Pro-Plus através de um sistema digital inserido no computador. A medida das áreas de edema perivascular, em micrometros quadrados, foi realizada através do reconhecimento dos respectivos perímetros, sendo os resultados expressos em percentual de aumento de área e tendo como referencial a área da membrana basal das respectivas artérias^{55,56}.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis foram analisadas segundo sua distribuição, através do teste de normalidade de Shapiro Wilk. A homogeneidade das variâncias entre os grupos foi avaliada pelo teste de Levene.

Um conjunto de hipóteses foi agrupado e testado no presente estudo:

H_1^1 : Diferença entre as médias das variáveis hemodinâmicas;

H_1^2 : Diferença entre as médias das variáveis de trocas gasosas;

H_1^3 : Diferença entre as médias da relação P_u/P_s ;

H_1^4 : Diferença entre as médias das variáveis morfométricas;

H_1^5 : Associação entre SHP (variável determinante) e as variáveis hemodinâmicas;

H_1^6 : Associação entre SHP e as variáveis de trocas gasosas;

H_1^7 : Análise de covariância entre o IC e a SHP;

H_1^8 : Associação entre SHP e as variáveis morfométricas;

H_1^9 : Associação entre o edema alveolar e as variáveis de trocas gasosas.

H_1^1 : Nas variáveis hemodinâmicas, foi testada a hipótese que os grupos de SHP apresentaram aumento nos valores da FC, da PAP, da PVC e da PCP e redução nos valores do IS, do IC e da PAM ao longo do estudo. Para essa análise foi utilizado ajustes de modelos lineares mistos com estrutura de variâncias e covariâncias ⁵⁷. A estrutura da matriz de covariância foi analisada pelo método da máxima verossimilhança restrita. Dentre todas as estruturas testadas, foi escolhida a que melhor se adaptou ao modelo, ou seja, a estrutura com os menores valores segundo o critério de informação -2 Restricted Log Likelihood ⁵⁸. Comparações múltiplas pelo método de Bonferroni foram realizadas para análise das diferenças

intergrupos. A utilização desse modelo permitiu avaliar o efeito da intensidade de SHP sobre as variáveis estudadas, o comportamento dessas variáveis ao longo do tempo e a presença de eventual interação entre a intensidade de SHP e o tempo.

H_1^2 : Nas variáveis de trocas gasosas, foi testada a hipótese que os grupos de SHP apresentaram aumento nos valores da $PaCO_2$ e da Q_s/Q_t e redução nos valores do pH, da relação PaO_2/FiO_2 e do HCO_3^- ao longo do estudo. Para essa análise também foi utilizado ajustes de modelos lineares mistos com estrutura de variâncias e covariâncias.

H_1^3 : Na relação P_u/P_s , foi testada a hipótese que os grupos de SHP apresentaram aumento nos valores da relação P_u/P_s . Para essa análise foi utilizado ANOVA a um fator e comparações múltiplas pelo teste de Bonferroni.

H_1^4 : Nas variáveis morfométricas, foi testada a hipótese que os grupos com maior SHP apresentaram aumento nos valores dessas variáveis. Para análise do edema alveolar e perivascular, foi utilizado ANOVA a um fator e comparações múltiplas pelo teste de Bonferroni. Na avaliação da hemorragia alveolar, foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

H_1^5 H_1^6 : A hipótese de que a SHP promoveu disfunção cardiopulmonar foi avaliada através do teste de associação entre a variável determinante (SHP) e as variáveis-resposta (hemodinâmicas e de trocas gasosas) ao longo do estudo. Para essa análise foi utilizado o modelo de regressão linear de efeitos mistos com intercepto e tendência aleatório⁵⁹. Com esse modelo foi possível avaliar o grau de associação e a magnitude dos efeitos da

variável determinante sobre as variáveis-resposta, além da influência do tempo.

H_1^7 : A hipótese de covariância entre o IC e a SHP teve como objetivo avaliar se o IC como covariável interferiu nos resultados do modelo entre a variável determinante (SHP) e as variáveis-resposta de medidas repetidas (hemodinâmicas e de trocas gasosas). Ou seja, foi avaliado se as variações do IC influenciaram os efeitos da SHP sobre as variáveis estudadas. Para essa análise, foi utilizado o modelo de regressão linear de efeitos mistos com intercepto e tendência aleatório.

H_1^8 : A hipótese de que a SHP promoveu dano estrutural no parênquima pulmonar dos suínos foi avaliada através do teste de associação entre a SHP e as variáveis morfométricas. Para essa análise foi utilizado o cálculo do coeficiente de correlação de *Pearson*⁶⁰.

H_1^9 : A hipótese que o edema alveolar (dano estrutural) contribuiu para piora das trocas gasosas foi avaliada pelo teste de associação entre o edema alveolar e as seguintes variáveis de trocas gasosas (relação PaO_2/FiO_2 , Q_s/Q_t e $PaCO_2$). Para essa análise foi utilizado o cálculo do coeficiente de correlação de *Pearson*.

Os cálculos foram realizados com o pacote estatístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 13.0 para Windows. Todos os dados são apresentados como média (\bar{x}) \pm Erro padrão (EP), sendo adotado um valor arbitrário de $\alpha = 0,05$.

3.8 LOCAL DOS EXPERIMENTOS E COMISSÃO DE ÉTICA

Os experimentos foram realizados no laboratório de Fisiologia Respiratória Experimental da Universidade de Brasília, após aprovação do Comitê de Ética no Uso Animal (CEUA) situado no Instituto de Ciências Biológicas da UnB.

Os estudos histológicos e morfométricos foram realizados pelo Dr. Edwin Roger Parra no Departamento de patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

O projeto foi realizado sem financiamento por empresas de fomento, sendo integralmente custeado pelo autor.

4 RESULTADOS

4.1 HEMODINÂMICA

Para análise das variáveis hemodinâmicas testamos a 1ª hipótese.

Nas variáveis de medidas repetidas avaliamos a influência da intensidade da SHP sobre essas variáveis e seu comportamento ao longo do tempo. Avaliamos também a ocorrência de interação entre a intensidade de SHP e o tempo.

A PAM não variou de forma significativa ao longo do estudo ($p=0,27$) apesar da elevada SHP nos grupos LII e LIII, indicando que mesmo com uma oclusão vascular pulmonar de 82% não houve baixo fluxo e/ ou hipotensão severa. No grupo LIII a PAM foi significativamente menor do que no grupo LI ($p= 0,03$) e não houve interação significativa entre a intensidade da SHP e o tempo ($p=0,09$), Gráfico 1.

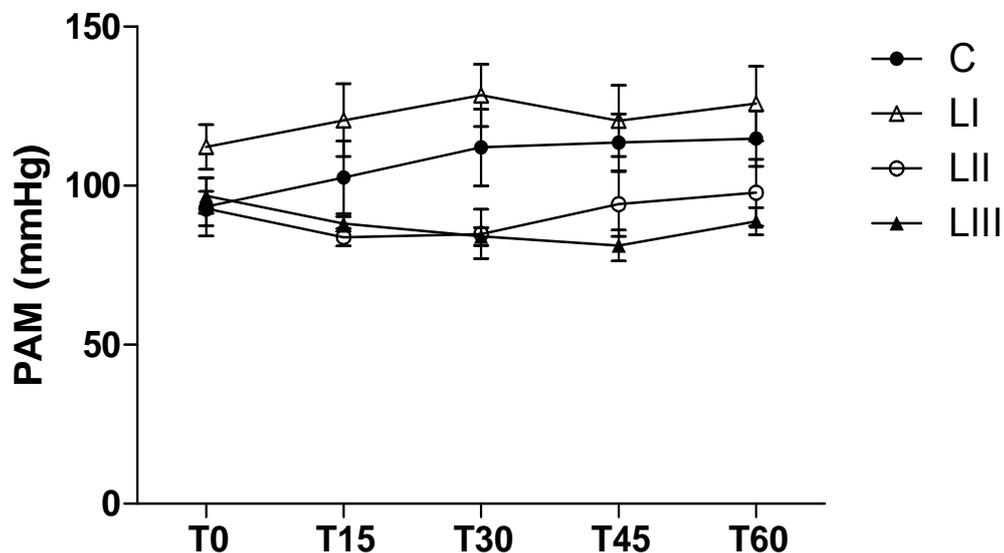


Gráfico 1. Pressão arterial média ao longo dos 60 minutos de SHP nos quatro grupos do estudo com dados expressos em $\bar{x} \pm EP$. PAM em LIII < LI ($p=0,03$)

A PVC apresentou significativa elevação ao longo do estudo no grupo LIII ($p=0,01$). Entretanto, as comparações intergrupos não revelaram diferenças significativas ($p=0,07$). Também não houve Interação significativa entre a intensidade da SHP e o tempo ($p=0,06$), Gráfico 2.

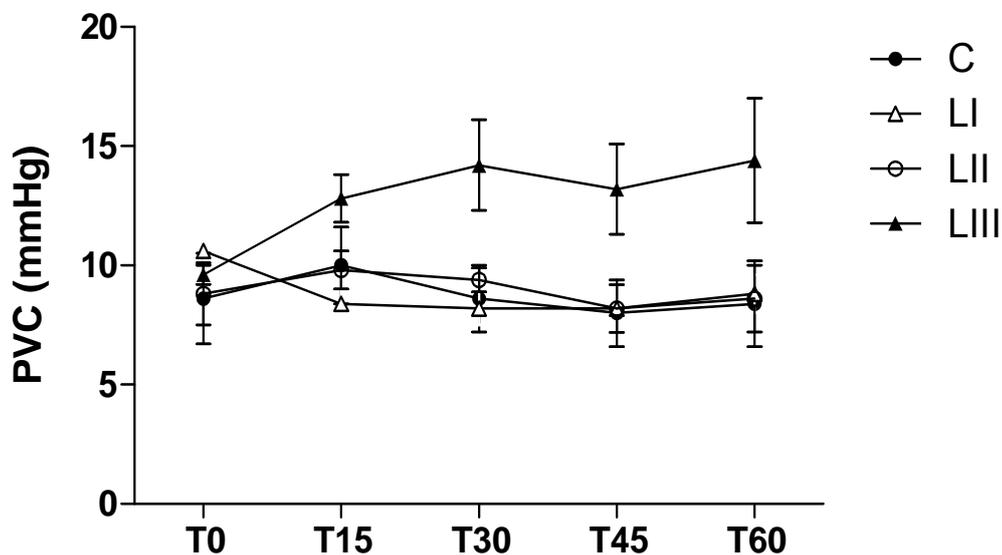


Gráfico 2. Pressão venosa central ao longo dos 60 minutos de SHP nos quatro grupos do estudo com dados expressos em $\bar{x} \pm EP$. Não houve diferenças significativas nas comparações intergrupos ($p=0,07$)

A PAP apresentou significativa elevação ao longo do estudo nos grupos LII e LIII ($p<0,0001$). Nas comparações intergrupos, a PAP em LIII (SHP estimada de 455%) foi maior que em C e LI com p-valor de 0,001 e 0,02 respectivamente. Houve interação significativa entre a intensidade da SHP e o tempo ($p<0,0001$), indicando que os efeitos da SHP sobre a PAP foram modificados pelo tempo, Gráfico 3.

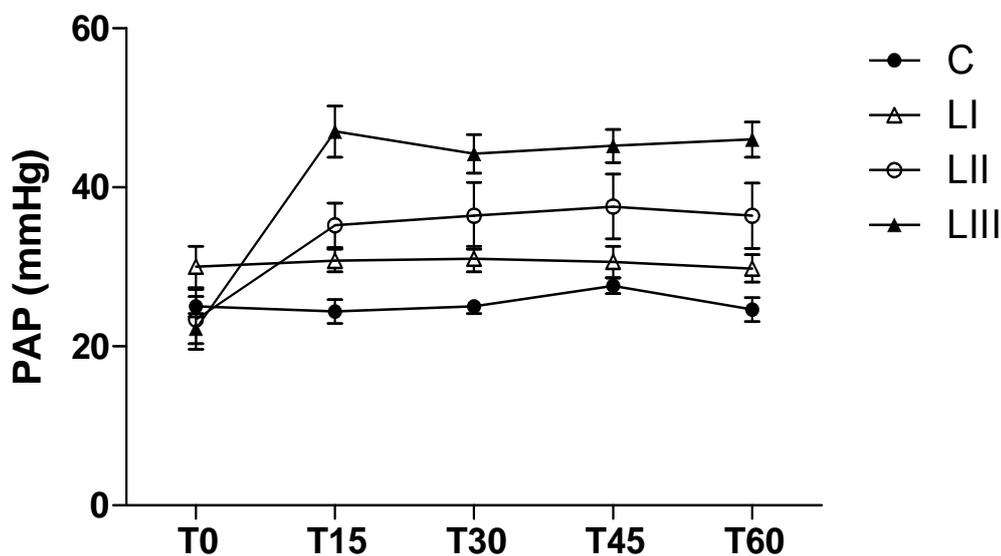


Gráfico 3. Pressão arterial pulmonar média ao longo dos 60 minutos de SHP nos quatro grupos do estudo com dados expressos em $\bar{x} \pm EP$. PAP em LIII > C ($p=0,001$) e LIII > LI ($p=0,02$)

A PCP, de forma similar à PAP, apresentou significativa elevação ao longo do estudo nos grupos LII e LIII ($p<0,0001$), sendo que no grupo LIII foi significativamente maior que nos grupos C e LI, com p-valor de 0,002 em ambas as comparações. Houve interação significativa entre a intensidade da SHP e o tempo ($p<0,0001$), ou seja, os efeitos da SHP sobre a PCP foram modificados pelo tempo, Gráfico 4.

