

HALINA CIDRINI FERREIRA

“LESÃO PULMONAR INDUZIDA POR DIFERENTES
VOLUMES CORRENTES DURANTE A VENTILAÇÃO
SELETIVA”

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas (Fisiologia), Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Ciências.

ORIENTADOR: WALTER ARAÚJO ZIN

CO-ORIENTADORA: DÉBORA SOUZA FAFÉ



Universidade Federal do Rio de Janeiro
Centro de Ciências da Saúde
Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho
2 0 0 7

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

FICHA CATALOGRÁFICA

Ferreira, Halina Cidrini

Lesão pulmonar induzida por diferentes volumes correntes durante a ventilação seletiva / Halina Cidrini Ferreira. Rio de Janeiro: UFRJ / Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, 2007
xxiv, 160f.: il.; 31 cm.

Orientador: Walter Araújo Zin

Tese (doutorado) – UFRJ / Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho / Ciências Biológicas (Fisiologia), Rio de Janeiro, 2007.

Referências Bibliográficas: f. 104-129

1. Ventilação Seletiva. 2. Lesão Induzida pela Ventilação Mecânica. 3. Estresse Mecânico. 4. Mecânica Respiratória. 5. Histologia. 6. Procolágeno III – Tese. I. Zin, Walter Araújo (Orient.) II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho. III. Título.

LESÃO PULMONAR INDUZIDA POR DIFERENTES VOLUMES CORRENTES DURANTE A VENTILAÇÃO SELETIVA

HALINA CIDRINI FERREIRA

ORIENTADOR: WALTER ARAÚJO ZIN
CO-ORIENTADORA: DÉBORA SOUZA FAFE

Tese de Doutorado submetida ao Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas (Fisiologia), Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Ciências.

Aprovada em 26 de janeiro de 2007 por:

Prof. Walter Araújo Zin, Ph.D - Orientador
Prof. Titular, IBCCF^o, UFRJ

Prof. Débora Souza Faffe, Ph.D – Co-orientadora
Prof. Adjunta, IBCCF^o, UFRJ

Prof. José Roberto Lapa e Silva, Ph.D
Prof. Titular, Faculdade de Medicina, UFRJ.

Prof. Jennifer Lowe
Prof. Adjunta, IBCCF^o, UFRJ

Prof. Regina Coeli dos Santos Goldenberg, Ph.D
Prof. Adjunta, IBCCF^o, UFRJ

Prof. Vânia Maria Correa da Costa - Revisora
Prof. Adjunta, IBCCF^o, UFRJ

Rio de Janeiro
Janeiro de 2007

O presente trabalho foi realizado nos Laboratórios de Fisiologia da Respiração e Fisiologia Celular e Molecular do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro na vigência de auxílios concedidos pela Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico (CNPq) e pelo Programa de Apoio a Núcleos de Excelência (PRONEX-MCT, PRONEX-FAPERJ).

A Deus,
Só Dele veio minha força.

Aos meus pais Aroldo e Miriam,
Sempre presentes e dedicados ao meu crescimento. Obrigada pelo reconhecimento
dos meus esforços.

A minha querida irmã Charlene,
Pelo seu incentivo, apoio e amizade.

Ao meu marido Cristiano Seabra,
Por seu amor, amizade, dedicação e companheirismo. Sem você, não me imagino!

Aos meus avós José Cidrini (na saudade) e Carminda,
Amo muito vocês, sempre!

À minha amiga Viviane Temponi,
Por sua amizade, apoio e presença em minha vida.

AGRADECIMENTOS

v

Existem algumas pessoas que contribuíram direta ou indiretamente para a elaboração desta tese e, outras, que por sua presença, tornaram esse momento mais suave. A estas pessoas eu devo os meus agradecimentos:

- Prof^o Walter Zin, pelo exemplo de pesquisador. Agradeço a oportunidade concedida para elaboração da minha tese e outros trabalhos científicos.
- Prof^a Débora Faffe, agradeço pelas contribuições para a elaboração da tese e minuciosa revisão.
- Prof^a Patricia Rocco, agradeço as essenciais contribuições para minha formação profissional durante todos esses anos.
- Prof^o Marcelo Morales pela realização da análise da biologia molecular.
- Denise Momesso, querida Dê. Obrigada por sua colaboração direta na elaboração deste trabalho e por dividir comigo tantos momentos difíceis.
- Cristiane Baez, obrigada pela imensa colaboração na preparação deste trabalho, minimizando muitas das dificuldades por mim encontradas.
- Roberta Lassance e Luís Felipe Prota pelas análises da biologia molecular. Meu sincero agradecimento.
- Flávia Mazzoli, obrigada por sua indispensável ajuda na análise histológica deste estudo.
- Giovanna Cavalcanti, obrigada por sua grande contribuição nas análises de mecânica pulmonar.
- Flávia Brandão, amiga de todas as horas, obrigada pelo apoio em tantos momentos difíceis.

- Às amigas Débora Xisto, Lílian Katiê, Alba Fernandes, Caroline Pássaro, Viviane Cagido, Cristina Dias, Mariana Genuíno, Sheila Fagundes, Elizabeth D'alessandro, Renata Contador e Maria Cristina Ebole, que caminharam comigo todos esses anos, obrigada pelo apoio e carinho dispensados.
- Aos alunos do laboratório, que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho, meus sinceros agradecimentos.
- À amiga Adriana Verçoza, por toda a confiança, apoio e carinho a mim dispensados em todos esses anos. Obrigada por me ensinar a amar os nossos bebês!
- Sr. Antônio, técnico do Laboratório de Fisiologia da Respiração, que me ajudou sempre que solicitei.
- Á querida Rosângela Milho, querida Rosa, obrigada pelo apoio incondicional na fase de experimentos deste trabalho.

RESUMO

LESÃO PULMONAR INDUZIDA POR DIFERENTES VOLUMES CORRENTES DURANTE A VENTILAÇÃO SELETIVA.

Halina Cidrini Ferreira

Orientador: Walter Araújo Zin

Co-orientadora: Débora Souza Faffe

Resumo da Tese de Doutorado submetida ao Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas (Fisiologia), Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Ciências.

O presente trabalho visa a analisar se diferentes volumes correntes (V_T) acarretam estresse mecânico pulmonar e, se a associação desses V_T com pressão positiva ao final da expiração (PEEP) pode apresentar possíveis efeitos protetores durante a ventilação seletiva. Para tal, 36 ratos Wistar normais foram divididos em seis grupos ($n=6$). Nos grupos V5C e V10C, ambos os pulmões foram ventilados com V_T de 5 e 10 mL/kg, respectivamente e PEEP de 2 cmH₂O (PEEP fisiológica). Nos grupos OLV-V5 e OLV-V10, somente o pulmão direito foi ventilado com V_T de 5 mL/kg e 10 mL/kg, respectivamente e PEEP de \approx 2 cmH₂O (PEEP fisiológica). No grupo OLV-V5P5, o pulmão direito foi ventilado com V_T de 5 mL/kg e PEEP de 5 cmH₂O. O grupo controle (C) não foi submetido à ventilação mecânica. A mecânica pulmonar foi determinada antes e após 1 hora de ventilação mecânica. Analisou-se também histologia pulmonar, pressão parcial arterial de oxigênio (PaO₂) e expressão de RNAm para procolágeno tipo III (PCIII) no tecido pulmonar. O grupo OLV-V5 apresentou hipoxemia e aumento das pressões pulmonares máxima (Pmax) e de platô (Pel), da pressão necessária para vencer os componentes viscoelástico e/ou inhomogêneo do pulmão ($\Delta P2$) e do colapso alveolar além da redução da complacência específica (Csp). A associação de PEEP de 5 cmH₂O evitou a hipoxemia e atenuou as alterações na mecânica e histologia pulmonares. O grupo OLV-V10 também apresentou alterações da mecânica pulmonar, com aumento da Pmax, Pel e $\Delta P2$ e redução da Csp além de colapso e hiperinsuflação alveolares. Todos os grupos ventilados mecanicamente apresentaram infiltração neutrofílica no parênquima pulmonar em comparação ao grupo C. Apenas o grupo OLV-V10 apresentou aumento da expressão de RNAm para PCIII. Em conclusão, estratégias ventilatórias que limitem o V_T e associem PEEP ao pulmão ventilado podem oferecer uma proteção adicional contra o desenvolvimento da lesão pulmonar induzida pelo ventilador durante a ventilação seletiva.

Palavras-chave: ventilação seletiva, estresse mecânico, lesão pulmonar induzida pelo ventilador, expressão de matriz extracelular.

Rio de Janeiro
Janeiro de 2007

ABSTRACT**LUNG INJURY INDUCED BY DIFFERENT TIDAL VOLUMES ON ONE-LUNG VENTILATION.**

Halina Cidrini Ferreira

Orientador: Walter Araújo Zin

Co-orientadora: Débora Souza Faffe

Abstract da Tese de Doutorado submetida ao Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas (Fisiologia), Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Ciências.

The aim of the present study was to analyse if different tidal volumes (V_T) yield lung mechanical stress, and if the association of those V_T with the positive end-expiratory pressure (PEEP) could present potential protective effects during one-lung ventilation. To that end, 36 normal Wistar rats were divided in 6 groups ($n=6$). In V5C and V10C groups, both lungs were ventilated with V_T of 5 and 10 mL/kg, respectively and PEEP of 2 cmH₂O (physiological PEEP). In OLV-V5 and OLV-V10 groups, only the right lung was ventilated with V_T 5 and 10 mL/kg, respectively and \approx 2 cmH₂O PEEP. In OLV-V5P5 group, the right lung was ventilated with V_T equal to 5 mL/kg and PEEP of 5 cmH₂O. In control group (C), animals did not undergo mechanical ventilation. The lung mechanics was determined before and after 1 h of mechanical ventilation. Lung histology, partial pressure of arterial oxygen (PaO₂) and type III procollagen mRNA expression (PCIII) were also analysed. OLV-V5 group presented hypoxemia and an increase of lung peak inspiratory (Pmax), plateau (Pel) and viscoelastic pressures (ΔP_2) and of alveolar collapse beyond the reduction in specific compliance (Csp). PCIII mRNA expression remained unchanged. The use of 5 mL/kg associated with 5 cmH₂O PEEP avoided mechanical and histological changes and hypoxemia. OLV-V10 group presented lung mechanics changes, with the increment of Pmax, Pel and ΔP_2 and the decrease of Csp beyond alveolar collapse and overinflation. All groups submitted to mechanical ventilation presented a marked neutrophilic infiltration in lung tissue. Only OLV-V10 presented an increase of PCIII mRNA expression. In conclusion, ventilator strategies, which limit the V_T and associate PEEP to the ventilated lung, may offer an additional protection against the development of the ventilator-induced lung injury during one-lung ventilation.

Keywords: one-lung ventilation, shear stress, ventilator-induced lung injury, extracellular matrix expression.

Rio de Janeiro

Janeiro de 2007

SUMÁRIO

	ix
Folha de Rosto	i
Ficha Catalográfica	verso
Folha de Aprovação	ii
Agências Financiadoras	iii
Dedicatórias	iv
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Abstract	viii
Sumário	ix
Índice de Figuras	xii
Índice de Tabelas	xiv
Abreviaturas	xv
1. Introdução	1
1.1. Efeitos da Ventilação Mecânica sobre o Parênquima Pulmonar	2
1.2. Disfunção de Múltiplos Órgãos e Sistemas Induzida pela Ventilação Mecânica	7
1.3. Resposta Celular ao Estresse Mecânico na Lesão Pulmonar Induzida pelo Ventilador	10
1.3.1. Caracterização do Estresse Mecânico	11
1.3.2. Mecanismos de Mecanorecepção e Mecanotransdução	12
1.3.3. Expressão da Matriz Extracelular Pulmonar Induzida por Estímulo Mecânico	13
1.4. Ventilação Seletiva	15

	x
1.4.1. Repercussões Fisiológicas da Ventilação Seletiva	16
1.4.1.1. Atelectasia do Pulmão Não Ventilado	16
1.4.1.2..Distribuição do Fluxo Sanguíneo Pulmonar	17
1.4.2. Manejo da Ventilação Seletiva	18
1.4.2.1. Escolha do tamanho do tubo de dupla-luz e confirmação do seu correto posicionamento.....	20
1.4.2.2. Fração Inspirada de Oxigênio	21
1.4.2.3. Volume Corrente semelhante ao utilizado na ventilação mecânica convencional	22
1.4.2.4. Pressão Positiva ao Final da Expiração	23
1.5. Mecânica Respiratória	24
1.5.1. Noções Básicas	24
1.5.2. Estudo da Mecânica Respiratória	28
2. Justificativa	44
3. Objetivos	46
4. Materiais e Métodos	48
4.1. Animais utilizados e Grupos experimentais	48
4.2. Desenho experimental	48
4.3. Método de Oclusão ao Final da Inspiração	53
4.4. Análise da PaO ₂	56
4.5. Remoção dos Pulmões	56
4.6. Determinação da Capacidade Residual Funcional	57
4.7. Estudo da Morfometria Pulmonar	58
4.8. RT-PCR Semiquantitativo	60

	xi
4.8.1. Extração de RNA Total do Tecido Pulmonar	61
4.8.2. Transcrição Reversa (RT)	61
4.8.3. Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)	62
4.9. Aspectos Éticos	65
4.10. Análise Estatística	65
5. Resultados	68
5.1. Mecânica Pulmonar	68
5.2. Capacidade Residual Funcional	77
5.3 Pressão Parcial Arterial de Oxigênio	77
5.4. Histologia Pulmonar	78
5.5. Expressão de RNAm para PCIII	84
6. Discussão	88
7. Conclusões	102
8. Referências Bibliográficas	104
9. Anexos	131