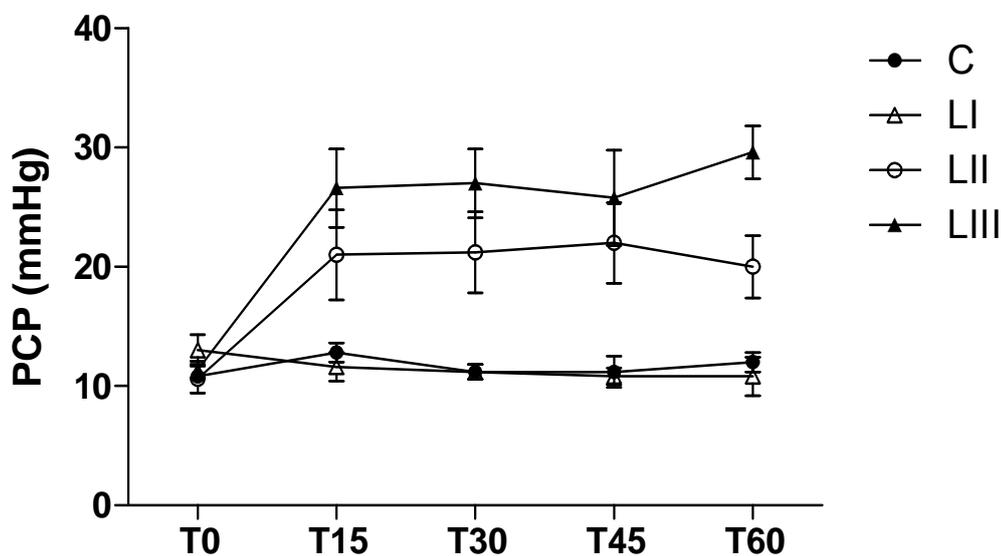


Gráfico 4. Pressão capilar pulmonar ao longo dos 60 minutos de SHP nos quatro grupos do estudo com dados expressos em $\bar{x} \pm EP$. PCP em LIII > C e LIII > LI ($p=0,002$) em ambas as comparações

O IS apresentou significativa redução ao longo do estudo nos quatro grupos ($p=0,001$). O IS no grupo LIII foi significativamente menor do que nos grupos C e LI, com p-valor de 0,01 e 0,005, respectivamente. Não houve Interação significativa entre a intensidade da SHP e o tempo ($p=0,07$), Gráfico 5.

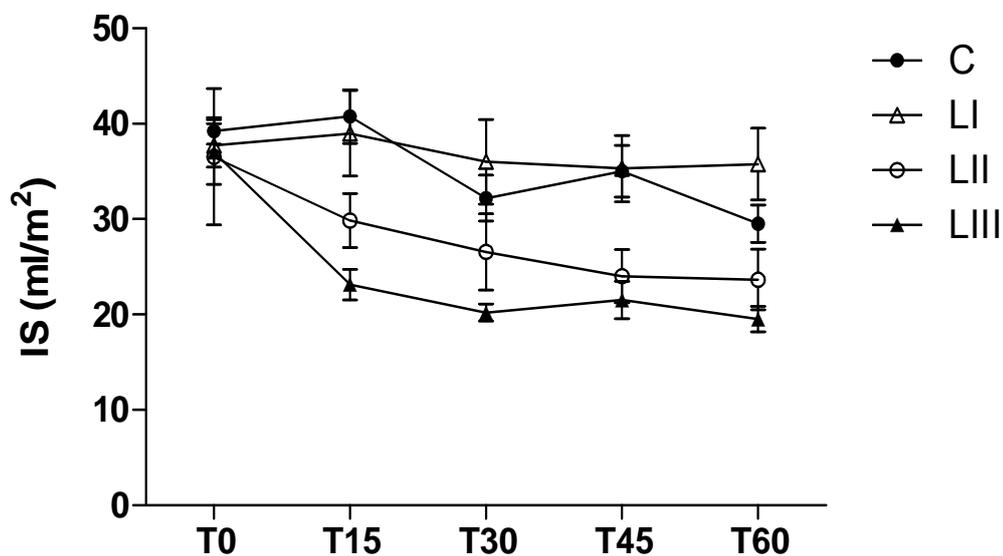


Gráfico 5. Índice sistólico ao longo dos 60 minutos de SHP nos quatro grupos do estudo com dados expressos em $\bar{X} \pm EP$. IS em LIII < C ($p=0,01$) e LIII < LI ($p=0,005$)

A FC apresentou significativa elevação nos grupos LII e LIII ($p=0,04$) e estabilidade nos grupos C e LI ao longo dos 60 minutos do estudo. No grupo LIII foi significativamente maior que nos grupos C e LI com p-valor de 0,01 em ambas as comparações. Houve interação significativa entre a intensidade da SHP e o tempo ($p=0,02$), Gráfico 6.

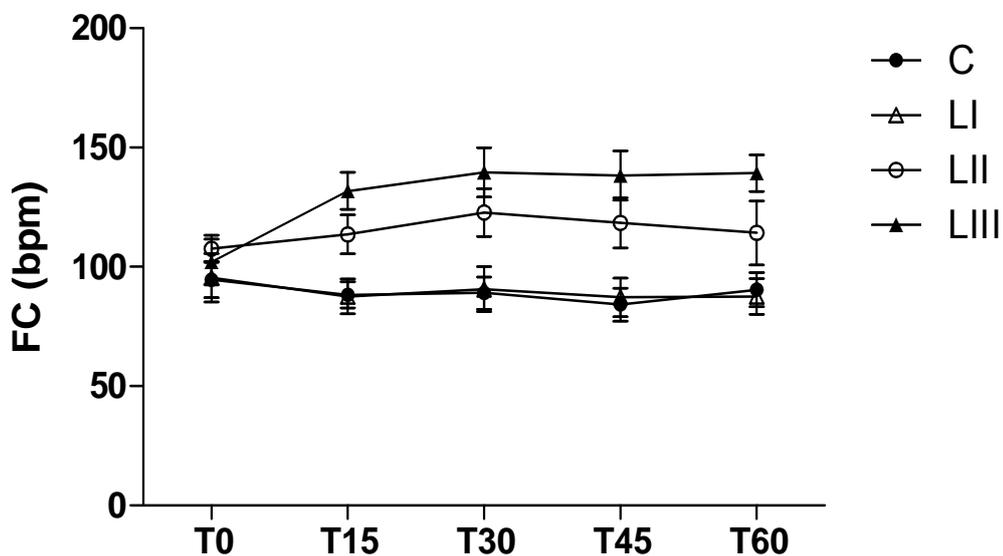


Gráfico 6. Frequência cardíaca ao longo dos 60 minutos de SHP nos quatro grupos do estudo com dados expressos em $\bar{x} \pm EP$. FC em LIII > C e LIII > LI ($p=0,01$) em ambas as comparações

O IC apresentou redução significativa e similar nos quatro grupos do estudo ao longo do tempo ($p=0,005$). Apesar da grande oclusão vascular pulmonar nos grupos LII e LIII, não houve diferenças significativas no IC nas comparações intergrupos ($p=0,94$) tampouco houve Interação significativa ($p=0,6$), Gráfico 7.

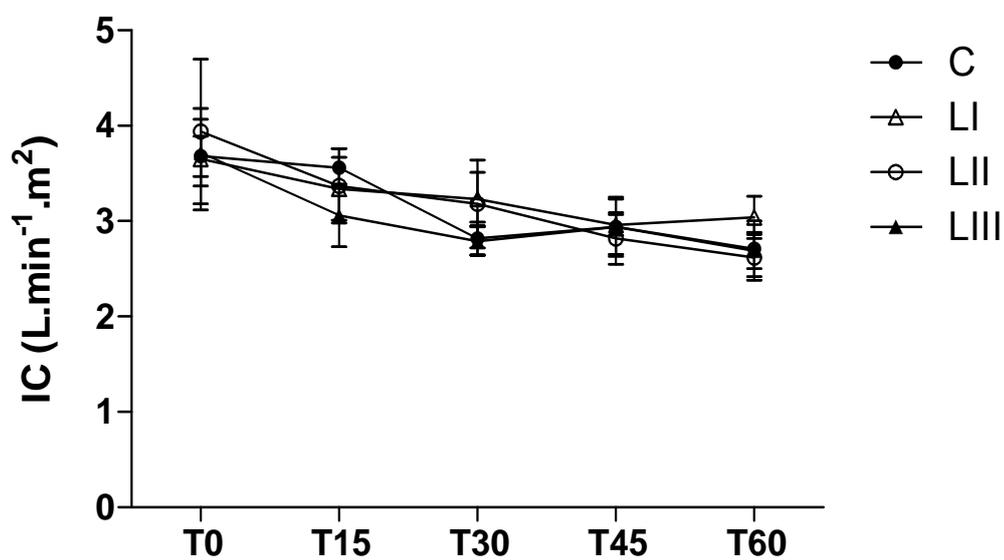


Gráfico 7. Índice cardíaco ao longo dos 60 minutos de SHP nos quatro grupos do estudo com dados expressos em $\bar{x} \pm EP$. Não houve diferenças significativas nas comparações intergrupos ($p=0,94$)

4.2 TROCAS GASOSAS

Para análise das variáveis das trocas gasosas avaliamos a 2ª hipótese testando a influência da intensidade de SHP nas variáveis estudadas, o comportamento dessas variáveis ao longo do estudo e a ocorrência de interação entre a intensidade de SHP e o tempo.

No grupo LIII, a relação PaO_2/FiO_2 apresentou significativa redução ao longo do estudo ($p=0,001$). No grupo LII (SHP de 316%) a relação PaO_2/FiO_2 apresentou importante redução após as ligaduras vasculares. Entretanto, a partir de T15, houve recuperação até o final do estudo. No grupo LIII (SHP de 455%) também houve significativa redução após as ligaduras vasculares, mas sem a tendência de recuperação observada no grupo LII. Já nos grupos C e LI a relação PaO_2/FiO_2 foi estável durante todo o estudo. A análise intergrupos revelou que a relação PaO_2/FiO_2 no grupo LIII foi significativamente menor que os grupos C e LI (p -valor de 0,007 e 0,004 respectivamente) e houve interação significativa ($p=0,004$), ou seja, os efeitos da SPH na relação PaO_2/FiO_2 foram modificados pelo tempo, Gráfico 8.

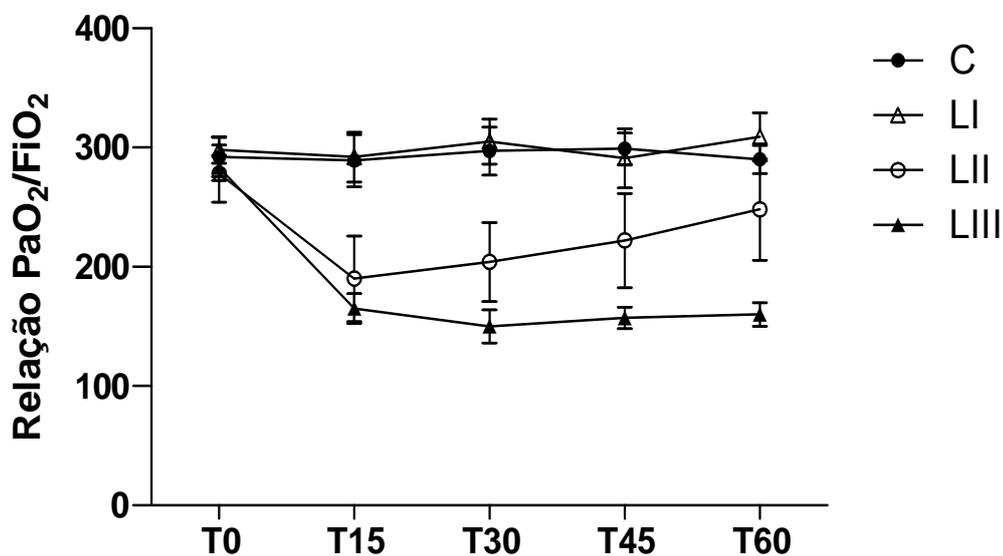


Gráfico 8. Relação PaO_2/FiO_2 ao longo dos 60 minutos de SHP nos quatro grupos do estudo com dados expressos em $\bar{x} \pm EP$.
Relação PaO_2/FiO_2 em LIII < C ($p=0,007$) e LIII < LI ($p=0,004$)

A $PaCO_2$ apresentou significativa elevação ao longo do estudo nos grupos LI, LII e LIII ($p<0,0001$). As comparações intergrupos revelaram que a $PaCO_2$ no grupo LIII foi maior que nos grupos C ($p<0,0001$) e LI ($p=0,002$) e no grupo LII foi maior que no grupo C ($p=0,001$). Houve interação significativa entre a intensidade de SHP e o tempo ($p<0,0001$), Gráfico 9.

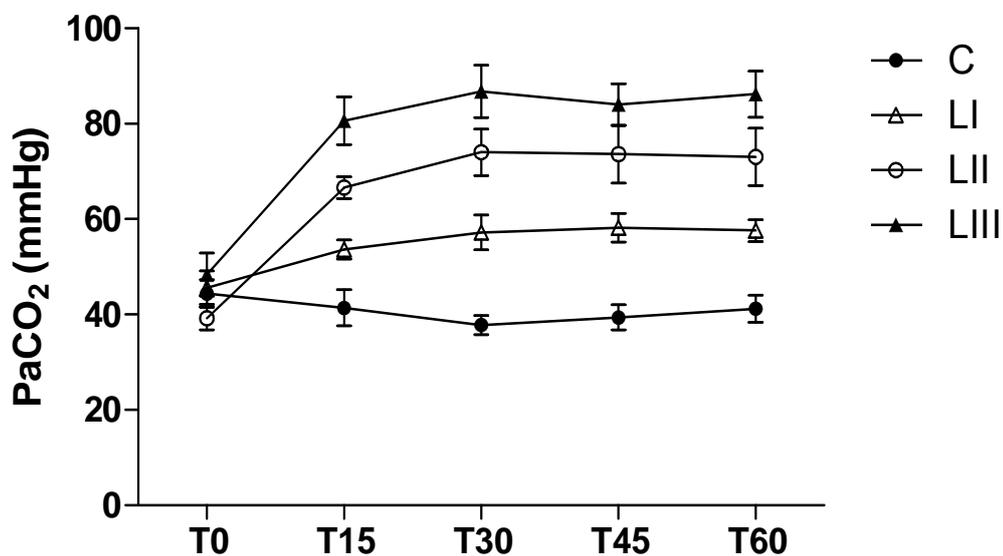


Gráfico 9. Pressão parcial de dióxido de carbono arterial ao longo dos 60 minutos de SHP nos quatro grupos do estudo com dados expressos em $\bar{x} \pm EP$. PaCO₂ em LIII > C ($p < 0,0001$), LIII > LI ($p = 0,002$) e LII > C ($p = 0,001$)

O pH apresentou significativa redução ao longo do estudo nos grupos LI, LII e LIII ($p < 0,0001$). As comparações intergrupos revelaram que o pH no grupo LIII foi menor que nos grupos C ($p < 0,0001$) e LI ($p = 0,01$) e nos grupos LII e LI foi menor que no grupo C, apresentando $p < 0,0001$ e $p = 0,03$ respectivamente. Houve interação significativa entre a intensidade de SHP e o tempo ($p < 0,0001$), Gráfico 10.

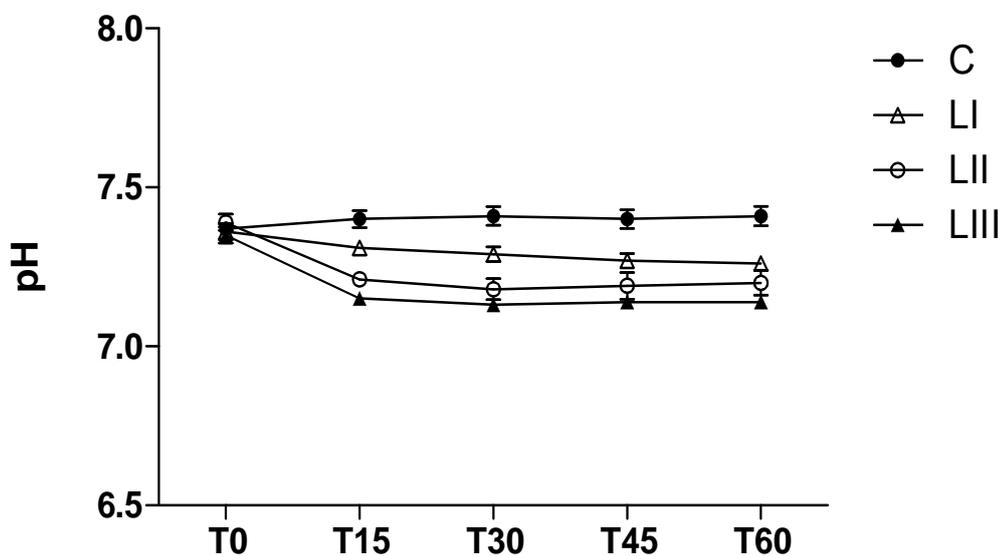


Gráfico 10. Potencial de Hidrogênio arterial ao longo dos 60 minutos de SHP nos quatro grupos do estudo com dados expressos em $\bar{x} \pm EP$. pH em LIII < C ($p < 0,0001$), LIII < LI ($p = 0,01$), LII < C ($p < 0,0001$) e LI < C ($p = 0,03$)

O HCO_3^- não variou de forma significativa ao longo do estudo ($p = 0,08$). Nas comparações intergrupos, o HCO_3^- não apresentou diferenças significativas ($p = 0,63$), indicando que apesar da elevada SHP nos grupos LII e LIII não houve má perfusão dos tecidos periféricos, Gráfico 11.

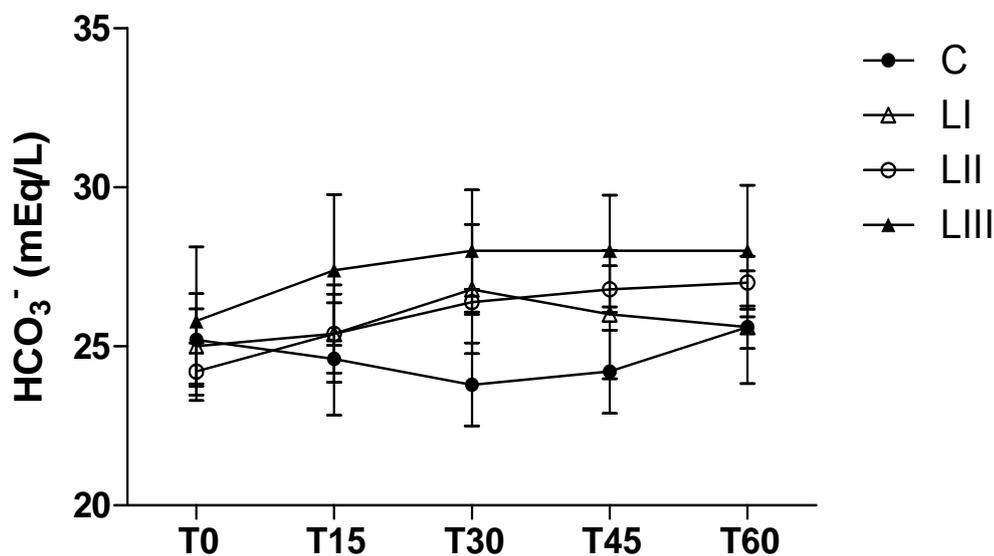


Gráfico 11. Bicarbonato arterial ao longo dos 60 minutos de SHP nos quatro grupos do estudo com dados expressos em $\bar{x} \pm EP$. Não houve diferenças significativas nas comparações intergrupos ($p=0,63$)

A Q_s/Q_t apresentou significativa elevação no grupo LIII ao longo do estudo ($p=0,03$). Na análise intergrupos, a Q_s/Q_t em LIII foi significativamente maior que nos grupos C ($p=0,01$) e LI ($p=0,006$). Não houve interação significativa entre a SHP e o tempo ($p=0,19$). De forma similar a relação PaO_2/FiO_2 , a Q_s/Q_t no grupo LII apresentou tendência de recuperação ao longo do tempo de sobrecarga, Gráfico 12.

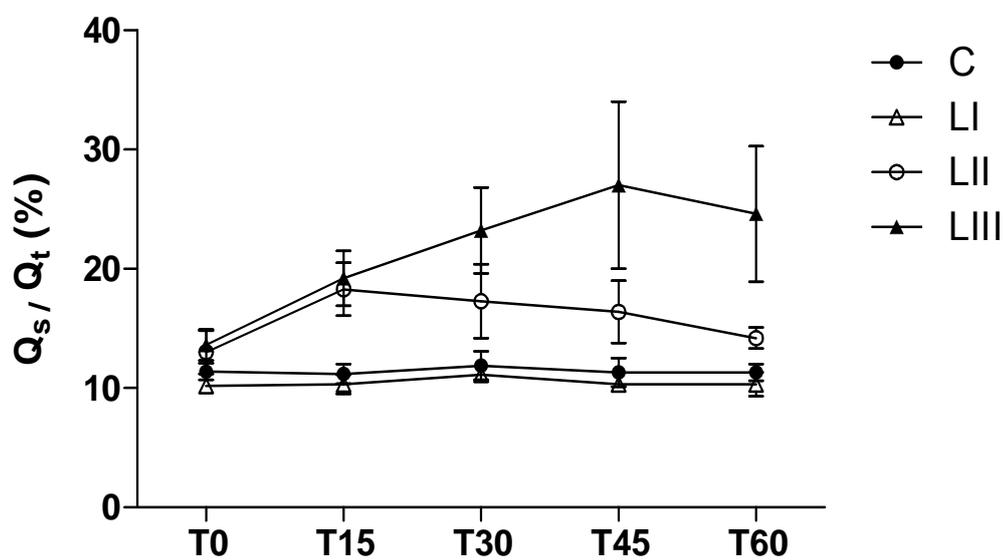


Gráfico 12. Fração de shunt ao longo dos 60 minutos de SHP nos quatro grupos do estudo com dados expressos em $\bar{x} \pm EP$.
 Q_s/Q_t em LIII > C ($p=0,01$) e LIII > LI ($p=0,006$)

Tabela 3 – Demais variáveis de trocas gasosas nos quatro grupos, ao longo dos 60 minutos de SHP, nos cinco tempos do estudo com valores expressos em $\bar{X} \pm EP$

Variável	Grupo	T0	T15	T30	T45	T60	P ⁽⁸⁾
SaO₂ ⁽¹⁾ (%)	C	100 ± 0,0	100 ± 0,0	100 ± 0,0	100 ± 0,0	100 ± 0,0	G=0,10 ⁽⁵⁾
	LI	100 ± 0,0	100 ± 0,0	100 ± 0,0	100 ± 0,0	100 ± 0,0	T<0,001 ⁽⁶⁾
	LII	99 ± 0,2	98 ± 0,9	98 ± 0,5	98 ± 1,1	98 ± 1,6	I=0,001 ⁽⁷⁾
	LIII	100 ± 0,0	98 ± 0,2	98 ± 0,2	98 ± 0,2	98 ± 0,2	
SvO₂ ⁽²⁾ (%)	C	57,6 ± 3,9	56,0 ± 2,6	59,2 ± 3,9	56,8 ± 4,3	55,8 ± 4,0	G=0,17 ⁽⁵⁾
	LI	52,8 ± 3,4	53,4 ± 4,2	61,0 ± 5,2	55,2 ± 4,3	57,0 ± 5,0	T=0,47 ⁽⁶⁾
	LII	58,4 ± 3,7	64,8 ± 5,0	62,8 ± 8,4	63,2 ± 6,9	63,6 ± 7,3	I=0,84 ⁽⁷⁾
	LIII	64,6 ± 3,3	66,0 ± 3,7	69,6 ± 5,8	72,0 ± 7,3	70,6 ± 6,6	
PvO₂ ⁽³⁾ (mmHg)	C	35,2 ± 2,3	32,2 ± 1,8	33,0 ± 2,3	31,6 ± 2,0	31,6 ± 1,8	G=0,005 ^{(5)*}
	LI	32,0 ± 1,6	35,8 ± 2,5	34,8 ± 6,9	35,2 ± 2,2	36,2 ± 3,3	T=0,02 ⁽⁶⁾
	LII	34,2 ± 2,5	43,2 ± 3,2	43,8 ± 3,9	44,2 ± 2,7	44,4 ± 3,0	I=0,17 ⁽⁷⁾
	LIII	37,6 ± 1,7	47,0 ± 2,8	53,2 ± 7,0	58,0 ± 9,6	54,2 ± 6,3	
PvCO₂ ⁽⁴⁾ (mmHg)	C	56,0 ± 5,6	53,6 ± 4,3	51,8 ± 4,6	50,4 ± 2,9	52,6 ± 3,3	G<0,001 ^{(5)**}
	LI	55,8 ± 2,6	62,2 ± 10,0	68,2 ± 4,4	68,4 ± 4,3	66,0 ± 3,5	T<0,001 ⁽⁶⁾
	LII	57,0 ± 3,6	74,6 ± 5,4	75,8 ± 4,6	86,4 ± 8,3	86,6 ± 7,3	I=0,001 ⁽⁷⁾
	LIII	56,2 ± 3,6	90,0 ± 4,1	92,2 ± 4,0	97,0 ± 4,3	97,0 ± 2,8	

(1) SaO₂: Saturação da hemoglobina.

(2) SvO₂: Saturação da hemoglobina do sangue venoso misto.

(3) PvO₂: Pressão parcial de oxigênio do sangue venoso misto.

(4) PvCO₂: Pressão parcial de dióxido de carbono do sangue venoso misto.

(5) G: Fator grupo (Resultado das comparações intergrupos).

(5)* PvO₂: LIII>C e LIII>LI.

(5)**PvCO₂: LIII>C, LIII>LI e LII>C.

(6) T: Fator tempo (Modificação nos valores da variável ao longo do tempo).

(7) I: interação entre os fatores grupo e tempo.

(8) p: p-valor.

Tabela 4 – Índice de oferta tecidual de O₂, Índice de consumo tecidual de O₂ e Taxa de extração tecidual de O₂ nos quatro grupos, ao longo dos 60 minutos de SHP nos cinco tempos do estudo (T0, T15, T30, T45 e T60) com valores expressos em $\bar{X} \pm EP$

Variável	Grupo	T0	T15	T30	T45	T60	p ⁽⁷⁾
IDO₂ ⁽¹⁾ (ml.min. ⁻¹ .m ²)	C	532 ± 22,0	510 ± 22,6	405 ± 20,0	420 ± 37,4	387 ± 35,3	G=0,89 ⁽⁴⁾
	LI	527 ± 92,2	471 ± 49,3	462 ± 50,4	418 ± 19,5	434 ± 42,0	T=0,006 ⁽⁵⁾
	LII	538 ± 95,3	453 ± 58,4	431 ± 65,9	383 ± 41,9	357 ± 36,4	I=0,57 ⁽⁶⁾
	LIII	537 ± 64,8	424 ± 54,5	383 ± 31,7	406 ± 49,0	371 ± 33,3	
IVO₂ ⁽²⁾ (ml.min. ⁻¹ .m ²)	C	238 ± 22,0	239 ± 19,8	177 ± 18,4	191 ± 13,2	181 ± 22,0	G=0,02 ^{(4)*}
	LI	259 ± 55,9	229 ± 26,5	189 ± 23,4	200 ± 11,6	200 ± 26,7	T<0,001 ⁽⁵⁾
	LII	234 ± 42,7	161 ± 24,3	150 ± 25,7	137 ± 16,8	129 ± 8,1	I=0,49 ⁽⁶⁾
	LIII	204 ± 26,1	139 ± 10,1	112 ± 19,7	108 ± 22,9	108 ± 24,0	
TEO₂ ⁽³⁾ (%)	C	44,6 ± 3,4	46,2 ± 2,6	43,2 ± 3,8	46,2 ± 3,8	46,4 ± 3,7	G=0,08 ⁽⁴⁾
	LI	49,8 ± 3,1	48,6 ± 4,2	41,6 ± 4,9	47,8 ± 3,6	45,4 ± 4,7	T=0,19 ⁽⁵⁾
	LII	44,4 ± 3,6	35,6 ± 4,2	38,0 ± 8,1	37,0 ± 6,4	38,0 ± 5,9	I=0,72 ⁽⁶⁾
	LIII	38,0 ± 3,0	33,8 ± 3,7	29,8 ± 5,5	28,0 ± 7,1	29,2 ± 6,7	

⁽¹⁾ IDO₂: Índice de oferta de oxigênio.

⁽²⁾ IVO₂: Índice de consumo de oxigênio.

⁽³⁾ TEO₂: Taxa de extração de oxigênio.

⁽⁴⁾ G: Fator grupo (Resultado das comparações intergrupos).

^{(4)*} IVO₂:LIII<LI.

⁽⁵⁾ T: Fator tempo (Modificação nos valores da variável ao longo do tempo).

⁽⁶⁾ I: interação entre os fatores grupo e tempo.

⁽⁷⁾ p: p-valor.

4.3 ESTRUTURAIS

Relação peso úmido / peso seco

Para o estudo da relação P_u / P_s , testamos a terceira hipótese.

A relação P_u / P_s foi significativamente maior nos grupos LIII e LII em comparação com o grupo controle ($p=0,007$ e $0,04$ respectivamente), Gráfico 13.