ÍNDICE DAS FIGURAS

xii

Figura 1. Possíveis mecanismos da Falência de Múltiplos Órgãos pela Ventilação Mecânica	8
Figura 2. Esquema simplificado demonstrando a variação das pressões transpulmonares durante a ventilação seletiva	16
Figura 3. Modelo Linear Unicompartmental	30
Figura 4. Modelo Linear Bicompartimental em Paralelo	32
Figura 5. Modelo Linear Bicompartimental em Série	33
Figura 6. Modelo Linear Bicompartimental	34
Figura 7. Modelo de Molas e Amortecedores para Interpretação da Mecânica do Sistema Respiratório com Técnica de Interrupção de Fluxo	38
Figura 8. Montagem Experimental	52
Figura 9. Método de Oclusão ao Final da Inspiração	54
Figura 10. Retículo para Quantificação dos Parâmetros Morfométricos	60
Figura 11. Pmax – grupos ventilados com 5 mL/kg	69
Figura 12. Pmax – grupos ventilados com 10 mL/kg	70
Figura 13. Pel – grupos ventilados com 5 mL/kg	71
Figura 14. Pel – grupos ventilados com 10 mL/kg	72
Figura 15. Csp – grupos ventilados com 5 mL/kg	73
Figura 16. Csp – grupos ventilados com 10 mL/kg	74
Figura 17. ΔP_2 – grupos ventilados com 5 mL/kg	75
Figura 18. ΔP_2 – grupos ventilados com 10 mL/kg	76
Figura 19. Valores de PaO ₂	78
Figura 20. Parâmetros da Morfometria Pulmonar	80
Figura 21. Fotomicrografias do parênquima pulmonar, representativas da	

arquitetura alveolar	xiii 81
Figura 22. Dados das Celularidades Total e Diferencial	83
Figura 23. Expressão de RNAm para procolágeno tipo III (PCIII) – grupos C, V5C, OLV-V5, V10C e OLV-V10	85
Figura 24. Expressão de RNAm para procolágeno tipo III (PCIII) – grupos C, OLV-V5 e OLV-V5P5	86

ÍNDICE DAS TABELAS

Tabela 1. Plano de abordagem convencional durante a ventilação seletiva	20
Tabela 2. <i>Primers</i> utilizados nas reações de PCR	63
Tabela 3. Descrição das condições da reação de PCR	64
Tabela 4. Dados da capacidade residual funcional	77

ABREVIATURAS

AP-1 = *activation protein-1*
Ca²⁺ = cálcio
CPAP = pressão positiva contínua das vias aéreas
CRF = capacidade residual funcional
Crs = complacência do sistema respiratório
Csp = complacência específica
Cst = complacência estática
DAG = diacilglicerol
DEPC = dietil pirocarbonato
DNA = ácido desoxirribonucléico
DNAC = ácido desoxirribonucléico complementar
DNase = desoxirribonuclease
dNTP = desoxinucleotídeo trifosfatado
Egr-1 = *early growth response-1*
ELK-1 = *ETS-like protein*
ΔP2 = variação de pressão viscoelástica e/ou inomogênea do pulmão
FiO₂ = fração inspirada de oxigênio
DMOS = disfunção de múltiplos órgãos e sistemas
FMOS = falência de múltiplos órgãos e sistemas
FR = frequência respiratória
GAG = glicosaminoglicano
GAPDH = gliceraldeído-3-fosfato-desidrogenase
HPV = vasoconstrição hipóxica pulmonar
IL = interleucina
KCl = cloreto de potássio
mφ = macrófago alveolar
MEC = matriz extracelular
MgCl₂ = cloreto de magnésio
NaCl = cloreto de sódio
NF-κB = fator nuclear-κB
OLV = ventilação seletiva
PO₂ = pressão alveolar de oxigênio
PaO₂ = pressão parcial arterial de oxigênio
pb = pares de base
PCIII = procolágeno tipo III
PEEP = pressão positiva ao final da expiração
Pel = pressão de retração elástica
Pes = pressão esofagiana
PL = pressão transpulmonar
Pi = ponto de inflexão
Pmax = pressão máxima pulmonar
Ppl = pressão pleural
PTG = proteoglicano
Ptr = pressão traqueal
Pres.rs = resistência do sistema respiratório
RNAm = ácido ribonucléico mensageiro

RT (-) = controle negativo com ausência de enzima transcriptase reversa

RT-PCR = transcrição reversa da reação em cadeia da polimerase

SaO₂ = saturação arterial de oxigênio

SDRA = síndrome do desconforto respiratório agudo

TNF = fator de necrose tumoral

V' = fluxo inspiratório

VILI = lesão pulmonar induzida pelo ventilador

V_T = volume corrente

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Efeitos da Ventilação Mecânica sobre o Parênquima Pulmonar

A ventilação mecânica tem sido utilizada como a mais efetiva estratégia de suporte no manejo da insuficiência respiratória aguda. Há relatos do uso de ventilação mecânica desde o final do século XIX, em pacientes anestesiados para procedimentos cirúrgicos. Seu uso e sua importância, no entanto, só foram consolidados no início da década de 50, durante a epidemia de poliomielite que assolou vários países, particularmente a Escandinávia e a costa oeste dos Estados Unidos da América (MUSHIN *et al.*, 1969).

Atualmente, sabe-se que a ventilação mecânica pode agravar, ou mesmo causar, lesão pulmonar, condição conhecida como lesão pulmonar induzida pelo ventilador (VILI) (GARCIA *et al.*, 2005b; HALBERTSMA *et al.*, 2005). O primeiro autor a descrever as consequências patológicas da ventilação mecânica sobre os pulmões foi Schulz, que evidenciou, por microscopia eletrônica, a degeneração de grânulos citoplasmáticos de células alveolares e alteração da arquitetura normal após hiperinsuflação. Ele sugeriu que o estresse mecânico da camada interna dos alvéolos (causado pela hiperdistensão) pode mudar as características do surfactante (SCHULZ, 1959).

A manifestação mais nítida e aguda da agressão ao aparelho respiratório pela ventilação mecânica é a síndrome de extravasamento de ar, manifestada em geral como pneumotórax ou pneumomediastino. Em 1944, Macklin e Macklin sugeriram que o mecanismo de aparecimento de ar extra-alveolar está relacionado à diferença

de pressão entre os bronquíolos terminais e o interstício ao seu redor (MACKLIN & MACKLIN, 1944).

Em 1974, Webb & Tierney demonstraram a ocorrência de edema pulmonar, hipoxemia e redução da complacência em ratos ventilados artificialmente com altas pressões de pico inspiratórias após 20 a 60 minutos. Enquanto que animais controles não ventilados, ou ventilados com baixas pressões inspiratórias, não apresentaram alterações patológicas (WEBB & TIERNEY, 1974).

Estudos subsequentes em diversas espécies animais mostraram que a ventilação mecânica, por si só, pode resultar em lesão pulmonar funcional e histologicamente indistinguível daquela observada na Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), que é caracterizada por dano alveolar difuso, lesão difusa nos revestimentos endoteliais e epiteliais, aumento de permeabilidade da barreira alvéolo-capilar, com conseqüente formação de edema (TSUNO *et al.*, 1991; PARKER, 1993). O reconhecimento desta semelhança entre VILI e SDRA levou vários investigadores a sugerirem que a SDRA pode decorrer do manejo ventilatório inadequado além da progressão de doença subjacente (RUBENFELD, 2003; HAN *et al.*, 2005; DOS SANTOS & SLUTSKY, 2006). A interação dinâmica e contínua entre as características mecânicas do pulmão e os parâmetros ventilatórios determina a VILI (GATTO & FLUCK, 2004; CARNEY *et al.*, 2005).

Muitos estudos tentam identificar os fatores de risco ou os efeitos adversos associados às várias formas de ventilação mecânica (DREYFUSS & SAUMON, 1998; GATTINONI *et al.*, 2003; GARCIA *et al.*, 2005b), com o objetivo de desenvolver estratégias para prevenir a VILI (COOPER, 2004; MOLONEY & GRIFFITHS, 2004). Os efeitos deletérios da ventilação mecânica dependem aparentemente de vários fatores, dentre eles: o nível de pressão de insuflação

aplicado (WEBB & TIERNEY, 1974), o volume pulmonar mobilizado (DREYFUSS *et al.*, 1988), o volume do pulmão ao final da expiração (MUSCEDERE *et al.*, 1994) e a extensão do processo inflamatório subjacente (TREMBLAY & SLUTSKY, 1998).

Durante muitos anos, a VILI foi sinônimo de barotrauma. A ventilação mecânica com altas pressões provoca ruptura da parede do espaço aéreo e extravasamento de ar (MACKLIN & MACKLIN, 1944). Apesar dos achados macroscópicos (pneumotórax) se consolidarem rapidamente, as alterações morfológicas e fisiológicas mais sutis exigem mais tempo para serem identificadas (WEBB & TIERNEY, 1974; DREYFUSS & SAUMON, 1998; GARCIA *et al.*, 2005b). O barotrauma provoca lesão ultraestrutural, com edema perivascular e alveolar, além de ruptura tecidual e disfunção de surfactante, independentemente da presença de extravasamento de ar (DREYFUSS *et al.*, 1985; KOLOBOW *et al.*, 1987; DREYFUSS *et al.*, 1988; PARKER *et al.*, 1990).

Na década de 80 e início dos anos 90, demonstrou-se que a VILI correlaciona-se a altos volumes de insuflação e, não necessariamente, a altas pressões inspiratórias. Isto porque tocadores de trompete comumente alcançam pressões de vias aéreas de 150 cmH₂O sem causar dano pulmonar (BOUHUYS, 1969). A contribuição da pressão e do volume para a lesão pulmonar foi estudada através da limitação do movimento tóraco-abdominal de ratos ventilados mecanicamente. A administração de altas pressões sem aumento do volume corrente (V_T) não acarretou lesão pulmonar. Em contrapartida, os animais ventilados sem restrição tóraco-abdominal (alcançando V_T altos) desenvolveram lesão grave (DREYFUSS *et al.* 1988). Posteriormente, estes resultados foram confirmados em outros estudos (HERNÁNDEZ *et al.*, 1989; CARLTON *et al.*, 1990; DREYFUSS *et al.*, 1988). Neste contexto, o termo volutrauma tornou-se mais apropriado do que

barotrauma. Apesar da aparente controvérsia entre “volume vs pressão” como fator causal da VILI, o excesso de volume ofertado aos pulmões é capaz de acarretar aumento da pressão transpulmonar nos alvéolos, o que desencadeia e propicia a formação da VILI (MANNING, 1994). Portanto, independentemente do termo barotrauma ou volutrauma, sabe-se que a VILI correlaciona-se com a pressão transpulmonar.

Pulmões previamente doentes (particularmente com SDRA) são mais suscetíveis a aumento de pressão transpulmonar durante a ventilação mecânica. Nestes pacientes, a atelectasia de regiões dependentes e o edema alveolar reduzem a capacidade de ventilação pulmonar para aproximadamente 25% do normal (GATTINONI *et al.*, 1986). Conseqüentemente, a ventilação mecânica com V_T entre 10 e 12 mL/kg hiperdistende as regiões não atelectasiadas a um nível equivalente ao de pulmões saudáveis ventilados com V_T de 40 a 48 mL/kg (TREMBLAY & SLUTSKY, 1998). Em presença de lesão pulmonar, com ventilação de apenas um terço dos alvéolos (GATTINONI *et al.*, 2003), a utilização de 6 mL/kg equivale a V_T de 18 mL/kg em alvéolos íntegros. Estudo do *Acute Respiratory Distress Syndrome Network* demonstrou 9% de redução na mortalidade em uma população mista de pacientes com lesão pulmonar aguda e SDRA quando ventilados com V_T equivalente à metade do utilizado no grupo controle (THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME NETWORK, 2000). Entretanto, muitos investigadores (ESTEBAN *et al.*, 2002; HIRSCHL *et al.*, 2002; WEINERT *et al.*, 2003) ainda utilizam altos volumes (> 10 mL/kg) na SDRA.

A ventilação com volume pulmonar baixo também é capaz de induzir dano ao parênquima pulmonar. Esta lesão parece estar relacionada com abertura e fechamento cíclicos das vias aéreas distais, ductos e/ou unidades alveolares

(atelectotrauma). O repetido recrutamento e desrecrutamento das unidades terminais leva a estresse de cisalhamento local, particularmente quando o fenômeno se repete a cada ciclo respiratório (TREMBLAY & SLUTSKY, 2006).

Muitos autores demonstraram a presença de atelectrauma e o efeito protetor da pressão positiva ao final da expiração (PEEP) (WEBB & TIERNEY, 1974; KOLTON *et al.*, 1982; HAMILTON *et al.*, 1983; MCCULLOCH *et al.*, 1988; SANDHAR *et al.*, 1988; CORBRIDGE *et al.*, 1990; DREYFUSS & SAUMON, 1993; MUSCEDERE *et al.*, 1994; COLMENERO-RUIZ *et al.*, 1997). A aplicação da PEEP previne o dano alveolar difuso por estabilizar as unidades distais, mantendo o recrutamento por todo o ciclo ventilatório além de reduzir o retorno venoso e a pressão hidrostática, com conseqüente redução da filtração capilar.

A primeira descrição do uso de PEEP foi feita em 1938 por Barach *et al.* (BARACH *et al.*, 1938). A técnica se difundiu a partir de 1967, quando Ashbaugh *et al.* demonstraram que, em pacientes com lesão pulmonar aguda, o uso da PEEP melhorava a oxigenação e permitia a redução da FiO_2 (ASHBAUGH *et al.*, 1967). O uso de PEEP na lesão pulmonar aguda previne o colapso alveolar, aumenta a capacidade residual funcional (CRF) e melhora a oxigenação arterial. A elevação da CRF resulta de três ações: (1) distensão de vias aéreas e alvéolos já abertos; (2) prevenção do colapso alveolar ao final da expiração e (3) recrutamento de alvéolos colapsados (VILLAR, 2006), levando a aumento da pressão parcial arterial de oxigênio (PaO_2) e redução do *shunt* intrapulmonar. A PEEP preserva as vias aéreas pérvias durante todo o ciclo respiratório. Entretanto, a aplicação de PEEP pode resultar em hiperinsuflação pulmonar se for seguida por mudança significativa na CRF (DREYFUSS & SAUMON, 1998; GARCIA *et al.*, 2005b). Adicionalmente, dependendo da homogeneidade da distribuição da ventilação, esta insuflação

excessiva afetará, preferencialmente, as áreas mais complacentes (DREYFUSS & SAUMON, 1998; GARCIA *et al.*, 2005b). Neste contexto, ratos normais ventilados com um V_T baixo e 15 cmH₂O de PEEP desenvolveram edema pulmonar, ao passo que ratos ventilados com o mesmo V_T e 10 cmH₂O de PEEP não o fizeram (DREYFUSS & SAUMON, 1993). Outros autores sugerem ainda que o uso de PEEP preserva a integridade da camada epitelial (BSHOUTY *et al.*, 1988; SANDHAR., 1988).

1.2. Disfunção de Múltiplos Órgãos e Sistemas Induzida pela Ventilação Mecânica

A VILI pode levar ao desenvolvimento de disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (DMOS) através de biotrauma ou por translocação de bactérias e/ou seus produtos no pulmão. Está bem estabelecida a capacidade das prostaglandinas (EDMONDS *et al.*, 1969), citocinas (TREMBLAY *et al.*, 1997), endotoxinas (MURPHY *et al.*, 2000) e bactérias (NAHUM *et al.*, 1997) de cruzar a barreira alvéolo-capilar danificada pelo estiramento pulmonar.

Biotrauma é caracterizado pelo aumento do conteúdo de células inflamatórias nos pulmões e liberação de mediadores inflamatórios tanto no pulmão como na circulação sistêmica, induzidos pela ventilação mecânica (TREMBLAY & SLUTSKY, 1998). Estratégias ventilatórias lesivas podem iniciar ou perpetuar uma resposta inflamatória local e sistêmica, o que, por sua vez, contribui significativamente para DMOS (Figura 1) (TREMBLAY & SLUTSKY, 1998; RANIERI *et al.*, 1999; UHLIG, 2002). Os mediadores inflamatórios liberados no pulmão atravessam a barreira alvéolo-capilar lesionada atingindo a circulação e órgãos distais.

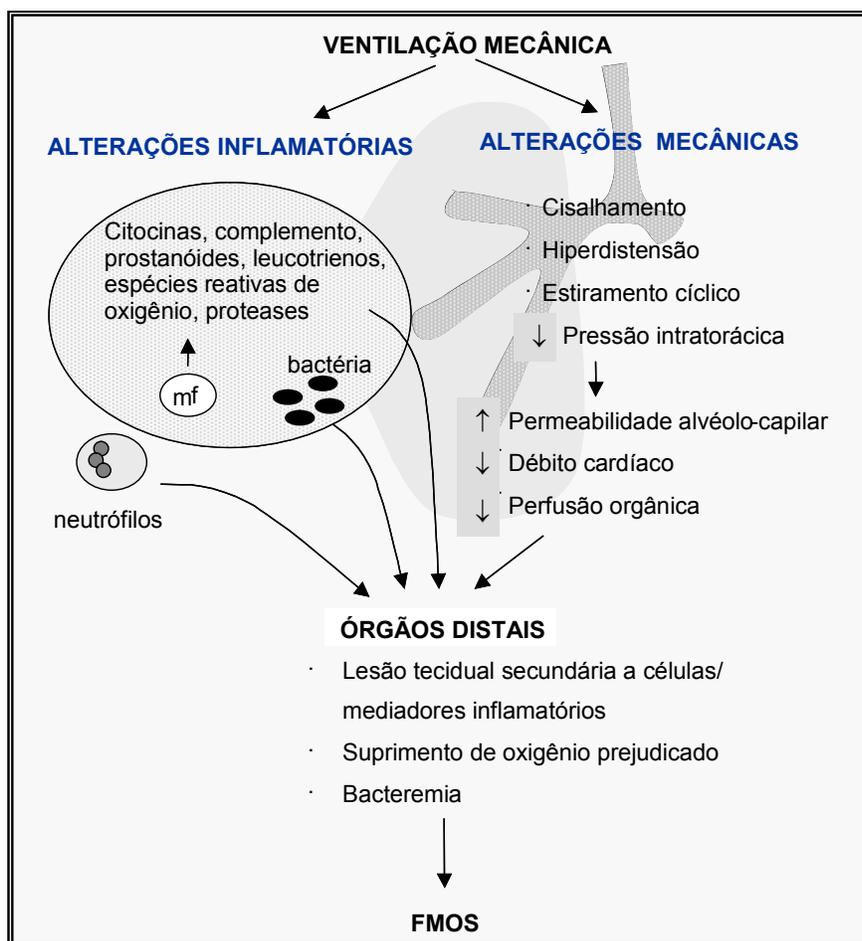


Figura 1: Possíveis mecanismos envolvidos na falência de múltiplos órgãos (FMOS) a partir da ventilação mecânica. mf: macrófagos. Modificado de WHITEHEAD & SLUTSKY, 2002.

A participação de células e mediadores inflamatórios na gênese da VILI tem sido amplamente investigada (WOO & HEDLEY-WHITE, 1972; IMAI *et al.*, 1994; NARIMANBEKOV & ROZYCKI, 1995; TAKATA *et al.*, 1997; IMAI *et al.*, 1999). Estratégias ventilatórias inadequadas induzem ativação e infiltração neutrofílica (TSUNO *et al.*, 1991; SUGIURA *et al.*, 1994). A hiperinsuflação pulmonar produz acúmulo de leucócitos na microcirculação pulmonar e de macrófagos nos alvéolos (WOO & HEDLEY-WHITE, 1972; TSUNO *et al.*, 1991). A ruptura de células endoteliais também permite o contato direto entre células polimorfonucleares e a

membrana basal (DREYFUSS & SAUMON, 1994), promovendo ativação leucocitária. O efeito prejudicial da infiltração neutrofílica nos pulmões foi confirmado pela redução do dano alveolar apresentado por coelhos com depleção neutrofílica submetidos à ventilação mecânica, quando comparados com animais normais (KAWANO *et al.*, 1987). Embora as células polimorfonucleares apresentem um papel fundamental na fisiopatologia da VILI (LIEN *et al.*, 1987; KAWANO *et al.*, 1987), o exato momento em que ocorre o recrutamento neutrofílico e os mecanismos fisiológicos e moleculares envolvidos ainda não estão elucidados.

O papel das citocinas inflamatórias na fisiopatologia da VILI vem sendo abordado em vários estudos (HALBERTSMA *et al.*, 2005; SLUTSKY, 2005; DOS SANTOS & SLUTSKY, 2006). A ventilação mecânica lesiva, com hiperdistensão alveolar e estresse de cisalhamento gerados por abertura e colapso cíclicos de regiões atelectasiadas, leva ao aumento dos níveis pulmonar e sistêmico de vários mediadores inflamatórios. Essas evidências foram comprovadas em estudos *in vitro* (PUGIN *et al.*, 1998; DUNN & PUGIN, 1999; VLAHAKIS *et al.*, 1999; YAMAMOTO *et al.*, 2002), *ex vivo* (TREMBLAY *et al.*, 1997), *in vivo* (CHIUMELLO *et al.*, 1999; HAITSMA *et al.*, 2000; COPLAND *et al.*, 2003; HERRERA *et al.*, 2003; VREUGDENHII *et al.*, 2003; WILSON *et al.*, 2003) e clínicos (RANIERI *et al.*, 1999; RANIERI *et al.*, 2000; THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SÍNDROME NETWORK, 2000; STUBER *et al.*, 2002). Células epiteliais alveolares, quando submetidas à hiperdistensão, também contribuem para o aumento da secreção de IL-8 (VLAHAKIS *et al.*, 1999; YAMAMOTO *et al.*, 2002). IL-8 é um mediador constantemente detectado durante a hiperdistensão em modelos *in vitro* (PUGIN *et al.*, 1998; DUNN & PUGIN, 1999; VLAHAKIS *et al.*, 1999), *ex vivo* (TREMBLAY *et al.*, 1997; RICARD *et al.*, 2001), e *in vivo* (QUINN *et al.*, 2002). Outros mediadores

inflamatórios, em particular o fator de necrose tumoral (TNF)- α , não são comumente supra-regulados (VERBRUGGE *et al.*, 1998; RICARD *et al.*, 2001; DREYFUSS *et al.*, 2003). IL-1 parece exercer um importante papel no desenvolvimento da VILI, uma vez que antagonistas do receptor de IL-1 diminuem a gravidade da lesão pulmonar induzida por hiperóxia e hiperdistensão (NARIMANBEKOV & ROZYCKI, 1995). Outra citocina que merece destaque é IL-6, apontada como principal mediador na DMOS induzida por bio-trauma. Uma abordagem pulmonar protetora, com redução do V_T , esteve associada a uma queda significativa da concentração plasmática de IL-6 em pacientes com SDRA (THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME NETWORK, 2000). A redução da resposta inflamatória sistêmica induzida pela estratégia ventilatória protetora pulmonar pode ter contribuído para a menor incidência de DMOS e menor mortalidade no grupo ventilado com baixo V_T . Ranieri *et al.* (2000), ao analisarem a relação entre falência orgânica e citocinas, observaram correlação entre concentrações aumentadas de IL-6 no plasma e o desenvolvimento de DMOS.

1.3. Resposta Celular ao Estresse Mecânico na Lesão Pulmonar Induzida pelo Ventilador

As células do parênquima pulmonar, das vias aéreas, e da vasculatura pulmonar estão continuamente submetidas a uma variedade de forças físicas, associadas a ventilação e perfusão pulmonares (WIRTZ & DOBBS, 2000). A distribuição anormal das forças aplicadas ao tecido pulmonar desempenha um papel crítico em muitas situações patológicas, tais como SDRA e VILI. Entretanto, a forma pela qual essas forças mecânicas exercem esses efeitos deletérios ainda necessita

ser elucidada. Estudos *in vitro* demonstraram que o padrão e o grau de deformação são fatores centrais na determinação da resposta celular (GATTINONI *et al.*, 2003).

Ao longo dos últimos anos, cresceu o interesse no papel do estímulo mecânico sobre a regulação da estrutura, função e metabolismo celular (CHICUREL *et al.*, 1998). As células submetidas a estímulos mecânicos apresentam uma extensa variedade de respostas. Proliferação, diferenciação, secreção, movimento, transdução de sinal, expressão gênica e síntese de proteínas podem ser modificados sob a ação de forças mecânicas (CHICUREL *et al.*, 1998). Os mecanismos de percepção e conversão do estímulo mecânico adverso em mediadores inflamatórios e em remodelamento da matriz extracelular (MEC) também já foram identificados (DOS SANTOS & SLUTSKY, 2000; GARCIA *et al.*, 2005a).