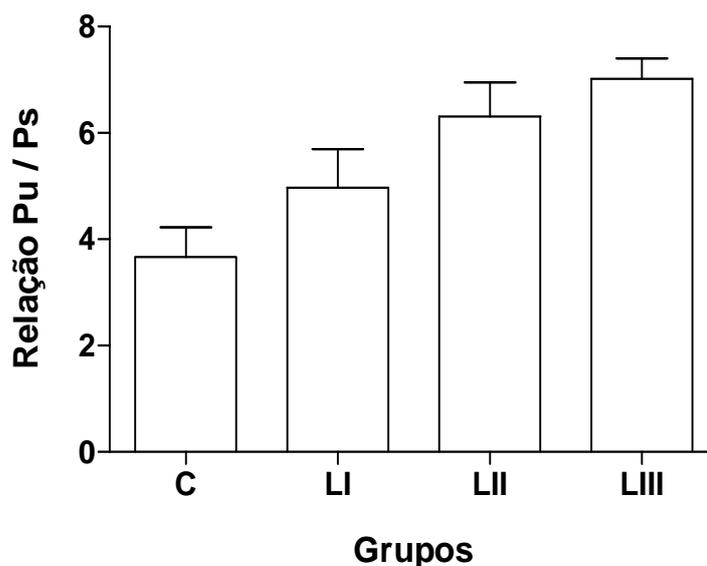


Gráfico 13. Relação P_u / P_s nos quatro grupos do estudo. Barras representam as médias e as barras de erro EP. Relação P_u / P_s em LIII > C ($p=0,007$) e LII > C ($p=0,04$)

Morfometria

Para o estudo das variáveis morfométricas testamos a quarta hipótese.

O percentual de edema alveolar foi maior nos grupos de maior SHP e apresentou diferenças significativas em todas as comparações intergrupos, Gráfico 14.

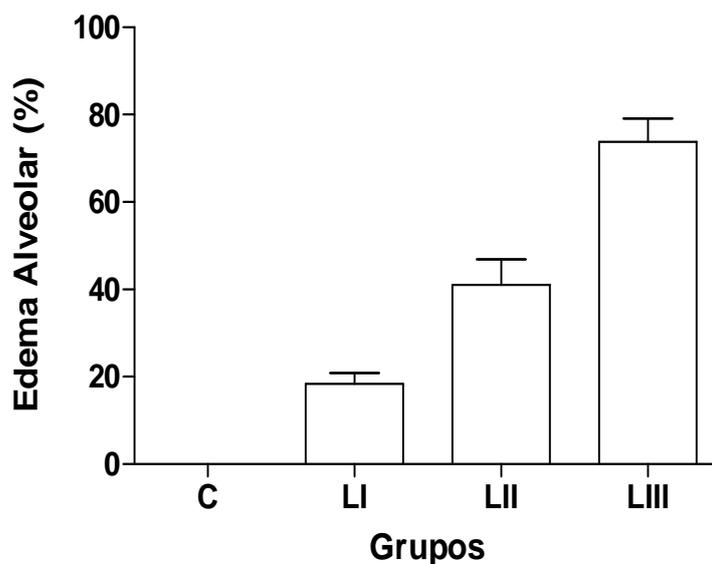


Gráfico 14. Edema alveolar nos quatro grupos do estudo, expresso em percentual de área. Barras representam as médias e as barras de erro EP. Edema alveolar em LIII > C ($p < 0,0001$), LIII > LI ($p < 0,0001$), LIII > LII ($p < 0,0001$), LII > C ($p < 0,0001$), LII > LI ($p = 0,008$) e LI > C ($p = 0,038$)

O percentual de edema perivascular também foi maior nos grupos de maior SHP e apresentou diferenças significativas em todas as comparações intergrupos, exceto entre os grupos LI e C ($p=0,13$), Gráfico 15.

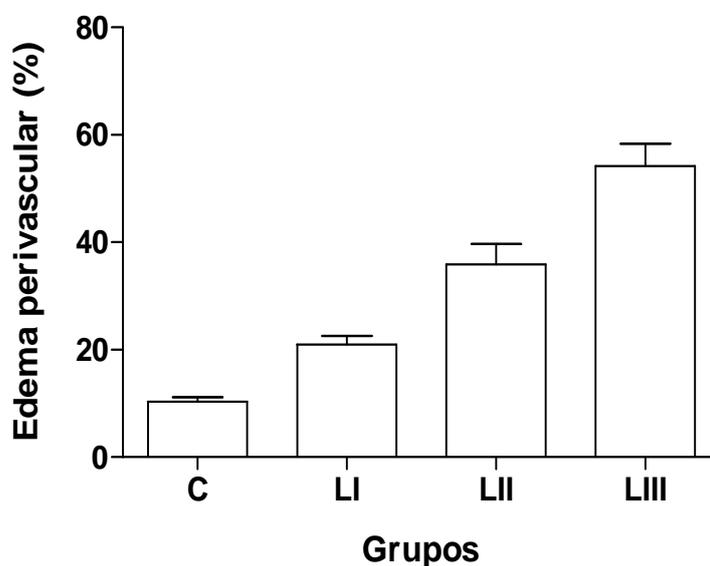


Gráfico 15. Edema perivascular nos quatro grupos, expresso em percentual de área. Barras representam as médias e as barras de erro EP. Edema perivascular em LIII > C ($p<0,0001$), LIII > LI ($p<0,0001$) LIII > LII ($p=0,003$), LII > C($p<0,0001$) e LII > LI ($p=0,01$)

Houve um maior percentual de hemorragia alveolar no grupo LIII em relação aos demais grupos, mas essa diferença não logrou significância estatística, ($p=0,06$), Gráfico 16.

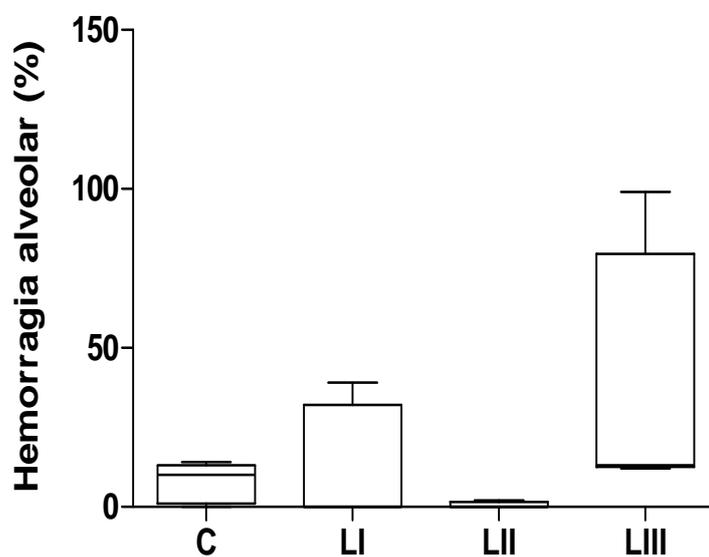
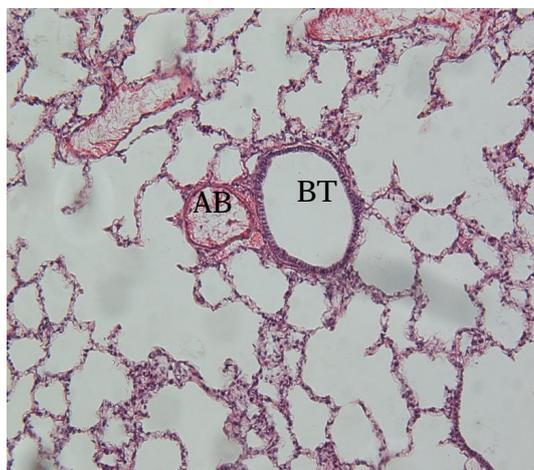
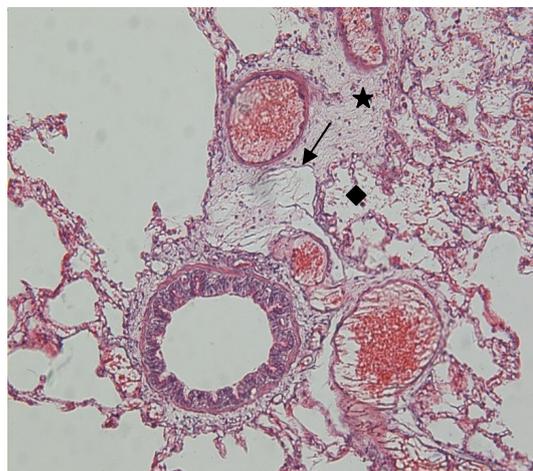


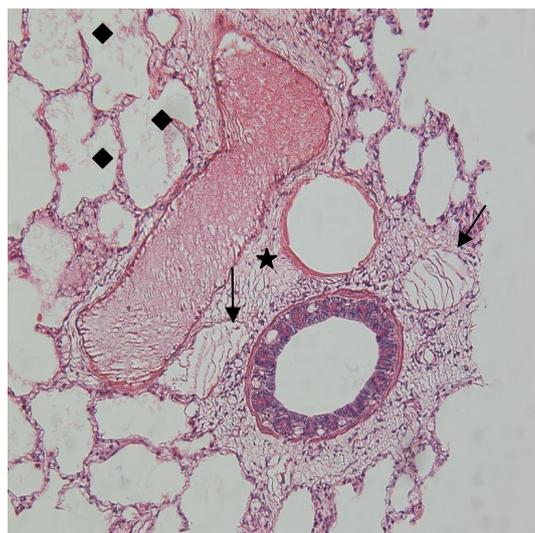
Gráfico 16. Hemorragia alveolar nos grupos, expresso em percentual de área. Barras representam as médias e as barras de erro EP. Não houve diferenças nas comparações intergrupos ($p=0,06$)



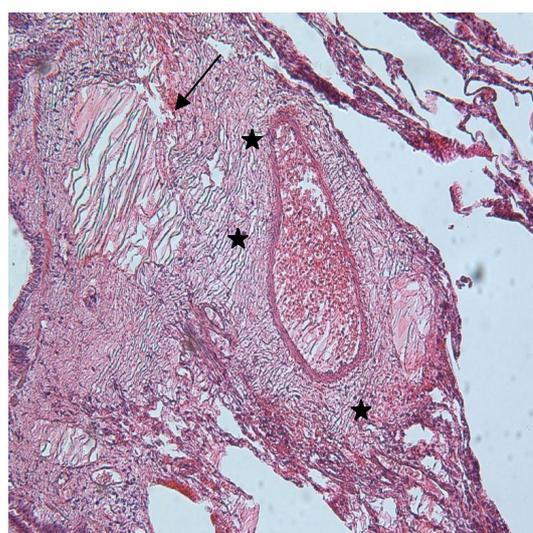
Grupo C



Grupo LI



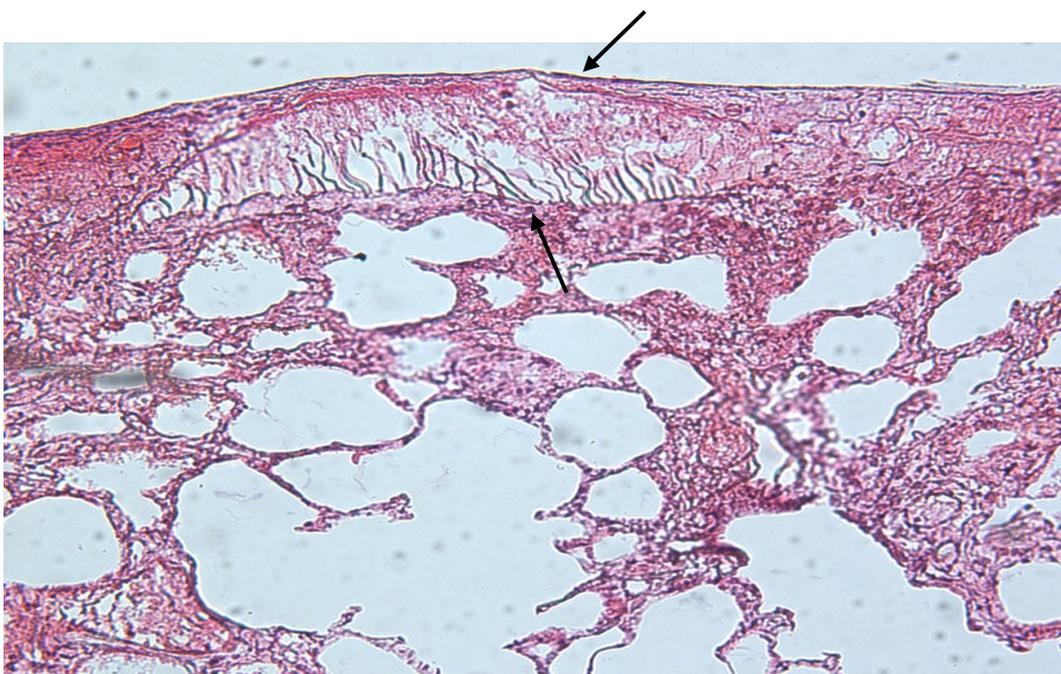
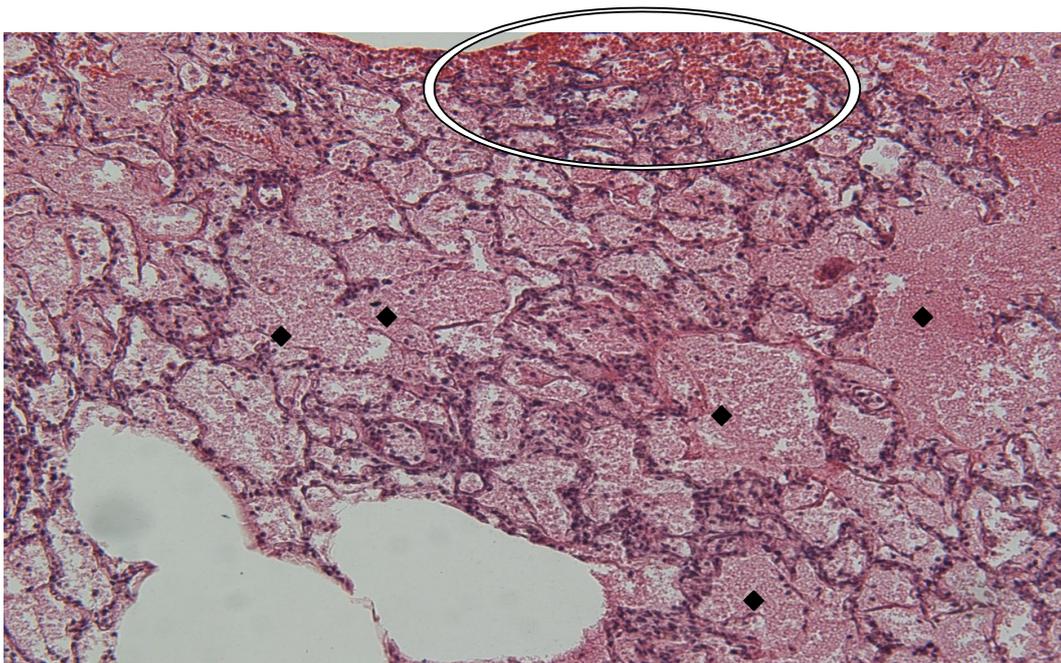
Grupo LII



Grupo LIII

(AB): Artéria do bronquíolo terminal
 (BT): Bronquíolo terminal
 (★): Edema perivascular
 (◆): Edema alveolar
 (→): Dilatação dos linfáticos

Figura 8. Fotomicrografias do parênquima pulmonar nos grupos C, LI, LII e LIII em HE com aumento de 200x. Foram observadas grandes áreas de edema perivascular no grupo LIII, edema alveolar no grupo LII e dilatações progressivas dos linfáticos nos grupos LI, LII e LIII



Círculo: Hemorragia alveolar
(◆): Edema alveolar
(→): Dilatação dos linfáticos subpleurais

Figura 9. Fotomicrografias do parênquima pulmonar no grupo LIII em HE com aumento de 200x onde se observa áreas de hemorragia alveolar, importante edema alveolar e grande dilatação dos linfáticos subpleurais

4.4 ANÁLISE DE ASSOCIAÇÃO

Nessa análise foi avaliado o grau de associação entre a SHP (variável determinante) com as variáveis hemodinâmicas, trocas gasosas e morfométricas (variáveis-resposta) bem como o grau de associação entre o edema alveolar e as variáveis de trocas gasosas. Avaliamos também se o índice cardíaco (como covariável) interferiu no modelo regressivo, tendo a SHP como variável determinante.