1.3.1 Caracterização do Estresse Mecânico

Pulmões doentes, com comprometimento heterogêneo, são objeto de maior estresse regional durante a ventilação mecânica do que pulmões normais insuflados uniformemente. Em 1970, Mead *et al.*, estudando um modelo de elasticidade pulmonar em resposta à distribuição do estresse, concluíram que, embora os pulmões estejam submetidos à pressão transpulmonar, os espaços aéreos são distendidos apenas por forças aplicadas pelos tecidos ao seu redor (MEAD *et al.*, 1970). Em pulmões expandidos uniformemente, esta pressão provavelmente aproxima-se da pressão transpulmonar. Em pulmões expandidos não uniformemente, a pressão de distensão efetiva difere da pressão transpulmonar e a sua intensidade varia de acordo com o grau de não uniformidade (KOLOBOW *et al.*, 1987). Dessa forma, um V_T moderado pode produzir hiperinsuflação focal em

pulmões onde o parênquima estiver comprometido. Altas pressões e estresse mecânico podem ser desenvolvidos durante a insuflação de pulmões não uniformes. A pressão necessária para expansão de áreas colapsadas em um pulmão completamente expandido, pode chegar a aproximadamente 4x a pressão transpulmonar. O estresse tecidual nestas regiões pode exceder àquele produzido pela insuflação de pulmões normais próximos à capacidade pulmonar total, uma situação que, quando repetida, pode resultar em edema pulmonar (DREYFUSS *et al.*, 1985).

O tipo de estresse mecânico desenvolvido durante a ventilação apresenta subclassificações de acordo com a incidência da força. Quando as forças são paralelas ao plano, o estresse é chamado de estresse de cisalhamento; quando a força é dirigida em direção à parte em que age, o estresse é chamado estresse compressivo, ao passo que quando a força é dirigida para longe da parte em que age, o estresse é chamado estresse distensivo (*tensile*) (YOUNG, 1989).

1.3.2 Mecanismos de Mecanorrecepção e Mecanotransdução

A mecanotransdução representa a conversão de estímulos mecânicos em alterações bioquímicas e biomoleculares (DOS SANTOS & SLUTSKY, 2000; GARCIA *et al.*, 2005a; DOS SANTOS & SLUTSKY, 2006). Forças mecânicas podem ser percebidas pelas células (sensor mecânico) e convertidas em sinais bioquímicos e biológicos que causam mudanças na expressão gênica e no metabolismo celular (WIRTZ & DOBBS, 2000; DOS SANTOS & SLUTSKY, 2000; GARCIA *et al.*, 2005a; FREDBERG & KAMM, 2006). O sensor mecânico é definido como o sistema que detecta os estímulos mecânicos na célula e os converte em sinal intracelular. Canais

de íons sensíveis à deformação (SACKIN, 1995; LIU *et al.*, 1999; DOS SANTOS & SLUTSKY, 2000; GARCIA *et al.*, 2005a) e a via MEC-integrina-citoesqueleto (WANG *et al.*, 1993; DOS SANTOS & SLUTSKY, 2000; GARCIA *et al.*, 2005a; FREDBERG & KAMM, 2006) são os sensores mecânicos que têm recebido maior destaque. Estes mecanismos envolvem a ativação e interação de vários eventos intracelulares, incluindo: geração de segundo mensageiro, ativação de quinases protéicas específicas, fosforilação e ativação de moléculas de sinalização e amplificação de cascatas enzimáticas, bem como modulação de expressão gênica (GARCIA *et al.*, 2005a). No núcleo, as forças físicas podem influenciar a expressão de genes de resposta precoce, como c-fos, c-jun, c-myc, ELK-1, AP-1, SP-1, fator nuclear (NF)- κ B e Egr-1 (INGBER, 1997). Vários estudos *in vivo* e *in vitro* mostraram que a deformação tecidual pulmonar secundária ao estresse de cisalhamento aumenta a expressão de NF- κ B (KOMURO *et al.*, 1991; SCHWARTZ *et al.*, 1996), com conseqüente aumento da liberação de IL-6, IL-8, IL1- β , e TNF- α (SCHWARTZ *et al.*, 1996).

1.3.3 Expressão de Matriz Extracelular Pulmonar Induzida por Estímulo Mecânico

As forças mecânicas alteram a expressão gênica e a síntese protéica de várias moléculas da MEC pulmonar, incluindo colágeno, glicosaminoglicanos (GAGs) e proteoglicanos (PTGs). O estiramento mecânico intermitente pode regular a expressão gênica e protéica da MEC de forma diversa (XU *et al.*, 1999). Diferenças na distribuição regional do estresse mecânico ou na extensão da lesão geram diferentes padrões de expressão da MEC (PARKER *et al.*, 1997). Adicionalmente, a

deposição de MEC parece ser secundária a aumento de síntese e não à redução de sua degradação (XU *et al.*, 1999).

Forças mecânicas aumentam a expressão de fibras de colágeno (BRENNER, 2000; XU *et al.*, 1999; PARKER *et al.*, 1997; GARCIA *et al.*, 2004; FARIAS *et al.*, 2005). O colágeno tipo I provê a estrutura da trama de suporte de carga do septo alveolar, ductos alveolares, vasos sanguíneos e vias aéreas. O colágeno tipo III constitui o colágeno fibrilar dos espaços intersticiais e o colágeno tipo IV representa o principal componente de tensão da membrana basal. As fibras elásticas distribuem-se no espaço intersticial, no septo alveolar e nos grandes vasos. Todos esses componentes podem estar alterados em resposta a níveis elevados de estresse mecânico (GATTINONI *et al.*, 2003).

O papel das forças físicas na expressão de procolágeno tipo III (PCIII) foi recentemente elucidado por Garcia *et al.* (2004) que observaram a existência de um limiar de estresse para indução da expressão de RNAm para PCIII pelas células pulmonares. Neste contexto, Farias *et al.* (2005) demonstraram que mesmo um curto período (40 s) de estiramento pulmonar máximo (40 cmH₂O de pressão de vias aéreas) acarreta aumento da expressão de RNAm para PCIII.

O estiramento mecânico intermitente também induz a secreção de GAGs e PTGs, afetando principalmente a parte distal da via de secreção, isto é, o tráfego de GAGs e PTGs do aparelho de Golgi para a membrana celular. O estímulo mecânico para a liberação de GAGs também parece ser via canais de cátion ativados mecanicamente. O influxo de Ca²⁺, ao invés da mobilização de Ca²⁺ de reservas intracelulares, representa o principal mecanismo de exocitose de GAG mediada por estiramento mecânico em células pulmonares fetais (XU *et al.*, 1996).

1.4. Ventilação Seletiva

A ventilação seletiva (OLV) consiste em ventilar um pulmão mecanicamente, enquanto o outro permanece ocluído ou exposto ao ar ambiente. As indicações para a OLV podem ser divididas em absolutas e relativas. Dentre as indicações absolutas, resalta-se: hemotórax, cistos unilaterais, fístulas broncopleurais e doenças pulmonares unilaterais. As indicações relativas são: pneumectomias, lobectomias, ressecção de esôfago e toracoscopias (OST, 1996; SZEGEDI, 2001). Utiliza-se a ventilação seletiva para fornecer condições cirúrgicas satisfatórias, já que a exposição pulmonar adequada facilita a ressecção e reduz o tempo cirúrgico (PLUMER *et al.*, 1998; SZEGEDI, 2001).

A intubação seletiva foi descrita pela primeira vez por Gale & Waters em 1932, com o objetivo de facilitar a abertura cirúrgica do tórax e a manipulação dos pulmões. Os autores utilizaram um tubo de luz única, introduzido em um dos brônquios-fonte (GALE & WATERS, 1932). Desde então, outros métodos foram propostos com a mesma finalidade, tais como tubos e bloqueadores brônquicos e tubos de dupla-luz, sendo este último o mais utilizado atualmente na prática cirúrgica (NAZARI *et al.*, 1986; SLINGER, 2003).

As principais complicações da OLV incluem hipoxemia, hemorragia, instabilidade hemodinâmica, ruptura brônquica por insuflação excessiva do balonete do tubo de dupla-luz e lesão alveolar por uso de altas frações inspiradas de oxigênio (FiO_2) (PLUMMER *et al.*, 1998).

1. 4.1. Repercussões Fisiológicas da Ventilação Seletiva

1.4.1.1. Atelectasia do Pulmão Não Ventilado

Durante o procedimento cirúrgico, o pulmão manipulado fica excluído do processo ventilatório sofrendo atelectasia. Logo, suas unidades não participam da distribuição do ar inspirado. Dessa forma, na ventilação seletiva, o uso de pressão inspiratória semelhante à utilizada durante a ventilação mecânica convencional, faz com que os lobos remanescentes, não atelectasiados, absorvam toda a pressão administrada. Essa distribuição não homogênea da pressão inspirada provoca aumento da pressão transpulmonar, com conseqüente hiperdistensão das áreas não atelectasiadas (EGAN, 1982) (Figura 2).

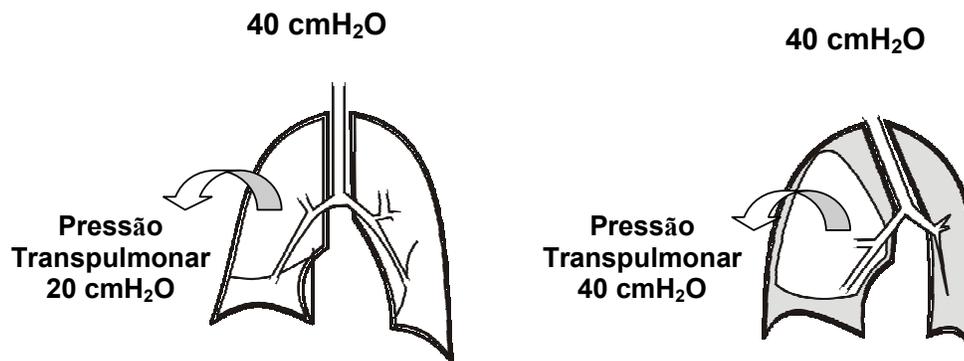


Figura 2: Esquema simplificado demonstrando o efeito da insuflação pulmonar com 40 cmH₂O sobre a pressão transpulmonar. À esquerda, os pulmões são insuflados e há distribuição homogênea da pressão, sendo a pressão transpulmonar resultante de 20 cmH₂O. À direita, provocou-se atelectasias em vários lobos pulmonares por meio de obstruções brônquicas progressivas. O único lobo remanescente absorve todo o estresse imposto pela alta pressão em suas vias aéreas, resultando em aumento da pressão transpulmonar (Modificado de EGAN, 1982).

1.4.1.2. Distribuição do Fluxo Sanguíneo Pulmonar

As cirurgias onde se utiliza a OLV são, em sua maioria, realizadas com o paciente posicionado em decúbito lateral, com o hemitórax a ser operado voltado para cima (região não dependente) e o outro inferiormente (região dependente), comprimido pelo ato cirúrgico. Quando se institui a OLV, o pulmão dependente permanece ventilado, enquanto que o pulmão não dependente colaba totalmente. Conseqüentemente, há redução da superfície de área de troca gasosa, criando um efeito *shunt* no pulmão não dependente. Mesmo em presença de uma mesma FiO_2 e condições metabólicas e hemodinâmicas similares, essas alterações levam à redução de PaO_2 em comparação com a ventilação mecânica convencional (CAPAN *et al.*, 1980).

Dois mecanismos reduzem a perfusão do pulmão atelectasiado, prevenindo a queda na PaO_2 . O primeiro deles, passivo, envolve a ação da gravidade (ISHIKAWA *et al.*, 2003). A gravidade representa o fator mais importante na distribuição regional do fluxo sanguíneo, criando um gradiente vertical na distribuição do fluxo. Logo, a perfusão no pulmão não dependente mostra-se menor do que no pulmão dependente (BENUMOF, 1985). O segundo mecanismo, ativo, é vasoconstrição hipóxica pulmonar (HPV). O aumento da resistência vascular pulmonar, ocasionando desvio do fluxo sanguíneo do pulmão não dependente (não ventilado) para o dependente, minimiza o efeito *shunt*. A queda da PO_2 alveolar constitui o principal estímulo à vasoconstrição pulmonar. Vários fatores podem afetar a HPV, dentre eles: agentes anestésicos (SLINGER & SCOTT, 1995), vasodilatadores (FRADJ *et al.*, 1999), pressão parcial arterial de gás carbônico (BENUMOF & WAHRENBROCK,

1975), manipulação pulmonar (ISHIKAWA *et al.*, 2003) e anestesia epidural (ISHIBE *et al.*, 1996).

Como o fluxo sanguíneo se distribui em maior escala para o pulmão ventilado, durante a OLV pode ocorrer falência capilar por estresse, visto que a microvasculatura pulmonar entra em sobrecarga (BAUDOUIN, 2003).

O colapso do pulmão não ventilado e, conseqüente desvio de fluxo sangüíneo para o pulmão contralateral, gera redução do aporte de oxigênio tecidual para o primeiro. Tempos prolongados de isquemia podem resultar em lesão e morte celular. Portanto, os níveis de estresse oxidativo estão diretamente relacionados à duração da OLV (MISTHOS *et al.*, 2005). Embora a reperfusão tecidual seja necessária para a recuperação celular, pode, paradoxalmente, piorar a lesão tecidual visto que ocorre liberação de metabólitos tóxicos no tecido. As características da lesão por reperfusão se assemelham às da SDRA, com aumento da permeabilidade capilar e infiltração de células inflamatórias, mediadas por liberação de radicais livres e citocinas, ativação neutrofílica e ativação do sistema complemento (BAUDOUIN, 2003).