Covariância IC versus SHP

Nessa análise a sétima hipótese foi testada, a da existência de covariância entre o IC e a SHP.

O IC, como covariável, não influenciou de forma significativa os resultados determinados pela SHP com p-valor de 0,35.

SHP versus Variáveis hemodinâmicas

Nessa análise a quinta hipótese foi testada, a da existência de associação entre a SHP e as variáveis hemodinâmicas.

A SHP apresentou associação significativa e positiva com a PAP ($p=0,001$) e com a PCP ($p<0,0001$). Para cada aumento de uma unidade da SHP houve um aumento de 0,04 na média de ambas as variáveis.

SHP versus Variáveis de trocas gasosas

Nessa análise a sétima hipótese foi testada, a da existência de associação entre a SHP e as variáveis de trocas gasosas.

A análise revelou uma associação significativa e negativa entre a SHP e a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ($p < 0,0001$). Para cada aumento de uma unidade de SHP houve uma redução de 0,41 na média da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$.

A PaCO_2 apresentou associação significativa ($p < 0,0001$) e positiva com a SHP, sendo que para cada aumento de uma unidade de SHP houve um aumento de 0,06 na média da PaCO_2 .

A SHP também apresentou associação significativa e positiva com a Q_s/Q_t ($p = 0,001$). Para cada aumento de uma unidade de SHP houve um aumento de 0,02 na média na Q_s/Q_t .

SHP versus Variáveis morfométricas

Nessa análise a oitava hipótese foi testada, a da existência de associação entre a SHP e as variáveis morfométricas.

A análise revelou associação significativa e positiva entre a SHP e os percentuais de edema alveolar e perivascular, com elevados índices de correlação em ambas as análises, Gráficos 17 e 18.

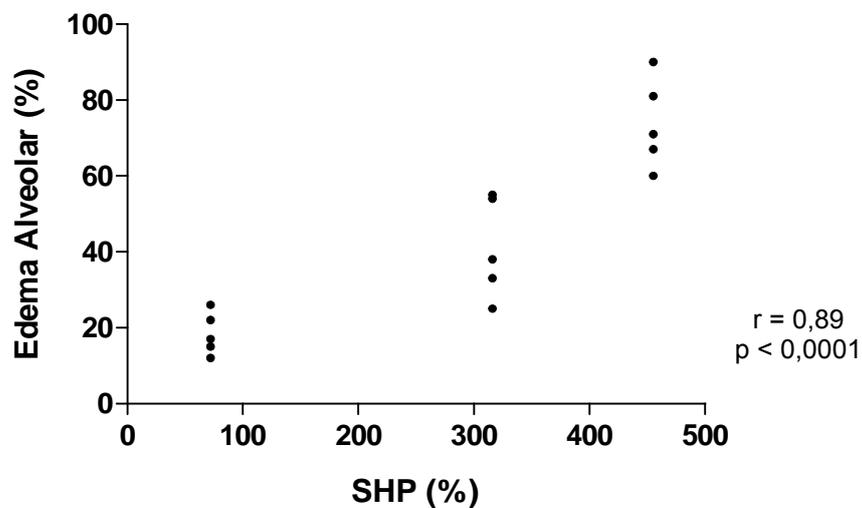


Gráfico 17. Associação entre a sobrecarga hemodinâmica pulmonar e o percentual de edema alveolar ao final do experimento

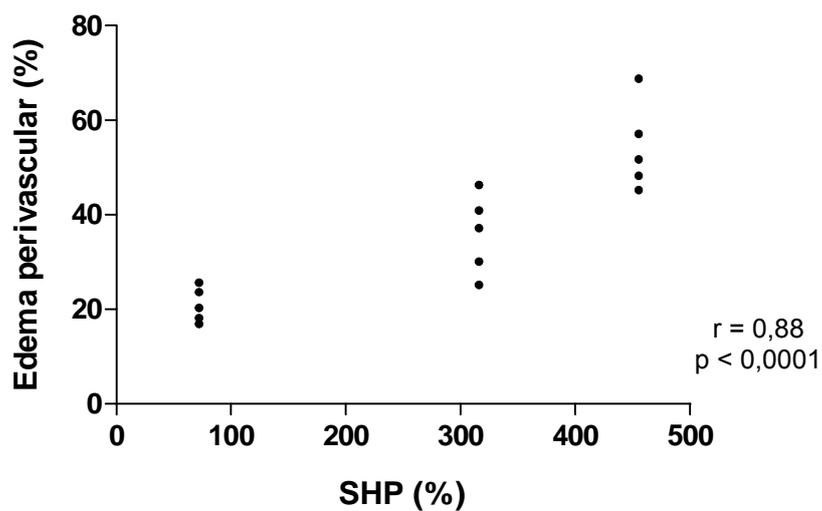


Gráfico 18. Associação entre a sobrecarga hemodinâmica pulmonar e o percentual de edema perivascular ao final do experimento

Edema alveolar versus Variáveis de trocas gasosas

Nessa análise a nona hipótese foi testada, a da existência de associação entre o edema alveolar e as variáveis de trocas gasosas.

A análise revelou associação significativa e negativa entre o edema alveolar e a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ($p=0,01$), Gráfico 19. Em contraste, associações positivas foram encontradas entre o edema alveolar e a PaCO_2 ($p=0,005$), Gráfico 20 e entre o edema alveolar e a Q_s/Q_t ($p=0,003$), Gráfico 21.

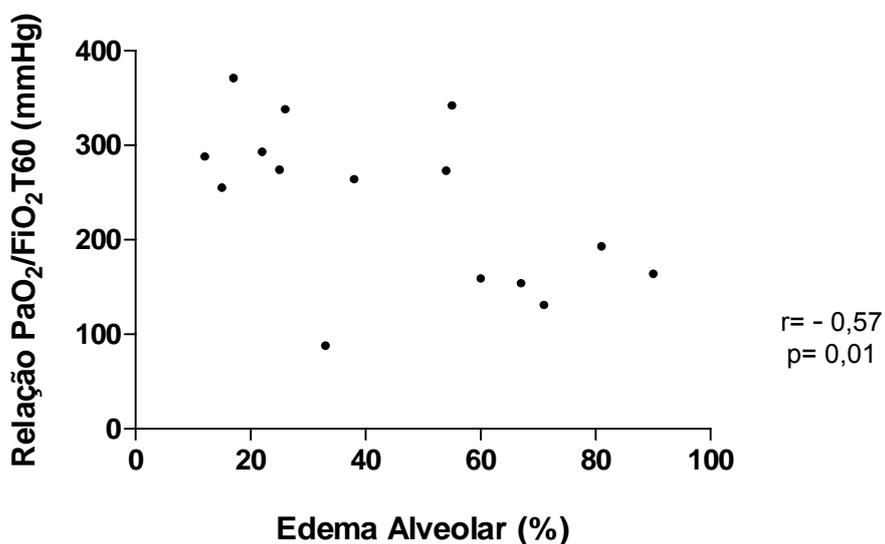


Gráfico 19. Associação entre o percentual de edema alveolar e a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ao final do experimento

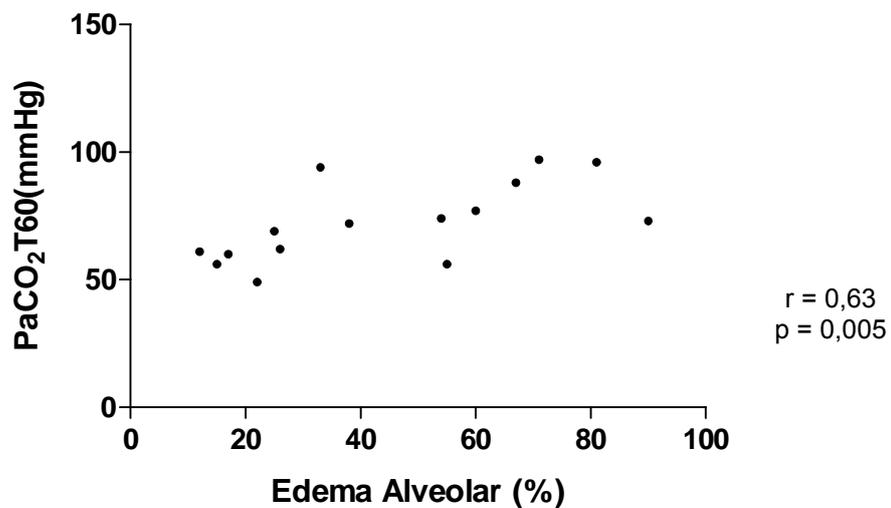


Gráfico 20. Associação entre o percentual de edema alveolar e a PaCO₂ arterial ao final do experimento

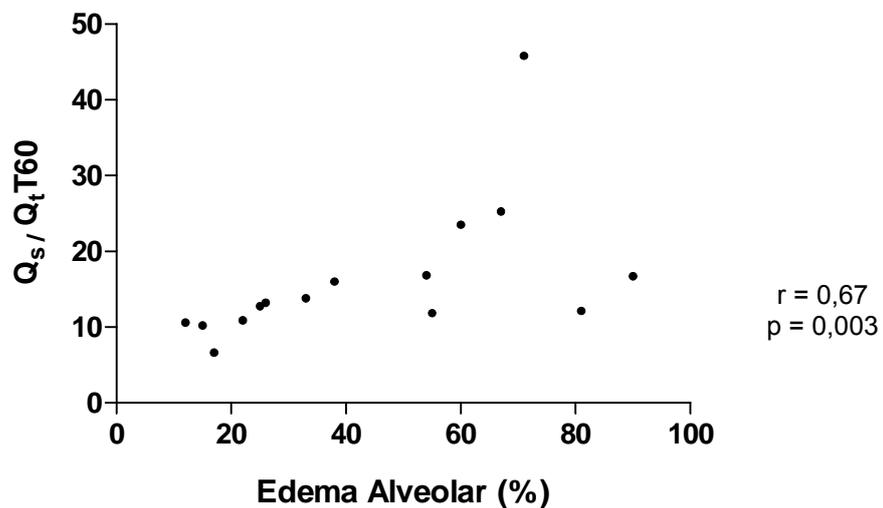


Gráfico 21. Associação entre o percentual de edema alveolar e a fração de shunt ao final do experimento

5 DISCUSSÃO

A SHP é definida pelo o aumento do fluxo e / ou da pressão no leito vascular pulmonar. Seu significado biológico há muito desperta o interesse da comunidade científica, sendo objeto de estudos clínicos e experimentais. No campo clínico, sabe-se que a SHP faz parte do contexto fisiopatológico de entidades clínicas relevantes, tais como o edema pulmonar pós-pneumectomia, o tromboembolismo pulmonar, o transplante pulmonar, dentre outras, e de situações fisiológicas como o exercício físico. Durante a atividade física foi observado que a SHP promove alterações cardiopulmonares significativas. *Wagner et al.*⁶¹ demonstraram que a sobrecarga de fluxo (hiperfluxo) pode promover elevações significativas da pressão arterial e capilar pulmonar durante o treinamento aeróbico em voluntários. *Adir et al.*⁶² demonstraram sinais clínicos de edema pulmonar e hipoxemia em nadadores. *Hopkins et al.*⁶³ demonstraram alterações na integridade da membrana alvéolo-capilar em ciclistas.

No campo experimental, inúmeros trabalhos investigaram os efeitos da SHP utilizando vários métodos de indução. Entre eles, se destacam os modelos de pulmões isolados com perfusatos^{1,2,4,6,64,65}, os de reperfusão pulmonar isolada “ex-vivo”^{45,66} e os de embolia pulmonar “in-vivo”^{67,68}. O uso de pulmões isolados com perfusatos sob altas pressões são bastante utilizados, mas a administração de perfusatos impossibilita o estudo das trocas gasosas e promove alterações na estrutura pulmonar que “per se”

justificam a disfunção pulmonar^{8,9,69}. Os modelos de reperfusão isolada “ex-vivo” com sangue autólogo por sua vez, apresentam vantagens em relação àqueles que utilizam perfusatos não sanguíneos porque possibilitam o estudo das trocas gasosas, minimizam as alterações pulmonares causadas pelo próprio sistema de reperfusão e controlam adequadamente as variáveis em estudo. Entretanto, esses modelos limitam o estudo hemodinâmico, pois há perda de variáveis do sistema cardiovascular devido à cardioplegia. Os modelos de embolia pulmonar “in-vivo” permitem, tanto o estudo hemodinâmico, quanto o da função pulmonar, mas não permitem a quantificação da intensidade da sobrecarga de fluxo promovida pela oclusão embólica nos diferentes segmentos pulmonares, tendo apenas como referencial de SHP a elevação da pressão arterial pulmonar^{27,29,73}. Desta forma, esses modelos se limitam ao estudo da sobrecarga pressórica, embora esse não seja o único fator mecânico presente na fisiopatologia da SHP, visto que o cisalhamento endotelial causado pela sobrecarga de fluxo também apresenta papel relevante.