1.4.2. Manejo da Ventilação Seletiva

Muitos estudos enfocaram o manejo da OLV e diferentes diretrizes têm sido propostas a fim de nortear a utilização da técnica. Até recentemente, o principal objetivo era prevenir e tratar a hipoxemia. O estudo do *Acute Respiratory Distress Syndrome Network*, que demonstrou os efeitos de baixos V_T na SDRA, alertou aos anestesistas sobre os potenciais prejuízos da ventilação mecânica com altas pressões e V_T , fazendo-os questionar se a ventilação seletiva *per se* poderia causar

ou perpetuar uma lesão pulmonar, visto que se trata de uma modalidade de ventilação mecânica (THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME NETWORK, 2000; GOTHARD, 2006). Desde então, a hipoxemia deixou de ser o único desafio a ser vencido durante a OLV e V_T menores passaram a ser utilizados com maior frequência. Cabe ressaltar que essa redução volumétrica se deu de forma aleatória, isto é, baseada apenas em estudos realizados em ventilação mecânica bilateral convencional, sem considerar isoladamente a ventilação seletiva e suas particularidades (SENTÜRK, 2006). Na ventilação seletiva, o tempo de ventilação é geralmente curto (apenas o necessário para a cirurgia) e o pulmão ventilado usualmente é normal.

A partir de estudo pioneiro de Gama de Abreu *et al.* (2003), intensificaram-se os questionamentos visando a esclarecer se a ventilação seletiva, até então considerada “inofensiva” ao parênquima pulmonar, produziria os mesmos efeitos deletérios observados na ventilação mecânica convencional (GAMA DE ABREU *et al.*, 2003). Desde então, tem aumentado o interesse sobre os possíveis efeitos deletérios da OLV sobre a função pulmonar (MISTHOS *et al.*, 2005; FARRÉ *et al.*, 2005; SENTÜRK, 2006).

A tabela 1 demonstra a forma convencional de uso da ventilação seletiva, com o único objetivo de evitar a hipoxemia.

Tabela 1: Plano Convencional para o Uso de Ventilação Seletiva

Plano Convencional de Abordagem da Ventilação Seletiva
(1) $FiO_2 = 1,0$
(2) $V_T = 8-10-12 \text{ mL/kg}$
(3) FR para manter normocapnia
(4) PEEP = 0 mmHg
<u>Em caso de hipoxemia:</u>
(1) checar a posição do tubo de dupla-luz;
(2) checar as condições hemodinâmicas;
(3) administrar CPAP ao pulmão não-ventilado; e,
(4) retornar a ventilação convencional bilateral.
FiO ₂ : fração inspirada de oxigênio; V _T : volume corrente; FR: frequência respiratória; PEEP: pressão positiva ao final da expiração; CPAP: pressão positiva contínua das vias aéreas. (modificada de SENTÜRK, 2006).

1.4.2.1. Escolha do Tamanho do Tubo de Dupla-luz e Confirmação do seu Correto Posicionamento

Atualmente, a técnica mais utilizada para OLV envolve o uso de tubo de dupla-luz. O tubo de dupla luz possibilita a mudança para ventilação bilateral convencional, além de permitir a utilização concomitante de diferentes técnicas para correção de uma possível hipoxemia (CPAP, insuflação com oxigênio, etc.), propiciando rapidez e facilidade de operação (TOBIAS, 2001).

O tamanho do tubo a ser utilizado varia com o peso e a altura do paciente, devendo ser assegurada sua livre passagem pelo brônquio fonte, sem resistências. A insuflação do balonete deve ser cuidadosamente realizada, evitando escapes de ar (SLINGER, 2003).

Após a escolha do tubo, verifica-se o seu correto posicionamento por broncofibroscopia e ausculta pulmonar (WATSON *et al.*, 1982; MALIK *et al.*, 2002;

SLINGER, 2003). Cohen estabeleceu 40 cmH₂O como limite pressórico máximo durante a intubação seletiva (COHEN, 1995). Já Slinger fixou 45 cmH₂O como pressão de pico máxima (SLINGER, 1995). Ovassapian propôs que a pressão de pico não ultrapassasse 150% do valor basal em ventilação bilateral convencional (OVASSAPIAN, 1995).

O posicionamento inadequado do tubo de dupla-luz responde por 20 a 30% das complicações de pacientes submetidos à cirurgia torácica que necessitam de ventilação seletiva, provocando hipoxemia, hipercapnia e aumento das pressões de pico e de platô. Um estudo prospectivo com 234 pacientes submetidos a OLV mostrou que 9% apresentaram saturação arterial de oxigênio (SaO₂) inferior a 90% e pressão de pico acima de 40 cmH₂O. Foi observado ainda, 7% de erro durante o isolamento de um dos pulmões e aprisionamento de ar (*air trapping*) em 2% dos casos. Mesmo após a constatação inicial do correto posicionamento do tubo por broncofibroscopia, pode ocorrer deslocamento durante a manipulação cirúrgica, ocasionando obstrução e/ou aumento da pressão inspiratória das vias aéreas (HUFORD & ALFILLE, 1993).

1.4.2.2. Fração Inspirada de Oxigênio (FiO₂)

Durante a OLV, altas FiO₂ (≈ 1) são frequentemente utilizadas. Embora algum grau de redução da PaO₂ seja observado, essa queda é minimizada com a utilização de oxigênio a 100% (TORDA *et al.*, 1974; CAPAN *et al.*, 1980; BENUMOF *et al.*, 1985; BARDOCZKY *et al.*, 2000).

O posicionamento do paciente também pode afetar os níveis de PaO₂ durante a OLV. A redução da PaO₂ é mais acentuada quando o procedimento é realizado

com o paciente em decúbito dorsal em comparação com o decúbito lateral (BARDOCZKY *et al.*, 2000).

A utilização de altas FiO_2 causa produção de espécies reativas de oxigênio. Além disso, a OLV ocasiona colapso/reexpansão do pulmão operado, levando a liberação adicional de radicais livres, secundária a estresse oxidativo (GOTHARD, 2006). A formação dessas espécies reativas pode, em níveis tóxicos, causar dano celular e molecular e contribuir para o desenvolvimento de VILI (MISTHOS *et al.*, 2005; GOTHARD, 2006).

1.4.2.3. Volume Corrente (V_T) Semelhante ao Utilizado na Ventilação Mecânica Convencional

Embora muitos estudos demonstrem os efeitos deletérios de altos V_T durante a ventilação mecânica (DREYFUSS *et al.*, 1988; HERNÁNDEZ *et al.*, 1989; CARLTON *et al.*, 1990; GATTINONI *et al.*, 2003; TREMBLAY & SLUTSKY, 2006), durante a OLV, o uso de V_T semelhantes ao utilizado na ventilação bilateral ainda é muito frequente. Como mencionado anteriormente, o objetivo de tal estratégia é manter uma oxigenação arterial satisfatória (KATZ *et al.*, 1982; TWEED *et al.*, 1991; SLINGER & SCOTT, 1995; CAMPOS, 1997; PLUMMER *et al.*, 1998; SZEGEDI, 2001; TUSMAN *et al.*, 2002). A probabilidade de lesão pulmonar aumenta quando altos V_T (> 10 mL/kg) são distribuídos para apenas um pulmão, “dobrando”, assim, as possibilidades de desenvolver hiperdistensão pulmonar e VILI (FARRÉ *et al.*, 2005).

Katz *et al.* demonstraram que o uso de V_T entre 8 e 15 mL/kg não afeta significativamente o *shunt* nem a PaO_2 durante a OLV, ao passo que V_T menores

que 8 mL/kg resultam em redução da CRF, levando à atelectasia do pulmão dependente e conseqüente comprometimento da troca gasosa (KATZ *et al.*, 1982). Gama de Abreu *et al.*, por sua vez, demonstraram em um modelo de pulmões de coelhos isolados, que V_T de 10 mL/kg causa VILI no pulmão dependente, através da análise da pressão de artéria pulmonar, aumento das concentrações de tromboxano B2 (mediador inflamatório envolvido na gênese da VILI) e ganho de peso pulmonar. Ao se utilizar uma estratégia protetora, com redução do V_T e uso de PEEP, essas alterações foram evitadas (GAMA DE ABREU *et al.*, 2003).

1.4.2.4. Pressão Positiva ao Final da Expiração – PEEP

Durante a ventilação seletiva, ocorre redução da CRF devido a colapso do pulmão não ventilado além de fatores secundários à indução anestésica, tal como a compressão pulmonar pelo conteúdo abdominal e mediastino (SZEGEDI, 2001; CAMPOS, 1997). Há muitas controvérsias acerca da eficácia da PEEP sobre a PaO_2 durante a ventilação seletiva. Cohen & Thys demonstraram que a aplicação de PEEP de 10 cmH₂O, em pacientes com baixa PaO_2 , eleva a CRF e reduz a resistência vascular pulmonar, melhorando a relação ventilação-perfusão e a PaO_2 (COHEN & THYS, 1985). Entretanto, Capan *et al.* não observaram melhora da oxigenação em presença do mesmo nível de PEEP aplicado ao pulmão ventilado (CAPAN *et al.*, 1980). A discrepância entre esses achados pode ser explicada pelo desenvolvimento de auto-PEEP, secundária ao aumento da resistência das vias aéreas e/ou aprisionamento de ar (*air trapping*) durante a ventilação seletiva, já que todo o V_T é exalado por uma única via aérea (INOMATA *et al.*, 1997).

1. 5. Mecânica Respiratória

1. 5.1. Noções Básicas

A respiração se constitui em um processo cíclico que envolve certo trabalho mecânico por parte dos músculos respiratórios para a movimentação do sistema respiratório. O sistema respiratório é formado por dois componentes: o pulmão e a parede torácica. Como parede torácica subentende-se todas as estruturas que se movem durante o ciclo respiratório à exceção dos pulmões. A pressão motriz, que é aquela gerada pela contração muscular durante a inspiração, precisa vencer forças de oposição, tais como: a) forças elásticas dos tecidos pulmonares e parede torácica; b) forças resistivas resultantes do fluxo de gás pelas vias aéreas e movimentação das moléculas constituintes do tecido pulmonar e dos tecidos da parede torácica (MOUNT, 1955); c) forças viscoelásticas dos tecidos pulmonares e da parede torácica (MOUNT, 1955; HILDEBRANDT, 1970); d) forças plastoelásticas responsáveis pela histerese (HILDEBRANDT 1970); e) forças inerciais, dependentes da massa dos tecidos e dos gases (MEAD & WHITTENBERGER, 1954); f) forças gravitacionais, incluídas nas forças elásticas (MILIC-EMILI, 1977); g) forças de distorção da parede torácica. Contudo, durante a respiração basal, as forças inerciais e de distorção da parede são consideradas desprezíveis (RODARTE & REHDER, 1986).

A elasticidade é uma propriedade da matéria que permite ao corpo retornar à sua forma original após a remoção de uma força deformante sobre ele aplicada. Um corpo perfeitamente elástico como uma mola, obedecerá a lei de Hooke, ou seja, a

variação de comprimento (ou volume) é diretamente proporcional à força (ou pressão) aplicada até que seu limite elástico seja atingido.

Os tecidos pulmonares e da parede torácica possuem propriedades elásticas e obedecem à lei de Hooke, de modo que quanto maior a pressão motriz, maior o volume de gás inspirado. A inclinação da curva volume-pressão ou a relação entre a variação de volume gasoso mobilizado (ΔV) e a pressão motriz necessária para manter o sistema respiratório insuflado é conhecida como complacência do sistema respiratório (C_{rs}). Logo, $C_{rs} = \Delta V / P_{el, rs}$, onde $P_{el, rs}$ corresponde a pressão de retração elástica do sistema respiratório.

Um simples valor de complacência do sistema respiratório tem valor limitado, uma vez que depende do volume pulmonar total, isto é, pessoas com grandes volumes pulmonares terão maior complacência para um mesmo volume inspirado do que aquelas com pequenos volumes pulmonares, mesmo que ambos os pulmões sejam normais e sofram uma mesma distensão. Para contornar este evento, é determinada a complacência específica (C_{sp}), ou complacência dividida pelo volume pulmonar onde se faz a medida, usualmente a CRF. A C_{sp} é muito utilizada para comparar pulmões de diferentes tamanhos, como de crianças e adultos.

Existem dois fatores responsáveis pelo comportamento elástico do pulmão. Um deles é representado pelos componentes elásticos do tecido pulmonar (fibras elásticas e colágenas). Acredita-se que o comportamento elástico do pulmão não depende do simples alongamento das fibras de tecido conjuntivo, mas principalmente de seu arranjo geométrico. Todas as estruturas pulmonares encontram-se interligadas pela trama de tecido conjuntivo pulmonar, de forma que, quando há insuflação todos esses componentes se expandem em conjunto. Esse

fenômeno é denominado “interdependência”, que contribui para manter todos os espaços aéreos abertos.

Além das propriedades elásticas dos tecidos pulmonares, os pulmões ainda apresentam um importante fator que contribui para as suas características elásticas: a tensão superficial das moléculas de água que recobrem a zona de troca gasosa. A tensão superficial numa interface ar-líquido aparece porque as moléculas do líquido são atraídas com maior intensidade para o interior do próprio líquido do que para a fase gasosa acima deste.