Para o estudo da SHP aguda, o modelo de oclusão vascular pulmonar, através de ligaduras, utilizado no presente trabalho não tem relato prévio na literatura. Portanto, o presente trabalho tem também como objetivo validar esse modelo de oclusão vascular para o estudo dos efeitos hemodinâmicos e respiratórios da SHP experimental “in-vivo”. Os dados do presente trabalho indicam que esse modelo foi estável e adequado para o estudo proposto e apresenta uma importante vantagem quando comparado aos demais modelos citados anteriormente. A de permitir a avaliação do sistema

cardiovascular, através do estudo hemodinâmico completo; do sistema respiratório, através do estudo da hemodinâmica pulmonar, das trocas gasosas e dos aspectos morfológicos do parênquima pulmonar na vigência de SHP, tanto com referencial pressórico, através dos valores da pressão arterial e capilar pulmonar, quanto de fluxo, através do percentual de SHP promovido pelas ligaduras vasculares.

No presente trabalho, o percentual de SHP foi estimado pelo aumento relativo do fluxo sanguíneo no parênquima pulmonar remanescente após as ligaduras vasculares. Como a quantificação da SHP não foi uma medida direta é possível que em alguns casos ela tenha sido sub ou superestimada na medida em que não foram levadas em conta as diferenças regionais do fluxo sanguíneo determinadas pela gravidade, conforme o zoneamento pulmonar descrito por West^{70,71}.

O presente modelo não induziu SHP de forma proporcional nos grupos experimentais, tendo ocorrido uma transição relativamente abrupta na intensidade de SHP entre os grupos LI e LII (SHP estimada de 72 e 316%). Esse fato é decorrente da configuração anatômica singular do parênquima pulmonar dos suínos, composto por lobos com pesos muito distintos e poderia ter sido atenuado caso o protocolo experimental tivesse previsto uma sequência diferente de ligaduras vasculares.

O método estatístico de ajustes de modelos lineares mistos com estrutura de variâncias e covariâncias e a regressão linear de efeitos mistos com intercepto e tendência aleatório são modelos robustos e adequados

para análise de dados com medidas repetidas^{58,59}. Com os ajustes de modelos lineares mistos com estrutura de variâncias e covariâncias foi possível avaliar a influência da intensidade de SHP e do tempo nas variáveis hemodinâmicas e de trocas gasosas. Foi observado que no grupo de maior SHP (LIII) houve aumento significativo da PAP, PCP, FC, PaCO₂ e Q_s/Q_t. Em contraste, a PAM, o IS e a relação PaO₂/FiO₂ apresentaram queda ao longo do estudo e redução significativa nas comparações intergrupos. Com a regressão linear de efeitos mistos foi possível avaliar o grau de associação entre a SHP e as variáveis com medidas repetidas (hemodinâmicas e de trocas gasosas), tendo a SHP apresentado associação positiva significativa com a PAP, PCP, PaCO₂ e Q_s/Q_t e associação negativa com a relação PaO₂/FiO₂.

Em relação aos resultados hemodinâmicos, o IS apresentou redução em todos os grupos do estudo ao longo do tempo, porém de maior intensidade nos grupos LII e LIII, sendo significativamente menor em LIII quando comparado ao IS dos grupos C e LI. Esses resultados indicam que nos grupos de maior SHP houve queda do volume sistólico, podendo ser explicado pelo menor enchimento ventricular esquerdo. Em situações de SHP, o menor enchimento ventricular esquerdo pode ocorrer por dois fatores. O primeiro decorre da redução do volume sistólico ventricular direito causado pelo aumento da pós-carga decorrente do aumento da impedância vascular pulmonar consequente às oclusões vasculares, ou seja, pela hipótese de alinhamento ventricular em série^{22,28,30}. O segundo fator é decorrente da redução da complacência ventricular esquerda causada pelo

desvio do septo interventricular que ocorre nas grandes dilatações do ventrículo direito durante aumentos súbitos da sua pós-carga (mecanismo de interdependência das câmaras cardíacas)^{22,30,72,73,74}. No presente trabalho não dispomos de imagens das câmaras ventriculares para confirmar esta hipótese. Por outro lado, houve aumento significativo da FC nos grupos LII e LIII ao longo do estudo, sendo a FC no grupo LIII significativamente maior do que nos grupos C e LI.

O IC apresentou redução similar em todos os grupos ao longo do estudo, mas sem diferenças significativas nas comparações intergrupos. Ao avaliar em conjunto os resultados do IS, FC e IC observa-se que a redução do IS foi compensada pelo o aumento da FC nos grupos LII e LIII e não contribuiu para a queda do IC. A redução similar do IC nos diversos grupos (controle, inclusive) não era um achado esperado. O fato do IC ter reduzido também no grupo controle indica que a redução do IC nos demais grupos não pode ser atribuída à SHP. É possível que no presente estudo a redução do IC tenha sido causada, pelo menos em parte, pela depressão miocárdica promovida pelos agentes anestésicos, tendo como principal destaque os barbitúricos^{75,76,77}. O fato de não ter havido diferenças significativas no IC intergrupos indica que a intensidade da SHP, mesmo aquela mais extrema no grupo LIII (455% com 82% de oclusão vascular pulmonar), não comprometeu a função ventricular. Se o efeito existiu, foi sutil a ponto de não ter gerado diferenças significativas entre os grupos.

Apesar da significativa oclusão vascular pulmonar nos grupos LII e LIII, a PVC apresentou tendência de elevação apenas no grupo LIII. Entretanto,

nas comparações intergrupos não houve diferenças significativas. Esse achado sugere que o aumento da impedância vascular pulmonar, capaz de promover aumento da pressão ventricular direita, ocorreu apenas em graus mais extremos de oclusão da vasculatura pulmonar, revelando uma tolerância considerável à redução aguda do leito vascular pulmonar. Segundo *Wood et al.*²² durante o tromboembolismo pulmonar agudo, em pacientes sem doença cardiopulmonar prévia, ocorre elevação da pressão atrial direita com a oclusão vascular pulmonar em torno de 40%. Em contraste, no presente trabalho a elevação da PVC só foi observada no grupo LIII cuja oclusão vascular pulmonar foi de 82%. Segundo outros autores^{78,79,80}, oclusão vascular pulmonar acima de 30-50%, no tromboembolismo pulmonar, promove disfunção ventricular e instabilidade hemodinâmica. Porém, no presente trabalho não houve disfunção cardiovascular grave e instabilidade hemodinâmica, mesmo com 82% de oclusão vascular pulmonar no grupo LIII. Entretanto, ressaltamos que no presente trabalho não estão presentes os efeitos dos fatores humorais derivados das plaquetas liberados pelos êmbolos que promovem vasoconstrição pulmonar reflexa e contribuem, de forma significativa, para o aumento da impedância vascular pulmonar na vigência do tromboembolismo.

Como esperado, a PAP e a PCP apresentaram tendência significativa de elevação nos grupos LII e LIII após as ligaduras vasculares. Nas comparações intergrupos essa tendência foi confirmada, sendo a PAP e a PCP significativamente maiores no grupo LIII em relação aos grupos C e LI.

Esses resultados podem ser atribuídos ao hiperfluxo na microvasculatura pulmonar^{61,81,82,83,84}. Uma questão relevante se refere à topografia da árvore vascular pulmonar, mais especificamente, em qual segmento da microvasculatura ocorre o aumento da impedância em situações de hiperfluxo. A sobrecarga de fluxo reduz a resistência na porção arterial da microvasculatura pulmonar, através do recrutamento e distensibilidade dos seus capilares^{84,85}. Na porção venosa da microvasculatura pulmonar tal capacidade adaptativa pode ser limitada e, desta forma, ser um ponto significativo de geração de impedância na vasculatura pulmonar. Segundo *Hultgren*⁸³, durante o hiperfluxo pulmonar a zona de impedância é desviada para o seguimento venoso da vasculatura pulmonar promovendo, assim, aumento pressórico no seguimento arterial. *Younes et al.*⁸² demonstraram aumento significativo no gradiente pressórico entre os capilares pulmonares e o átrio esquerdo durante o hiperfluxo pulmonar experimental, revelando que o hiperfluxo induz aumento significativo da resistência no seguimento venoso da vasculatura pulmonar. Esses resultados são corroborados pelos de *Hyman*⁸⁶ que demonstrou que durante o hiperfluxo as veias pulmonares de pequeno calibre (2mm) apresentam aumento pressórico significativo, em função do aumento do fluxo, sem que haja hipertensão do átrio esquerdo. No presente estudo é possível que o aumento pressórico no componente arterial da vasculatura pulmonar tenha ocorrido quando a capacidade de recrutamento dos capilares pulmonares foi excedida. É possível também, pela razão descrita acima, que o aumento pressórico no seguimento arterial da microvasculatura pulmonar promovido pelo hiperfluxo não tenha sido

transmitido completamente ao segmento venoso de maior calibre. Assim, no presente estudo, a medida da pressão arterial pulmonar oclusiva, através do cateter da artéria pulmonar, deve ser interpretada com cautela, pois pode refletir apenas os valores da PCP. *Younes et al.*^{82,87} também demonstraram que em situações de hiperfluxo os valores da pressão arterial pulmonar oclusiva estão muito mais próximos dos valores do componente arterial do que do venoso. Outros autores^{83,84} demonstraram que durante o hiperfluxo experimental não foi observado aumento na pressão atrial esquerda, apesar da significativa elevação na pressão arterial pulmonar. Portanto, em situações de hiperfluxo a pressão arterial pulmonar oclusiva estima predominantemente os valores da pressão capilar pulmonar e não pode ser utilizada como estimativa de pressão do átrio esquerdo.

Em relação ao grau de tolerância do ventrículo direito ao súbito aumento da pressão da vasculatura pulmonar, *Baruzzi et al*⁸⁸ e *McIntyre et al*⁸⁹, citam que o ventrículo direito é incapaz de suportar elevações agudas da PAP, acima de 40 mmHg. Entretanto, no presente trabalho, não foi observada disfunção cardiovascular significativa nos animais do grupo LIII, cuja média da PAP foi próxima de 50 mmHg. Os resultados do presente trabalho indicam que, em indivíduos normais, apenas o fator obstrutivo não justifica a disfunção cardiovascular e o choque circulatório eventualmente observados em situações de obstrução aguda do leito vascular pulmonar como, no tromboembolismo pulmonar maciço. A redução da oxigenação miocárdica por isquemia, outro fator citado na fisiopatologia da SHP durante o evento tromboembólico^{22,28,30}, pode justificar a disfunção cardiovascular

durante os aumentos súbitos da PAP no TEP. Entretanto, em trabalhos experimentais em modelos de disfunção ventricular direita por sobrecarga de pressão aguda não foi observado isquemia miocárdica significativa e o aumento do fluxo sanguíneo coronariano não promoveu melhora na função ventricular^{90,91,92}. Os resultados do presente trabalho e da literatura, acima citada, indicam que a fisiopatologia da disfunção ventricular direita durante aumentos abruptos da PAP é complexa e compreende mecanismos ainda desconhecidos.

Em relação às trocas gasosas, a SHP promoveu aumento significativo da PaCO₂ nos grupos LII e LIII e redução significativa do pH arterial nos grupos LI, LII e LIII ao longo do estudo. Já o bicarbonato sanguíneo não apresentou diferenças nas comparações intergrupos. A análise desses resultados indica que a acidose ocorrida foi de cunho exclusivamente respiratório, o que indica também que a oferta de O₂ e a perfusão dos tecidos periféricos mantiveram-se preservadas, apesar da elevada SHP (com oclusão vascular pulmonar de até 82%). A preservação do IC nos diversos grupos ao longo do experimento também corrobora para essa conclusão.

O aumento observado na PaCO₂ nos grupos submetidos a maior SHP pode ser explicado pela redução na relação ventilação / perfusão causada pelo o aumento do espaço morto alveolar, pelo aumento do fluxo capilar em alvéolos recrutados e bem ventilados e pela redistribuição do fluxo sanguíneo pulmonar com recrutamento de capilares em alvéolos mal ventilados^{50,70,84}. No presente estudo, a falta de ajuste no regime ventilatório

após as ligaduras vasculares provavelmente contribuiu para os eventos acima descritos e conseqüentemente para a piora da ventilação alveolar nos animais submetidos ao hiperfluxo, sendo um fator limitante do modelo. Se por um lado, essa limitação tornou o modelo menos fisiológico, na medida em que não mimetizou a resposta adaptativa natural (hiperventilação) que ocorreria em resposta ao aumento da PCO_2 alveolar, por outro lado, impediu a introdução de outra variável no modelo que, certamente, teria complicado a interpretação dos resultados, qual seja; o ajuste da ventilação alveolar nos diversos grupos do estudo de acordo com a intensidade da SHP, visando manter constante a relação ventilação / perfusão. Caso na concepção do modelo tivéssemos optado por esse ajuste, nos grupos LII e LIII, principalmente, a necessidade de aumento no volume minuto, certamente, evocaria questões tais como o baro e / ou volutrauma na interpretação dos resultados. Para evitar essas complicações, optamos pelo não ajuste do regime ventilatório.

No presente trabalho, a $PaCO_2$ apresentou correlação positiva com o percentual de edema alveolar. Esse dado indica que o dano estrutural causado pela SHP causou piora na ventilação alveolar. Os dados de nossa análise estrutural sugerem que esse achado pode ter sido decorrente do preenchimento intersticial e alveolar por conteúdo de edema, tornando-os menos complacentes ao fluxo gasoso, com conseqüente comprometimento do trânsito de CO_2 .