Considerando-se uma bolha de sabão, a pressão em seu interior (P) pode ser pré-determinada pela Lei de Laplace, onde a pressão relaciona-se com o raio (R) e com a tensão superficial (T) da seguinte forma: $P = 4T/R$, onde o número quatro representa duas interfaces ar-líquido (interna e externa). Entretanto, quando somente uma interface está envolvida, como em um alvéolo esférico revestido por líquido na sua face interna, o numerador tem o número 2 em lugar de 4. Considerando-se dois alvéolos de diferentes tamanhos conectados através de uma via aérea comum, e com tensão superficial semelhante em ambos os alvéolos, com base na Lei de Laplace, a pressão no alvéolo menor seria maior do que no alvéolo maior. Conseqüentemente, os alvéolos menores se esvaziariam nos maiores, acarretando colapsos e hiperdistensões dos espaços aéreos. Contudo, isso não ocorre nos pulmões normais, pois a tensão superficial do surfactante, líquido de composição protéica e principalmente fosfolipídica secretado pelos pneumócitos tipo II é consideravelmente menor do que a da solução salina que recobre as mucosas pulmonares. Além disso, a tensão superficial do surfactante alveolar diminui acentuadamente com a aproximação entre as suas moléculas e cresce com o afastamento, ou seja, variando com o diâmetro dos alvéolos. Dessa forma, há um

equilíbrio entre os alvéolos maiores e menores, podendo coexistir 300 milhões de alvéolos de raios diversos, mas com a mesma pressão em seu interior.

Durante a movimentação do sistema respiratório, quando ocorre fluxo de gás, um elemento adicional ao elástico precisa ser vencido pela pressão motriz: a resistência ou pressão resistiva (Pres). A resistência do sistema respiratório (Rrs) pode ser calculada dividindo-se Pres,rs pelo fluxo aéreo. Pres, rs é a pressão resistiva do sistema respiratório, ou seja, a pressão oferecida por seus componentes resistivos.

A resistência pulmonar pode ser subdividida em dois subcomponentes: a resistência das vias aéreas (Raw), que depende do fluxo de ar no interior dos pulmões, e a resistência tecidual (Rtis), que é determinada pelas perdas energéticas geradas pela viscosidade (isto é, atrito) pertinente à movimentação do pulmão. A resistência das vias aéreas pode ser influenciada pela geometria da árvore traqueobrônquica, pelo volume pulmonar, pela complacência das vias aéreas, pela densidade e viscosidade do gás inspirado e pela musculatura lisa dos brônquios. A resistência tecidual depende da velocidade do deslocamento, o que é importante tanto durante a inspiração como na expiração.

Além dos componentes elásticos e resistivos, o sistema respiratório apresenta também propriedades viscoelásticas, que atuam no tecido pulmonar e na parede torácica. A viscoelasticidade foi descrita a partir do comportamento de fios de seda, por Wilhem Weber em 1835 (WEBER, 1835). Esse tipo de material obedecia à lei da proporcionalidade entre a força aplicada e o alongamento resultante (Lei de Hooke), porém apenas por um curto período de tempo após a aplicação da força. Quando a carga era aplicada por um tempo prolongado, o alongamento passava a aumentar continuamente. O alongamento tempo-dependente é uma propriedade universal,

estando presente em vários tecidos animais (DORRINGTON, 1980). Substâncias viscoelásticas, quando mantidas sob deformação constante, apresentam uma queda da tensão, chamada de relaxamento de tensão (“*stress relaxation*”), ou simplesmente, relaxamento, quando o corpo é estirado. Por outro lado, sob uma tensão constante, o corpo tende a se deformar continuamente com o decorrer do tempo, fenômeno chamado “*creep*”. É importante notar que esta deformação não é irreversível, mas sim reproduzível, podendo ser repetida desde que seja precedida por um período no qual o material permaneça em condições de repouso, a fim de apagar a memória do evento anterior. Do ponto de vista morfofuncional, a viscoelasticidade ocorre ao nível de tecido pulmonar e de parede torácica e permite o intercâmbio de energia (pressão) entre o componente elástico e o resistivo. Por exemplo, durante uma pausa inspiratória, a energia potencial (pressão) acumulada no componente elástico pode ser dissipada na forma de calor pelo componente resistivo.

1. 5.2. Estudo da Mecânica Respiratória

O sistema respiratório e os seus componentes, pulmão e parede torácica, são constituídos por diversos elementos. A complexidade do sistema respiratório estimulou a busca de modelos matemáticos, relativamente simples, capazes de mimetizar o seu comportamento mecânico.

Durante muitos anos, a mecânica do sistema respiratório foi estudada como um modelo de compartimento único composto por dois elementos, um representando uma resistência (tubo) e outro representando uma elastância (balão), que é o inverso da complacência, como descrito na figura 3. Esse modelo baseava-

se na assertiva de que as propriedades mecânicas do sistema respiratório independiam do volume pulmonar e do fluxo, e que os fatores inerciais eram desprezíveis. Considerando-se o sistema respiratório normal, esse modelo pode ser utilizado, e tornou-se tão popular que a equação a ele associada é geralmente referida como "equação de movimento do sistema respiratório". Essa equação é dada por $P(t) = E.V(t) + R.V'(t)$, onde em qualquer instante t , E e R são, respectivamente, a elastância e a resistência do sistema respiratório e P é a pressão motriz capaz de produzir volume (V) e fluxo aéreo (V'). Entretanto, apesar do modelo de compartimento único continuar sendo amplamente utilizado, não é possível utilizá-lo com precisão para o estudo da mecânica em presença de doenças pulmonares, sendo necessário um modelo de dois ou mais compartimentos que apresentem diferentes constantes de tempo, para descrever o comportamento mecânico do sistema respiratório. Além disso, essa equação de movimento não explica o decaimento lento da pressão traqueal observado após oclusão das vias aéreas ao final da inspiração (DON & ROBSON, 1965; BATES *et al.*, 1985ab), a dependência de frequência de R e E na faixa de 0-2 HZ (BATES *et al.*, 1989; BARNAS *et al.*, 1987; BRUSASCO *et al.*, 1989; HANTOS *et al.*, 1986 e 1987), bem como a presença de histerese na curva volume-pressão quase-estática em pulmões isolados. Iniciou-se, então, o estudo da mecânica respiratória utilizando-se modelos bicompartimentais (que detalharemos a seguir), que consideram a heterogeneidade de distribuição do gás nos pulmões (MEAD, 1969) e a viscoelasticidade dos tecidos (MOUNT, 1955).

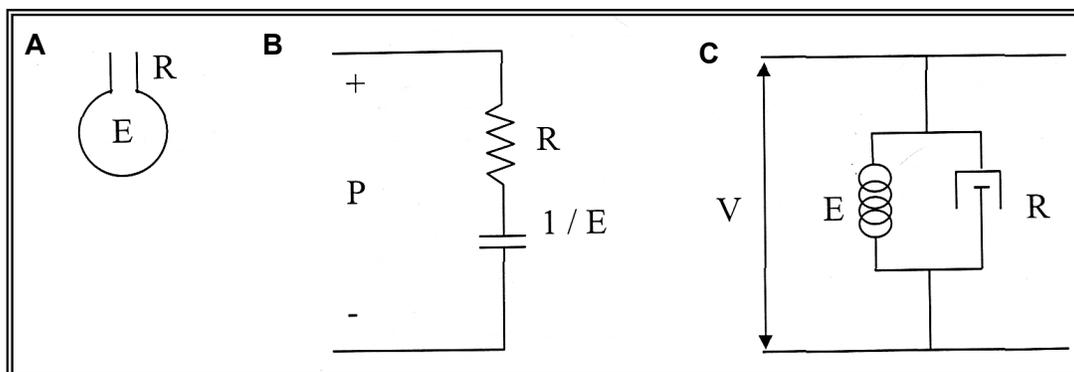


Figura 3 – Modelo linear unicompartmental. Representação anatômica (A), elétrica (B) e reológica (corpo de Voigt, C). R, resistência do sistema respiratório; E, elastância do sistema respiratório; P = diferença de potencial elétrico; V, variações de volume.

Em 1927, Von Neegaard & Wirtz descreveram a técnica da oclusão rápida da via aérea ao final da inspiração para medida da mecânica respiratória. Ao ocluir as vias aéreas, as forças dissipativas referentes ao fluxo deixavam de atuar, permitindo, assim, a observação isolada do comportamento das forças relacionadas à elasticidade do sistema respiratório. A alteração da pressão observada imediatamente após a interrupção do fluxo representaria a diferença de pressão existente entre a boca e o alvéolo justo antes da interrupção (MEAD & WHITTENBERGER, 1954). Realizando-se múltiplas interrupções, em diferentes pontos do ciclo respiratório, seria possível registrar uma série de mudanças de pressão. Correlacionando-se graficamente o gradiente de pressão, imediatamente após a oclusão, com valores de fluxo imediatamente antes da oclusão, obter-se-ia as relações pressão-fluxo dentro do trato respiratório. Logo, a resistência ao fluxo aéreo poderia ser medida relacionando-se a variação de pressão com a variação de fluxo. Essa técnica, no entanto, caiu em desuso por superestimar os valores de resistência (MEAD & WHITTENBERGER, 1954). Complementarmente, as necessidades de resolução e resposta de frequência exigida por esta técnica estavam acima da

capacidade dos transdutores e sistemas de registro disponíveis na época (BATES *et al.*, 1988b).

Em 1966, Ratténborg e Holaday descreveram a técnica de oclusão rápida da via aérea durante a insuflação com fluxo constante. Utilizou essa técnica em animais relaxados e ventilados com fluxo e volumes constantes (RATTENBORG & HOLADAY, 1966). As variações da pressão traqueal eram registradas após a insuflação do sistema respiratório, seguida de oclusão das vias aéreas ao final da inspiração. Após a oclusão, observava-se queda rápida da pressão traqueal seguida de uma queda lenta até ser atingido um platô. Essa queda lenta foi explicada através do conceito de relaxamento de tensão (*stress relaxation*), das possibilidades de redistribuição de fluxo e viscoelasticidade do sistema respiratório, para justificar a existência do componente não newtoniano da resistência (RATTENBORG & HOLADAY, 1966).

Na década de 50 foram descritos os primeiros modelos bicompartimentais para estudo da mecânica respiratória, por Mount (MOUNT, 1955), Otis (OTIS *et al.*, 1956) e Mead (MEAD, 1969). Os modelos lineares bicompartimentais podem ser divididos em dois tipos: um modelo de redistribuição de gás com natureza multicompartmental do sistema respiratório (com distribuição de gás não-homogênea através dos pulmões) e o tipo reológico (ZIN & GOMES, 1996).

Duas variedades de modelo de redistribuição de gás foram propostas: um modelo de redistribuição de gás paralela, ou modelo de Otis (OTIS, 1956), que consiste de um arranjo em paralelo de compartimentos alveolares, de elastâncias E_1 e E_2 , conectados à traquéia por vias aéreas separadas de resistência fixa, R_1 e R_2 (Figura 4); e um outro modelo, com redistribuição de gás em série, ou modelo de Mead (MEAD, 1969), onde duas regiões pulmonares, uma proximal (R_1E_1) e outra

distal (R_2E_2) são conectadas em série (Figura 5). O segundo tipo de modelo bicompartimental, o reológico, não assume a existência de distribuição não-homogênea da ventilação. Ao invés disso, esse modelo expande o unicompartimental através da incorporação de uma estrutura viscoelástica, modelo de Mount (MOUNT, 1955; SHARP, 1967), ou plastoelástica em paralelo com os componentes que representam a resistência das vias aéreas e a elastância estática, representando, assim, as propriedades reológicas dos tecidos do sistema respiratório. Os modelos reológicos são caracterizados por um recolhimento elástico que depende não apenas do volume pulmonar, mas também da história de volume (SIMIŁOWSKI, 1991).

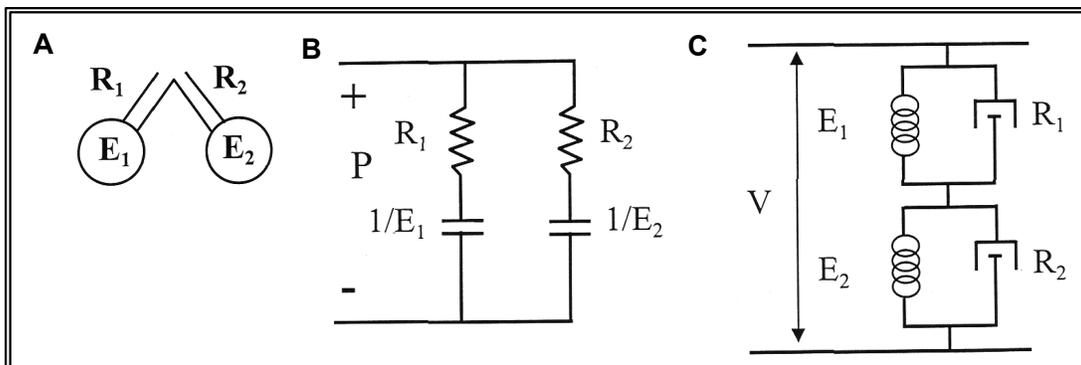


Figura 4 – Modelo linear bicompartimental em paralelo. Representação anatômica (A): dois compartimentos alveolares em paralelo, apresentando a resistência de vias aéreas R_1 e R_2 em série com as elastâncias (E_1 e E_2); representação elétrica (B) e representação reológica (C). P = diferença de potencial elétrico; V = volume

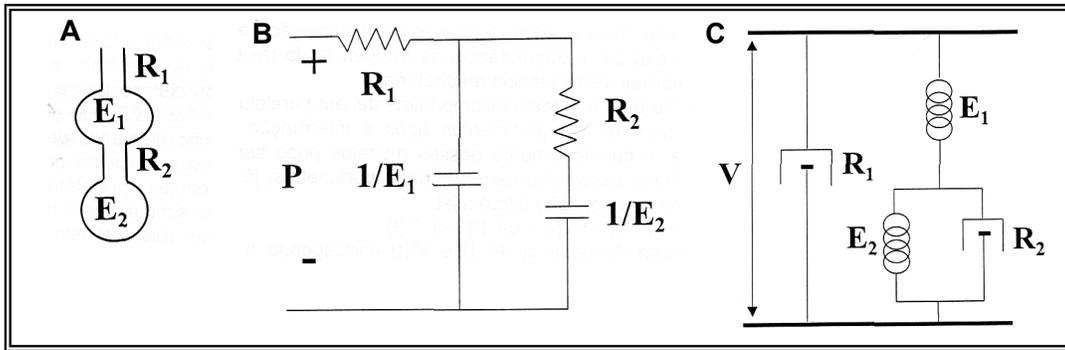


Figura 5 – Modelo linear bicompartimental em série. Representação anatômica (A): duas regiões pulmonares, uma proximal (R_1E_1) e outra distal (R_2E_2), representando, respectivamente, vias aéreas centrais e periferia do pulmão.

Em 1955, Mount avaliou o trabalho dinâmico da respiração pulmonar através da curva volume-pressão, demonstrando uma relação não linear entre trabalho dinâmico e frequência respiratória, com valores relativamente altos de trabalho dinâmico em baixas frequências, sofrendo pouca influência das modificações na densidade e viscosidade do gás (MOUNT, 1955). Nesse estudo, o autor propôs um modelo bicompartimental com propriedades elásticas dependentes do tempo, com a finalidade de explicar os valores relativamente altos do trabalho pulmonar em baixas frequências e a diminuição progressiva da complacência dinâmica pulmonar com o aumento da frequência respiratória. Esse modelo é composto por duas resistências (R_1 e R_2) e duas elastâncias (E_1 e E_2): R_1 é a resistência ao fluxo de gás e apresenta valor dependente das variações no gás (densidade e viscosidade), aumentando linearmente com a frequência; R_2 é a resistência que independe das alterações da resistência ao fluxo de gás; e (E_1+E_2) representa a elastância efetiva final dos pulmões. Em relação à estrutura do pulmão, R_1 descreveria a resistência ao fluxo nas vias aéreas pulmonares e R_2 descreveria a resistência imposta pela deformação tecidual na estrutura pulmonar.

No modelo viscoelástico, o arranjo paralelo do corpo de Maxwell (um amortecedor R_2 em série com uma mola E_2) com E_1 constitui o corpo de Kelvin, que representa a viscoelasticidade. O corpo de Maxwell associado em paralelo com o corpo de Voigt (R_1E_1) constitui o modelo mecânico viscoelástico do pulmão (Figura 6). O corpo de Voigt representa o compartimento rápido, enquanto que o corpo de Maxwell representa o compartimento lento.

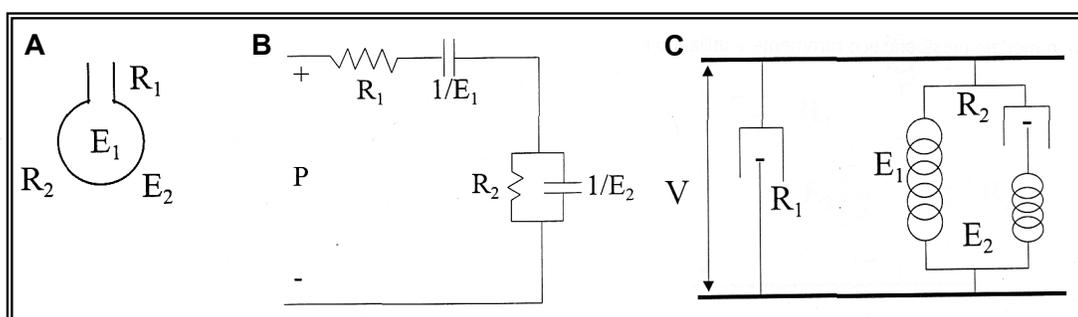


Figura 6 - Modelo linear bicompartimental. Representação anatômica (A): pulmões homogêneos com resistência de vias aéreas R_1 e elastância E_1 , apresentando as propriedades viscoelásticas teciduais representadas por R_2 e E_2 ; representação elétrica (B) e representação reológica (C). P = diferença de potencial elétrico; V = volume pulmonar.

O achado de uma histerese na curva volume-pressão *quasi*-estática em pulmões isolados levou à introdução do elemento plastoelástico ao modelo reológico (HILDEBRANT, 1970). O modelo plastoelástico difere do viscoelástico pela substituição do elemento viscoso (amortecedor R_2) no compartimento lento (corpo de Maxwell) por um elemento de fricção, o corpo de Coulomb, formando o corpo de Prandtl. O corpo de Coulomb começa a se movimentar após um determinado limiar de pressão ter sido atingido, quando, então, passa a dissipar energia, independentemente de sua velocidade de deslocamento. O corpo de Coulomb faz aumentar a histerese quando o fluxo é quase-estático (SIMIŁOWSKI *et al.*, 1991). Esse modelo é raramente utilizado *in vivo*.

Em 1956, Otis *et al.* realizaram uma análise teórica dos efeitos de diferenças locais das propriedades mecânicas sobre a distribuição da ventilação nos pulmões e sobre o comportamento mecânico global (OTIS *et al.*, 1956). Para tal, os pulmões foram considerados como sendo formados por um número de vias paralelas, cada uma consistindo de uma complacência (C) e uma resistência (R) em série. Através desse modelo, os autores concluíram que a distribuição da ventilação independe das variações de frequência respiratória, quando as constantes de tempo (produto de R e C) são as mesmas nas diferentes vias. Quando há diferença entre as constantes de tempo, a distribuição da ventilação passa a ser alterada pelas mudanças na frequência respiratória, sendo, posteriormente, acompanhadas por mudanças em todo o comportamento mecânico dos pulmões (com redução da complacência e resistência pulmonares, de acordo com o aumento da frequência). Trabalhando com indivíduos enfisematosos, Otis *et al.* (OTIS *et al.*, 1956) foram os pioneiros na investigação do comportamento do pulmão apresentando regiões com diferentes propriedades mecânicas e conseqüente distribuição não homogênea da ventilação. Esses autores apresentam o conceito de constantes de tempo para unidades ventiladas em paralelo, demonstrando que, na presença de constantes de tempo desiguais em diferentes compartimentos do sistema respiratório, a resistência total do sistema deveria decrescer com o aumento da frequência respiratória, refletindo diferenças temporais e espaciais na distribuição de gás.

Em 1964, Millic-Emili *et al.* padronizaram a técnica de medida da variação da pressão esofágica (Pes) através do uso do balonete posicionado no terço inferior do esôfago para estimar a variação da pressão intrapleural, permitindo utilizar as medidas de Pes para dividir as propriedades elásticas e resistivas do sistema

respiratório nos seus componentes relativos ao pulmão e parede torácica (MILLIC-EMILI *et al.*, 1964).

Em 1967, Sharp propôs um modelo viscoelástico similar ao de Mount não só para o pulmão, como também para a parede torácica, associando esse comportamento a um modelo mecânico baseado em molas e amortecedores (SHARP *et al.*, 1967). Posteriormente, Mead descreveu seu modelo com dois compartimentos em série: elastância E1 e resistência R1 das vias aéreas centrais conectados à elastância E2 e à resistência R2 das vias aéreas distais (MEAD, 1969). Este modelo também apresenta complacência e resistência decrescentes com o aumento da frequência respiratória.

Em 1985, Bates *et al.* (BATES *et al.*, 1985b) reunindo as informações de Otis *et al.* (OTIS *et al.*, 1956), Rattenborg & Holaday (RATTENBORG & HOLADAY, 1966) e Mount (MOUNT, 1955), reaperentaram o modelo originalmente proposto por Mount na forma de um modelo físico composto por elementos elásticos representados por molas e os resistivos expressos por amortecedores. Os autores realizaram uma análise teórica do comportamento não homogêneo do sistema respiratório submetido a ventilação mecânica com fluxo inspiratório constante, seguida por oclusão súbita das vias aéreas. Imediatamente após a oclusão, ocorre queda rápida da pressão traqueal (ΔP_1 , rs), indo do seu valor máximo (P_{max} , rs) até um ponto de inflexão (P_i , rs), seguida por queda lenta (ΔP_2 , rs) até atingir um platô, que corresponde à pressão de retração elástica do sistema respiratório (P_{el} , rs).

O modelo de Bates *et al.* é constituído por dois submodelos, pulmão e parede torácica, apresentando um arranjo em paralelo, uma vez que são submetidos à mesma variação de volume (Figura 7). A subunidade pulmonar consiste de um amortecedor, representando a resistência das vias aéreas (R_{init} , L), em paralelo com

um corpo de Kelvin, que consiste de uma mola representando a elastância estática ($E_{st,L}$) em paralelo com um corpo de Maxwell, caracterizado por uma mola, componente elástico ($E_{2,L}$), e um amortecedor, componente resistivo ($R_{2,L}$), dispostos em série. $E_{2,L}$, $R_{2,L}$ e a constante de tempo correspondente ($\tau_{2,L} = R_{2,L}/E_{2,L}$) estimam as propriedades viscoelásticas do pulmão. Já a subunidade da parede torácica é representada por uma resistência ($R_{init,w}$) e pelo corpo de Kelvin, caracterizado pela elastância estática da parede torácica ($E_{st,w}$) e dos parâmetros que correspondem a sua viscoelasticidade (E_{2w} , R_2 e τ_{2w}).

Quando esse modelo é alongado (afastamento das duas barras horizontais) a uma velocidade constante (v), a carga da mola E_2 aumenta com o tempo (T_i) e a velocidade do amortecedor R_2 se aproxima da velocidade de alongamento (v), assim, a força exercida pela mola E_2 aproxima-se de $R_2 \cdot v$. Se uma manobra de “interrupção de fluxo” for realizada, o movimento relativo das duas barras horizontais cessa; com isso, o comprimento da mola E_2 diminui gradualmente até atingir seu comprimento de equilíbrio. Logo, nesse modelo, o decaimento pressórico lento (ΔP_2), observado após a interrupção do fluxo, é interpretado como o equivalente ao relaxamento da mola E_2 , resultando em dissipação resistiva de energia no amortecedor R_2 .

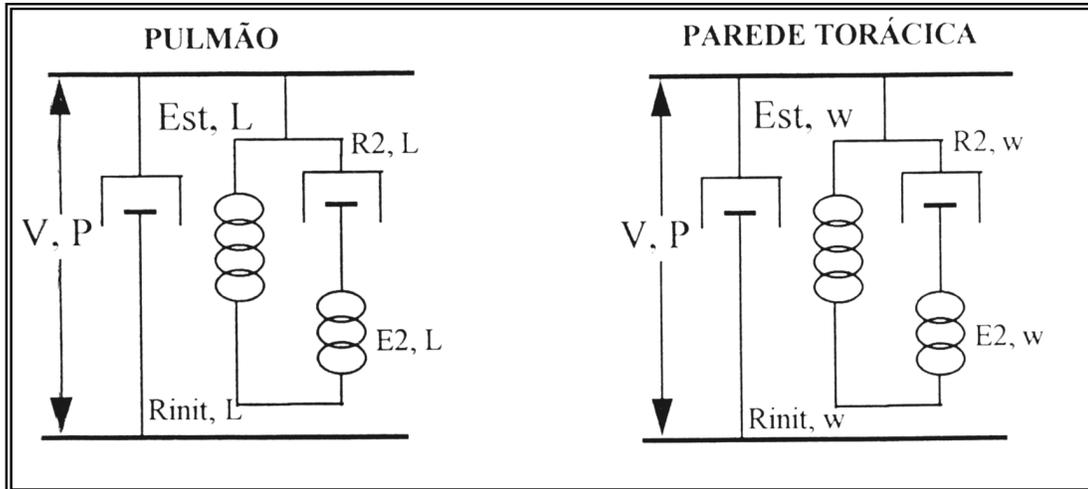


Figura 7 – Modelo de molas e amortecedores para interpretação da mecânica do sistema respiratório com a técnica de interrupção do fluxo, proposto por Bates *et al.* Pulmão e parede torácica apresentam um componente resistivo ($R_{init,L}$ e $R_{init,w}$, respectivamente) em paralelo com um corpo de Kelvin; composto por componente elástico (Est,L e Est,w , respectivamente) representando a elastância estática dos dois compartimentos em paralelo com um corpo de Maxwell, conjunto de amortecedor e mola em série ($R2,L - E2,L$, e $R2,w - E2,w$, respectivamente), os quais representam o comportamento viscoelástico. A distância entre as duas barras horizontais é análoga do volume pulmonar (V) e a tensão entre elas é análoga da pressão de abertura das vias aéreas (P).