A relação PaO_2/FiO_2 apresentou redução nos grupos de maior SHP (LII e LIII), sendo significativa apenas no grupo LIII na comparação com os

grupos C e LI. Ao avaliar os resultados temporais nos grupos LII e LIII, foi observado que no grupo LIII houve uma redução importante dessa relação imediatamente após as ligaduras vasculares com estabilidade até o final do estudo. Já no grupo LII houve redução similar, imediatamente após as ligaduras vasculares, mas uma clara tendência de recuperação da relação PaO_2/FiO_2 durante o transcorrer do experimento, de forma tal que os valores da relação PaO_2/FiO_2 em T60 se aproximaram dos valores pré-ligaduras (T0). A análise conjunta dos resultados da $PaCO_2$ e da relação PaO_2/FiO_2 no grupo LII durante o período T15 - T60 demonstra que a melhor oxigenação, durante esse período, ocorreu sem que houvesse modificações significativas nos valores da $PaCO_2$, ou seja, sem que houvesse melhora da ventilação alveolar, indicando que durante esse período houve uma efetiva recuperação funcional do pulmão com redução do gradiente alvéolo-capilar de oxigênio. Essa assertiva também é sustentada pelos resultados da fração de shunt (Q_s/Q_t) que apresentaram elevação nos respectivos grupos imediatamente após as ligaduras, e recuperação importante somente no grupo LII, com tendência ao retorno para os níveis basais ao final do estudo. Esses dados indicam que os pulmões submetidos à SHP de 316% foram capazes de se recuperar funcional e talvez estruturalmente ao longo do experimento. É possível que uma SHP de duração mais prolongada pudesse evidenciar uma recuperação ainda mais significativa da função pulmonar nesse grupo, a julgar pelo ritmo da recuperação funcional observado entre os tempos 15 e 60. A capacidade de reversão da lesão pulmonar inicial durante a sobrecarga de pressão foi demonstrada por *Elliott et al.*⁹³, a partir

da redução dos níveis pressóricos, ou seja, após a redução da sobrecarga. Entretanto, não encontramos relatos sobre a capacidade de recuperação funcional pulmonar sem mudanças na intensidade da sobrecarga inicial, como observado no grupo LII do presente trabalho. Já os animais do grupo LIII, cuja SHP foi de 455%, não apresentaram sinais de recuperação da Q_s/Q_t durante o período estudado, sugerindo a presença de dano estrutural irreversível, ou de difícil recuperação. Diante desses resultados, especulamos que pulmões previamente doentes podem apresentar menor tolerância aos efeitos mecânicos da SHP com disfunção pulmonar ainda mais significativa com menores intensidades de SHP.

A associação negativa observada entre o edema alveolar e a relação PaO_2/FiO_2 indica que a lesão estrutural parenquimatosa contribuiu significativamente para a disfunção pulmonar. Entretanto, diversas publicações, principalmente sobre embolia pulmonar, atribuem às alterações na relação ventilação / perfusão e a disfunção cardiovascular como mecanismos responsáveis pela disfunção pulmonar resultante ^{22,24,25,26,27,94,95}. Os resultados do presente estudo demonstram que o hiperfluxo “per se”, mesmo em pulmões previamente saudáveis, pode promover alterações estruturais significativas, com edema intersticial e alveolar, que contribuem para o comprometimento das trocas gasosas. Portanto, é possível que em outras entidades clínicas, nas quais a SHP está presente, a contribuição do desarranjo estrutural pulmonar (edemas) para a disfunção pulmonar (hipoxemia) esteja sendo subestimada.

Em relação às variáveis estruturais, houve aumento significativo na relação P_u/P_s dos grupos LII e LIII em comparação com o grupo C, indicando lesão estrutural com aumento do conteúdo líquido dos pulmões. Esses resultados estão de acordo com os de *Younes et al.*⁸² que demonstram aumento significativo do conteúdo líquido em pulmões submetidos ao hiperfluxo experimental.

Os percentuais de edema alveolar e perivascular foram significativamente maiores nos grupos submetidos à SHP e estão de acordo com os achados das respectivas relações P_u/P_s . Os percentuais de edema alveolar e perivascular também apresentaram associação significativa e positiva com a SHP, com elevados coeficientes de correlação. Esses dados indicam que a SHP causou importantes alterações estruturais, edema alveolar e intersticial, no parênquima pulmonar e estão de acordo com os resultados de *Thoma et al.*³¹, que demonstraram a presença de edema pulmonar em áreas com fluxo sanguíneo preservado em suínos submetidos à SHP por embolia. Os achados desses autores evidenciam que no evento tromboembólico também ocorre significativa lesão da microvasculatura do parênquima pulmonar perfundido, ou seja, da microvasculatura das regiões pulmonares expostas à SHP que pode contribuir de forma significativa para a disfunção pulmonar nesses casos. Segundo *West et al.*^{1,6,87,96}, durante o hiperfluxo, o edema pulmonar podem ser explicados por rupturas nos elementos da membrana alvéolo-capilar promovidas pela sobrecarga de pressão na microvasculatura pulmonar.

Os resultados de *Pierre et al.*³ demonstram que a reperfusão rápida da microvasculatura pulmonar isquêmica pode promover alterações estruturais significativas (com edema alveolar e intersticial), independente do aumento significativo da pressão no leito vascular pulmonar. Nesse estudo, *Pierre et al.*³ demonstraram que a sobrecarga de fluxo promove descolamento da membrana basal e ruptura do epitélio alveolar. Esses achados sugerem que a lesão mecânica da microvasculatura pulmonar não ocorre apenas por sobrecarga de pressão, através do estresse pressórico transmural, mas também por sobrecarga de fluxo, através da lesão endotelial por cisalhamento.

Em síntese, os resultados do presente trabalho demonstram a relevância do papel desempenhado por fatores mecânicos na lesão microestrutural e disfunção pulmonar em situações de sobrecarga hemodinâmica. No período estudado o sistema cardiovascular apresentou grande tolerância à SHP, não ocorrendo disfunção cardíaca significativa mesmo com 82% de oclusão da vasculatura pulmonar. Em contraste, a lesão parenquimatosa causada pela SHP contribuiu para hipercarbia e hipoxemia significativas. Houve uma tendência de recuperação funcional dos pulmões submetidos a graus menos extremos de SHP (316%) com melhora da oxigenação e redução da fração de shunt, sem que essa melhora pudesse ser atribuída à otimização ventilatória.

As alterações na estrutura e função pulmonar observadas no presente estudo devem ser ainda mais marcantes em indivíduos com pneumopatia prévia sendo razoável especular que nesses indivíduos a vulnerabilidade

dos pulmões à esse mecanismo de lesão seja ainda maior que em indivíduos normais. Neles, SHP de menor intensidade poderá causar lesão estrutural e disfunção pulmonar ainda mais acentuadas do que a observada em nosso estudo, pela possível interação da SHP com fatores lesivos previamente presentes.

Em trabalhos futuros, o modelo de SHP em suínos desse trabalho poderia ser utilizado nas seguintes investigações:

- 1- Estudo dos grupos LII e LIII com ajuste no regime ventilatório após as ligaduras vasculares com a finalidade de avaliar o impacto do ajuste ventilatório na disfunção pulmonar e nas alterações estruturais observadas;
- 2- Estabelecimento de um protocolo diferenciado de ligaduras vasculares, com aumento gradual da intensidade de SHP, avaliando percentuais intermediários entre os grupos LI (72%) e LII (316%), com a finalidade de identificar qual a menor intensidade de SHP é capaz de promover disfunção pulmonar e alterações estruturais significativas;
- 3- Realização de um estudo mais prolongado dos efeitos da SHP no grupo LII que permitisse analisar com medidas repetidas as variáveis estruturais nesse grupo, com a finalidade de avaliar se as alterações estruturais nos períodos iniciais de SHP são mais intensas. Isso porque, nesse grupo, houve uma clara tendência de recuperação da função pulmonar ao longo do tempo. Um estudo com maior duração poderia elucidar melhor os mecanismos envolvidos nessa recuperação funcional, bem como os aspectos temporais da reparação do dano estrutural correspondente.

6 CONCLUSÕES

- 6.1 – O modelo experimental proposto no presente trabalho foi adequado para a indução e quantificação da SHP, bem como para o estudo dos seus efeitos “in-vivo” sobre os sistemas cardiovascular e respiratório;
- 6.2 – A SHP causou severas alterações estruturais no parênquima pulmonar, com edema alveolar e perivascular, que contribuíram de forma significativa para a disfunção do sistema respiratório;
- 6.3 – Ao longo do estudo houve redução similar do IC nos quatro grupos, mas sem disfunção cardíaca significativa. A redução do IC, contudo, não foi causada pela SHP;
- 6.4 – O grupo LII submetido à SHP de 316% apresentou melhora da função pulmonar com o passar do tempo, após apresentar uma rápida deterioração funcional nos minutos iniciais da sobrecarga indicando que, em pulmões previamente hígidos, os efeitos deletérios da SHP são potencialmente reversíveis;
- 6.5 – A SHP nos grupos LII e LIII 316 e 455% respectivamente causou grandes aumentos na PAP e PCP, mas não houve disfunção cardíaca severa nem comprometimento da oferta tecidual de oxigênio, no período estudado.

7 ANEXOS

Tabela 1 - Peso, Área de superfície corporal (SC) e Concentração de hemoglobina sérica (Hb) dos animais utilizados no estudo, nos quatro grupos apresentados em $\bar{X} \pm EP$

Grupo	Variável (unidade)	
C	Peso (kg)	21,6 ± 1,5
	SC (m ²)	0,73 ± 00,6
	Hb (g.dl ⁻¹)	10,1 ± 0,2
LI	Peso (kg)	21,8 ± 1,1
	SC (m ²)	0,70 ± 00,2
	Hb (g.dl ⁻¹)	9,9 ± 0,4
LII	Peso (kg)	20,6 ± 1,6
	SC (m ²)	0,63 ± 00,6
	Hb (g.dl ⁻¹)	9,9 ± 0,09
LIII	Peso (kg)	21,4 ± 1,3
	SC (m ²)	0,69 ± 00,3
	Hb (g.dl ⁻¹)	10,0 ± 0,5

8 REFERÊNCIAS*

1. West JB, Tsukimoto K, Mathieu-Costello O, Prediletto R. *Stress failure in pulmonary capillaries*. J Appl Physiol. 1971;70(4):1731-42.
2. Birks EK, Mathieu-Costello O, Fu Z, Tyler WS, West JB. Very high pressures are required to cause stress failure of pulmonary capillaries in Thoroughbred race horses. J Appl Physiol. 1997;82:1584-92.
3. Pierre AF, DeCampos KN, Liu M, Edwards V, Cutz E, Slutsky AS, Keshavjee SH. *Rapid reperfusion causes stress failure in ischemic rat lungs*. J Thorac Cardiovasc Surg. 1998;116:932-42.
4. Fu Z, Heldt GP, West JB. *Increased fragility of pulmonary capillaries in new born rabbit*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2003; 284:L703-09.
5. West JB. *Invited Review: Pulmonary capillary stress failure*. J Appl Physiol. 2000; 89: 2483-89.
6. Tsukimoto K, Mathieu-Costello O, Prediletto R, Elliott R, West JB. *Ultrastructural appearances of pulmonary capillaries at high transmural pressures*. J. Appl. Physiol. 1991;71(2): 573-82.
7. West JB, Colice GL, Lee Y-J, Namba Y, Kurdak SS, Fu Z, Ou L-C, Mathieu-Costello O. *Pathogenesis of high-altitude pulmonary oedema : direct evidence of stress failure of pulmonary capillaries*. Eur Respir J. 1995; 8:523-29.
8. Bachofen H, Ammann A, Wangenstein D, Weibel ER. *Perfusion fixations of lungs for structure-function analysis: credits and limitations*. J Appl Physiol Respirat Environ Exercise Physiol. 1982; 53(2): 528-33.
9. Mazzone RW, Kornblau S, Durand CM. *Shrinkage of lung after chemical fixation for analysis of pulmonary structure-function relations*. J Appl Physiol Respirat Environ Exercise Physiol. 1980; 48(2): 382-85.
10. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. *Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury*. Am J Respir Crit Care Med. 1994;149(5):1327-34.
11. Moore T M, Chetham P M, Kelly J J, Stevens T. *Signal transduction and regulation of lung endothelial cell permeability. Interaction between calcium and cAMP*. Am J Physiol. 275(19):L203-22,1998.

12. Garcia CSNB, Prota LFM, Morales MM, Romero PV, Zin WA, Rocco PRM. *Understanding the mechanisms of lung mechanical stress*. Braz J Med Biol Res. 2006; 39: 697-706.
13. Jo H, Dull RO, Hollis TM, Tarbell JM. *Endothelial albumin permeability is shear dependent, time dependent, and reversible*. Am J Physiol. 1991;260: H1992 -96.
14. Koller A, Kaley G. *Endothelial regulation of wall stress and blood flow in skeletal muscle microcirculation*. Am J Physiol. 1991;260: H862 -68.
15. Morawietz H, Talanow R, Szibor M, Rueckschloss U, Schubert A, Bartling B, Darmer D, Holtz J. *Regulation of endothelin system by shear stress in human endothelial cells*. J Physiol. 2000; 525(3): 761-70.
16. Dudek SM, Garcia JGN. *Cytoskeletal regulation of pulmonary vascular permeability*. J Appl Physiol. 2001; 91: 1487-1500.
17. Huang XL, ElKebir D, De Buys Roessingh AS, Schneider JC, Jacob L, Mercier JC, Dall'Ava-Santucci J, Dinh-Xuan AT. *Role of tyrosine phosphatase in the modulation of pulmonary vascular tone*. Eur Respir J. 2002;19:525-9.
18. Bauer P. *Postpneumonectomy pulmonary oedema revisited*. Eur Respir J. 2000;15:629–30.
19. Samano MN, Sancho L MM, Beyruti R, Jatene FB. *Edema pulmonar pós-pneumonectomia*. J Bras Pneumol. 2005;31(1):69-75.
20. Kutlu CA, Williams EA, Evans TW, Pastorino U, Goldstraw P. *Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome after pulmonary resection*. Ann Thorac Surg. 2000;69:376-80.
21. Waller DA, Keavey P, Woodfine L, Dark JH. *Pulmonary endothelial permeability changes after major lung resection*. Ann Thorac Surg. 1996;61:1435-40.
22. Wood KE. *Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism*. Chest. 2002;121:877-905.
23. Corrêa TD, Cavalcante AB, Baruzzi ACA. *Embolia pulmonar: epidemiologia e diagnóstico. Parte 1*. Einstein. 2007; 5(3):288-293.
24. Elliott CG. *Pulmonary physiology during pulmonary embolism*. Chest. 1992;101:163-171.

25. Altemeier WA, Hobertson HT, McKinney S, Glenny RW. *Pulmonary embolization causes hypoxemia by redistributing regional blood flow without changing ventilation.* J Appl Physiol. 1998; 85(6):2337-43.
26. Tsang JYC, Lamm WJE, Starr IR, Hlastala MP. *Spatial pattern of ventilation-perfusion mismatch following acute pulmonary thromboembolism in pigs.* J Appl Physiol. 2005; 98:1862-8.
27. Ferreira JHT, Terzi RGG, Paschoal IA, Silva WA, Moraes AC, Morreira MM. *Mechanisms underlying gas exchange alterations in an experimental model of pulmonary embolism.* Braz J Med Biol Res. 2006;39:1197-1204.
28. Goldhaber SZ, Elliott CG. *Acute Pulmonary Embolism: part I. Epidemiology, pathophysiology and diagnosis.* Circulation. 2003;108:2726-9.
29. Sullivan DM, Watts JA, Kline JA. *Biventricular cardiac dysfunction after acute massive pulmonary embolism in the rat.* J Appl Physiol. 2001;90:1648-56.
30. Kreit JW. *The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism.* Chest. 2004;125:1539-45.
31. Thoma P, Rondelet B, Mélot C, Tack D, Naeije R, Gevenois PA. *Acute pulmonary embolism: Relationships between Ground-Glass Opacification at Thin-Section CT and Hemodynamic in pigs.* Radiology. 2009; 250: 721- 29.
32. Gluecker T, Capasso P, Schnyder P, Gudinchet F, Schaller M-D, Revelly J-P, Chiolerio R, Vock P, Wicky S. *Clinical and radiologic features of pulmonary edema.* RadioGraphics. 1999; 19: 1507-31.
33. Hyers TM, Fowler AA, Wicks AB. *Focal pulmonary edema after massive pulmonary embolism.* Am Rev Respir Dis. 1981; 123(2): 232-3.
34. DePerrot M, Liu M, Waddell TK, Keshavjee S. *Ischemia-Reperfusion-induced lung injury.* Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:490–511.
35. Koyama I, Toung TJK, Rogers MC, Gurtner GH, Traystman RJ. *O₂ radicals mediate reperfusion lung injury in ischemic O₂-ventilated canine pulmonary lobe.* J Appl Physiol. 1987;63(l):111-5.
36. Eppinger MJ, Jones ML, Deeb GM, Bolling Sf, Ward PA. *Pattern of injury and the role of neutrophils in reperfusion injuri of rat lung.* Journal of Surgical Research. 1995;58:713-8.

37. Sacuma T, Takahashi K, Ohya N, Kajikawa O, Martin TR, Albertine KH, Matthay MA. *Ischemia-reperfusion lung injury in rabbits: mechanisms of injury and protection*. Am. J. Physiol Lung Cell Mol Physiol. 1999; 276: 137-45.
38. Harada A, Sekido N, Akahoshi T, Wada T, Mukaida N, Matsushima K. Essential involvement of interleukin-8 (IL-8) in acute inflammation. J Leukoc Biol. 1994; 56: 559-64.
39. Wickersham NE, Loyd JE, Johnson JE, McCain RW, Christman JW. *Acute inflammation in a sheep model of unilateral lung ischemia: the role of interleukin-8 recruitment of polymorphonuclear leukocytes*. Am J Respir Cell Mol Biol. 1993; 9(2):199-204.
40. Pallazo R, Hamvas A, Shuman T, Kaiser L, Cooper J, Schuster DP. *Injury in nonischemic lung after unilateral pulmonary ischemia with reperfusion*. J Appl Physiol. 1992;72(2):612-20.
41. Bishop MJ, Chi EY, Cheney Jr FW. *Lung reperfusion in dogs causes bilateral lung injury*. J Appl Physiol. 1987; 63(3): 942-50.
42. Kotani M, Kotani T, Li Z, Silbajoris R, Piantadosi CA, Huang Y-CT. *Reduced inspiratory flow attenuates IL-8 release and MAPK activation of lung overstretch*. Eur Respir J. 2004; 24: 238-46.
43. Terragni PP, Rosboch GL, Lisi A, Viale AG, Ranieri VM. *How respiratory system mechanics may help in minimising ventilator-induced lung injury in ARDS patients*. Eur Respir J. 2003;22:Suppl.42,15-21.
44. DeCampos KN. *Lung preservation for transplantation: The role of reperfusion flow rate and alveolar recruitment on post-ischemic pulmonary function in rats* [thesis]. Toronto: Division of Thoracic Surgery, Department of Surgery, The Toronto Hospital, The Institute of Medical Science, School of Graduate Studies, University of Toronto; 1996.
45. DeCampos KN, Keshavjee S, Slutsky AS, Liu M. *Alveolar recruitment prevents rapid-reperfusion-induced injury of lung transplants*. J Heart Lung Transplant. 1999;18:1096-102.
46. DeCampos KN, Keshavjee S, Slutsky AS, Liu M. *Prevention of rapid reperfusion-induced lung injury with prostaglandin E1 during the initial period of reperfusion*. J Heart Lung Transplant. 1998;17(11):1121-8.
47. Gouvea F, Ferreira E, Campos AP, Pereira MF, Ferreira Jr W, Iskin D, Manzoni MH, Batista MP. *Monitorização hemodinâmica: métodos invasivos*. Rev Bras Anest. 1992;42(1):2140.

48. Otsuki DA. *Hemodiluição normovolêmica aguda. Estudo experimental comparativo utilizando amido hidroxietílico a 6% ou solução de Ringer lactato* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo; 2004.
49. David CM, Dias FS. *Monitorização Hemodinâmica*. Rio de Janeiro: Revinter; 2004.
50. Jardins TD. *Cardiopulmonary anatomy & physiology*. 4th ed. New York: Delmar / Thomson Learning; 2002.
51. Parker JC, Townsley MI. *Evaluation of lung injury in rats and mice*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2004;286:L231-46.
52. Dodd-o JM, Hristopoulos ML, Faraday N, Pearse DB. *Effect of ischemia and reperfusion without airway occlusion on vascular barrier function in the in vivo mouse lung*. J Appl Physiol. 2003. 95:1971-8.
53. Silva MFR, Zin WA, Saldiva PHN. *Airspace configuration at different transpulmonary pressures in normal and paraquat-induced lung injury in rats*. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158:1230-34.
54. Gundersen HJG, Bendtsen TF, Korbo L, Marcussen N, Moller A, Nielsen K, Nyengaard JR, Pakkenberg B, Sorensen FB, Vesterby A. *Some new simple and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis*. APMIS. 1988; 96(5):379-394.
55. Parra ER, Kairalla RA, de Carvalho CR, Capelozzi VL. *Abnormal deposition of collagen / elastic vascular fibres and prognostic significance in idiopathic interstitial pneumonias*. Thorax. 2007 May;62(5):428-37.
56. Parra ER, David YR, da Costa LR, Ab'Saber A, Sousa R, Kairalla RA, de Carvalho CR, Filho MT, Capelozzi VL. *Heterogeneous remodeling of lung vessels in idiopathic pulmonary fibrosis*. Lung. 2005 Jul-Aug;183(4):291-300.
57. Brown H, Prescott R. *Applied mixed models in medicine*. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2006.
58. West BT, Welch KB, Galecki AT. *Linear mixed models. A practical guide using statistical software*. Boca Raton: Chapman & Hall / CRC; 2007.
59. Hedeker D, Gibbons RD. *Longitudinal data analysis*. Hoboken: John Wiley & Sons Inc.; 2006.
60. Pagano M, Gauvreau K. *Princípios de bioestatística*. Tradução de Luiz Sérgio de Castro Paiva. São Paulo: Thomson; 2004.

61. Wagner PD, Gale GE, Moon RE, Torre-Bueno JR, Stolp BW, Saltzman HA. *Pulmonary gas exchange in humans exercising at a sea level and simulated altitude*. J Appl Physiol. 1986; 61(1): 260-70.
62. Adir Y, Shupak A, Gil A, Peled N, Keynan Y, Domachevsky L, Weiler-Ravell D. *Swimming-induced pulmonary edema*. Chest, 2004; 126: 394-9.
63. Hopkins SR, Schoene RB, Henderson WR, Spragg RG, Martin TR, West JB. *Intense exercise impairs the integrity of pulmonary blood-gas barrier in elite athletes*. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 155(3): 1090-4.
64. Tod ML, McGeady ML, Rock P, Sylvester JT. *Effects of arterial ligation and embolization on pulmonary vascular pressure distribution*. J Appl Physiol. 1987; 63(4): 1387-95.
65. Wead WB, Cassidy SS, Coast JR, Hagler HK, Reynolds RC. *Reflex cardiorespiratory responses to pulmonary vascular congestion*. J Appl Physiol. 1987; 62(3): 870-9.
66. Ehrhart IC, McCloude LL, Orfanos SE, Catravas JD, Hofman WF. *Effect of high blood flow on pulmonary vascular permeability to protein*. J Appl Physiol. 1994; 76(6): 2342-7.
67. Malik AB, Zee HVD. *Lung vascular permeability following progressive pulmonary embolization*. J Appl Physiol Respirat Environ Exercise Physiol. 1978; 45(4): 590-7.
68. Ohkuda K, Nakahara K, Weidner WJ, Binder A, Syaib NC. *Lung fluid exchange after uneven pulmonary artery obstruction in sheep*. Cir Res. 1978; 43: 152-61.
69. Melo e Silva CA. *Influência das propriedades mecânicas e da arquitetura alveolar de pulmões preservados na patogênese da lesão de reperfusão pulmonar*. [Tese]. Brasília: Laboratório de Fisiologia Respiratória, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília; 2007.
70. West JB. *Fisiologia respiratória*. 6ª ed. São Paulo: Manole; 2002.
71. Scarpinella-Bueno MA, Cendon Filha SP, Romaldini H. *Estrutura e função a circulação pulmonar normal*. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2000; 5: 545-52.
72. Scharf SM, Pinsky MR, Magder S. *Respiratory-circulatory interactions in health and disease*. New York: Marcel Dekker; 2001.

73. Dell'Italia LJ, Pearce DJ, Blackwell GG, Singleton HR, Bishop SP, Pohost GM. *Right and left ventricular volumes and function after acute pulmonary hypertension in intact dogs.* J Appl Physiol. 1995; 78(6): 2320-27.
74. Belenkie I, Dani R, Smith ER, Tyberg JV. *Ventricular interaction during experimental acute pulmonary embolism.* Circulation. 1988;78: 761-8.
75. Neukirchen M, Kienbaum P. *Sympathetic nervous system. Evaluation and importance for clinical general anesthesia.* Anesthesiology. 2008; 109: 1113-31.
76. Rouby JJ, Andreev A, Léger P, Arthaud M, Landault C, Vicaut E, Maistre G, Eurin J, Gandjbakch I, Viars P. *Peripheral vascular effects of thiopental and propofol in humans with artificial hearts.* Anesthesiology. 1991 ;75(1):32-42.
77. Wada RD, Harashima H, Ebling WF, Osaki EWAS, Stanski DR. *Effects of thiopental on regional blood flows in the rat.* Anesthesiology. 1996; 84(3):596-604.
78. Ocak I, Fuhrman C. *CT angiography findings of the left atrium and the right ventricle in patients with massive pulmonary embolism.* AJR. 2008; 191:1072-6.
79. Simek M, Nemeč P, Cermak M, Prikrylová K. *Intraoperative massive pulmonary embolism during coronary artery bypass grafting.* Interact CardioVasc Thorac Surg. 2005; 4:283-4.
80. Póvoa R, Kasinski N. *Hipertensão pulmonar no tromboembolismo pulmonar.* Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2000; 5: 590-8.
81. Bartsch P, Mairbaurl H, Maggiorini M, Swenson ER. *Physiological aspects of high-altitude pulmonary edema.* J Appl Physiol. 2005; 98:1101-10.
82. Younes M, Bshouty Z, Ali J. *Logitudinal distribution of pulmonary vascular resistance with very high pulmonary blood flow.* J App Physiol. 1987; 62(1): 344-58.
83. Hultgren HN. *High-altitude pulmonary edema: current concepts.* Annu Rev Med. 1996; 47: 267:84.
84. Nagasaka Y, Ishigaki M, Okazaki H, Huang J, Matsuda M, Noguchi T, Toga H, Fukunaga T, Nakajima S, Ohya N. *Effect of pulmonary blood flow on microvascular pressure profile determined by micropuncture in perfused cat lungs.* J Appl Physiol. 1994; 77(4): 1834-9.

85. Levitzky M. *Fisiologia pulmonar*. 6ª ed. Tradução de Marcos Ikeda. Barueri: Manole; 2004.
86. Hyman AL. *Effects of large increases in pulmonary blood flow on pulmonary venous pressure*. J Appl Physiol. 1969; 27(2): 179-85.
87. Bshouty Z, Ali J, Younes M. *Arterial occlusion versus isofiltration pulmonary capillary pressures during very high flow*. J Appl Physiol. 1987; 62(3): 1174-8.
88. Baruzzi ACA, Knobel M, Knobel E. *Ventrículo direito na hipertensão pulmonar*. Rer Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2000; 5: 636-9.
89. McIntyre KM, Sasahara AA. *Determinants of right ventricular function and hemodynamics after pulmonary embolism*. Chest. 1974; 65: 534-43.
90. Greyson C, Xu Y, Lu L, Schwartz GG. *Right ventricular pressure and dilation during pressure overload determine dysfunction after pressure overload*. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2000; 278: 1414-20.
91. Greyson C, Xu Y, Cohen J, Schwartz GG. *Right ventricular dysfunction persists following brief right ventricular pressure overload*. Cardiovasc Res. 1997; 34: 281-8.
92. Schmitto JD, Doerge H, Post H, Coulibaly M, Sellin C, Popov AF, Sossalla S, Schoendube FA. *Progressive right ventricular failure is not explained by myocardial ischemia in a pig model of right ventricular pressure overload*. Eur J Cardiothorac Surg. 2009; 35(2): 229-34.
93. Elliott AR, Fu Z, Tsukimoto K, Prediletto R, Mathieu-Costello O, West JB. *Short-term reversibility of ultrastructural changes in pulmonary capillaries caused by stress failure*. J Appl Physiol. 1992; 73(3): 1150-8.
94. Torbicki A, Van Beek EJR, Charbonnier B, Meyer G, Morpurgo M, Pallaand A, Perrier A. *Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology*. Eur Heart J. 2000; 21(16):1301-36.
95. Riedel m. *Diagnosing pulmonary embolism*. Postgrad Med J. 2004; 80: 309-19.
96. West JB, Mathieu-Costtello O. *Vulnerability of pulmonary capillaries in heart disease*. Circulation. 1995; 92: 622-31.

* De acordo com:

Adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias da FMUSP*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.