Baseado no modelo de Bates *et al.* (BATES *et al.*, 1988b), a queda de pressão que ocorre imediatamente após a oclusão das vias aéreas, durante a insuflação pulmonar com fluxo constante, fornece a variação de pressão do sistema respiratório que seria obtida na ausência de desigualdades de constantes de tempo e *stress relaxation*, ou seja, o componente viscoso ou homogêneo do sistema respiratório. A queda mais lenta da pressão, que ocorre subsequente até ser atingido o platô, reflete a pressão dissipada em decorrência da viscoelasticidade e/ou inhomogeneidade do sistema, as quais são determinadas, respectivamente, pelo *stress relaxation* e *pendelluft* (BATES *et al.*, 1985B; BATES *et al.*, 1988b).

Stress relaxation é a capacidade do pulmão de se adaptar a uma insuflação mantida, apresentando redução da pressão em função do tempo. Quando permanece sob um comprimento constante (volume), a tensão pulmonar se altera com o tempo; logo, o gradiente de pressão diminui progressivamente. O *stress relaxation* ocorre após alterações súbitas do comprimento, *strain* (DORINGTON, 1980). Nesse caso, súbito significa que o tempo necessário para o estiramento é menor do que a constante de tempo ($R_2 \cdot C_2$). O *stress relaxation* depende do realinhamento da matriz extracelular e de perdas de energia nos tecidos pulmonares e na interface ar-líquido (HORIE & HILDEBRANDT, 1971). Já o *pendelluft* é a transferência de um pequeno volume de gás dos compartimentos pulmonares de maior pressão para os compartimentos de menor pressão, representando o reajuste estático das diferenças regionais de volume pulmonar resultantes de desigualdades de constante de tempo (BATES *et al.*, 1985B; OTIS *et al.*, 1956).

No pulmão, vários fatores contribuem para o *stress relaxation*, como o fenômeno de abertura e fechamento das vias aéreas e espaços alveolares, e as perdas de energia nos tecidos e na interface ar-líquido. As fibras de colágeno e elastina, isoladamente, apresentam pouca adaptação ao estiramento, mas o arranjo da matriz fibro-elástica apresenta contribuição significativa para esse fenômeno (HORIE & HILDEBRANDT, 1971).

O comportamento não homogêneo da parede torácica não está completamente esclarecido. A parede torácica pode se comportar como um sistema de dois compartimentos, um de baixa complacência, representado pela caixa torácica e outro de complacência mais elevada, o abdômen (PESLIN *et al.*, 1975). Além disso, a pressão intrapleural não é uniforme em toda a cavidade torácica, sendo afetada pela contração do diafragma (VU-DINH MINH *et al.*, 1974) e

intercostais (D'ANGELO *et al.*, 1974) além da movimentação do abdômen (D'ANGELO *et al.*, 1974; VU-DINH MINH *et al.*, 1974). As propriedades mecânicas do sistema respiratório podem sofrer influência da parede abdominal, ajudando a explicar a queda não homogênea da pressão pleural após oclusão das vias aéreas (ZIN *et al.*, 1989). A abertura extensa da parede abdominal leva ao aumento da elastância e resistência, provavelmente secundário à redistribuição de volumes gasosos no pulmão (ZIN *et al.*, 1989).

O primeiro estudo em animais realizado de acordo com o proposto por Bates *et al.* (BATES *et al.*, 1985b) com subdivisão dos componentes pulmonar e de parede, foi realizado por Saldiva *et al.* em 1987 (SALDIVA *et al.*, 1987). Posteriormente, outros trabalhos também demonstraram a contribuição significativa da parede torácica para as desigualdades do sistema respiratório (AULER *et al.*, 1987; ZIN *et al.*, 1989), comprovando que elas podem ser atribuídas aos componentes de pulmão e parede.

O método de oclusão das vias aéreas após insuflação com fluxo constante não é capaz de determinar a contribuição relativa do *pendelluft* (desigualdades de constantes de tempo) e do *stress relaxation* (componente viscoelástico) para o desenvolvimento da queda lenta observada na pressão traqueal (BATES *et al.*, 1985b e 1988a, KOCHI *et al.*, 1988a). No entanto, vários autores acreditam ser a maior contribuição representada provavelmente pelo *stress relaxation* (BATES *et al.*, 1988b; KOCHI *et al.*, 1988a, SIMIŁOWSKI *et al.*, 1991).

No final dos anos 80, foi demonstrada, através do método de oclusão ao final da inspiração, a dependência das resistências pulmonares em relação ao fluxo e volume (KOCHI *et al.*, 1988a). Em condições de isovolume, a resistência pulmonar intrínseca do pulmão ($R_{in,t,L}$) e do sistema respiratório ($R_{in,t,rs}$) aumentam

linearmente com o aumento do fluxo, enquanto que a resistência adicional (ΔR_{L} e ΔR_{rs}), determinada pela dissipação de energia para vencer o componente viscoelástico e/ou inhomogêneo, diminui exponencialmente. Esse comportamento se reflete na resistência pulmonar total ($R_{tot,L}$) que é maior em baixos fluxos do que em fluxos intermediários. Na situação de isofluxo, aumentando-se o volume, $R_{init,L}$ e $R_{init,rs}$ decrescem, enquanto que $R_{tot,L}$ e ΔR_{rs} aumentam (D'ANGELO *et al.*, 1989; KOCHI *et al.*, 1988a). As propriedades mecânicas da parede torácica, por sua vez, também apresentam dependência em relação às variações de fluxo e volume (KOCHI *et al.*, 1988b).

Em 1988, o modelo de oclusão ao final da inspiração foi validado através de estudos experimentais utilizando cápsulas posicionadas em pontos diferentes da superfície pleural. Ao medir diretamente a pressão alveolar, comprovou-se ser esta homogênea através dos pulmões, apresentando pico de pressão coincidente com o ponto de inflexão (P_i) observado na curva de pressão traqueal. Logo, a pressão alveolar mostrava comportamento semelhante ao encontrado na segunda fase da pressão traqueal, a de queda lenta. Tal observação indica que a variação de pressão responsável pela queda lenta (ΔP_2) ocorre em consequência a um fenômeno distal ao alvéolo, ou seja, no tecido pulmonar. Logo, ΔP_2 é uma manifestação do comportamento tecidual de adaptação ao stress (BATES *et al.*, 1988b; SALDIVA *et al.*, 1992). Bates *et al.* (BATES *et al.*, 1988b) mostraram que a heterogeneidade de distribuição da ventilação não é importante na determinação de ΔP_2 . Posteriormente, estudos em animais intactos mostraram, através do uso de balão esofágico ou de cápsula alveolar com o tórax fechado, que um modelo semelhante poderia ser evocado para a parede torácica (SIMILOWSKI *et al.*, 1989)

e, em 1990 (AULER *et al.*, 1990) passou-se a admitir um componente viscoso da parede torácica em pacientes normais e com SDRA.

Apesar das diversas técnicas que analisam a mecânica do sistema respiratório, nos últimos anos o método da oclusão ao final da inspiração vem sendo bastante utilizado, a fim de estudar a mecânica respiratória tanto em animais quanto em humanos anestesiados (AULER *et al.*, 1987; BATES *et al.*, 1985B; D'ANGELO *et al.*, 1989 e 1994, SALDIVA *et al.*, 1987; ROCCO *et al.*, 2004; XISTO *et al.*, 2005; FERNANDES *et al.*, 2006). Este método foi o utilizado no presente trabalho por permitir uma análise pioneira e mais completa da mecânica pulmonar durante a ventilação seletiva.

JUSTIFICATIVA

2. JUSTIFICATIVA

A ventilação seletiva (OLV) vem sendo amplamente estudada, tanto clínica, quanto experimentalmente, uma vez que é muito utilizada na prática cirúrgica. Muito já se sabe acerca da técnica, suas indicações, contra-indicações, repercussões sobre a hemodinâmica e *déficits* de oxigenação durante o procedimento. Entretanto, ainda são escassas as informações sobre os efeitos do manejo ventilatório durante a utilização da técnica sobre a estrutura e função pulmonares.

Desde que se iniciou a utilização da OLV, enfatiza-se a manutenção da oxigenação adequada, sugerindo a utilização de altos volumes correntes (V_T). Entretanto, não havia preocupação com as repercussões funcionais da hiperdistensão alveolar durante a OLV, apesar do amplo conhecimento acerca dos prejuízos de tal estratégia durante a ventilação mecânica convencional bilateral.

Recentemente, iniciaram-se os estudos e os questionamentos acerca dos prejuízos das estratégias ventilatórias utilizadas durante a OLV (GAMA DE ABREU *et al.*, 2003; BARDOUIN, 2003; SENTÜRK, 2006).

Foi demonstrado *ex vivo* que, durante a OLV, a redução do V_T pode minimizar a hiperdistensão e a lesão pulmonar, quando em associação a PEEP (GAMA DE ABREU *et al.*, 2003). Todavia, são necessários estudos *in vivo* que visem a analisar as repercussões funcionais, morfométricas e moleculares causadas pela utilização de altos V_T , demonstrando os efeitos de V_T menores associados a PEEP, propondo a utilização de estratégias protetoras durante a OLV.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

Objetivos Gerais

1. Testar a hipótese de que volumes correntes (V_T) utilizados na ventilação bilateral convencional (10 mL/kg) podem acarretar alterações funcionais, morfométricas e moleculares quando administrados em apenas um pulmão durante a ventilação seletiva;
2. Testar se a utilização de metade do V_T utilizado convencionalmente (5 mL/kg) pode acarretar alterações funcionais e moleculares durante a ventilação seletiva;
3. Testar os efeitos da associação de 5 cmH₂O de PEEP com V_T de 5 mL/kg, demonstrando possíveis efeitos protetores de tal estratégia.

Objetivos Específicos

Analisar o efeito de diferentes V_T sobre:

- a mecânica respiratória;
- a estrutura do pulmão, através da microscopia óptica objetivando dar suporte anatômico aos achados funcionais;
- o remodelamento da matriz extracelular pulmonar, através da análise da expressão de RNAm para pró-colágeno tipo III; e,
- a PaO₂ visando a verificar os graus de oxigenação ocasionados pelas diferentes estratégias ventilatórias utilizadas.

MATERIAIS E MÉTODOS

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4. 1. Animais Utilizados e Grupos Experimentais

Foram utilizados trinta e seis ratos Wistar (190-210 g), oriundos do biotério do Laboratório de Fisiologia da Respiração do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Os animais foram divididos em seis grupos de seis animais cada. Nos grupos V5C e V10C, ambos os pulmões foram ventilados com V_T de 5 e 10 mL/kg, respectivamente e PEEP de aproximadamente 2 cmH₂O (PEEP fisiológica). Nos grupos OLV-V5 e OLV-V10, os pulmões direitos foram ventilados seletivamente com V_T de 5 mL/kg e 10 mL/kg, respectivamente e PEEP de aproximadamente 2 cmH₂O (PEEP fisiológica). No grupo OLV-V5P5, o pulmão direito foi ventilado seletivamente com V_T de 5 mL/kg e PEEP de 5 cmH₂O. O grupo controle (C) não foi submetido à ventilação mecânica, permanecendo em respiração espontânea e utilizado apenas para a análise da morfometria pulmonar e quantificação de RNAm para pró-colágeno tipo III.

4.2. Desenho Experimental

Os animais foram sedados com diazepam (5 mg i.p.), anestesiados com pentobarbital sódico [Hypnol[®], Cristália, Itapira, SP, Brasil (20 mg/kg i.p.)]. Essa dose é suficiente para manter o animal em plano anestésico (supressão do reflexo córneo-palpebral) durante todo o experimento.

Depois de anestesiados, os animais foram colocados em uma pequena mesa sob foco cirúrgico em decúbito dorsal, sendo seus membros fixados por esparadrapo. Os membros superiores foram mantidos estendidos a 90 graus em relação ao corpo e os membros inferiores estendidos em diagonal. Após o posicionamento cirúrgico, realizou-se uma pequena incisão longitudinal medial de aproximadamente 2 cm de extensão no pescoço dos animais, seguida de divulsão dos tecidos até exposição completa do terço inicial da traquéia. A seguir uma cânula de polietileno (PE 240, Intramedic®, Clay-Adams Inc., Nova York, EUA) com 90 mm de comprimento e 1,8 mm de diâmetro, foi introduzida pela traqueotomia, sendo fixada inicialmente na porção proximal por meio de fios de algodão. Ao longo do experimento, nos grupos ventilados seletivamente, a cânula foi deslocada para o brônquio-fonte direito e novamente fixada com fios de algodão. Nestes grupos, o pulmão esquerdo foi excluído do processo ventilatório, colabando totalmente.

Os animais foram paralisados com injeção intravenosa de trietilodeto de galamina (2 mg/kg), acoplados à prótese ventilatória e ventilados por um ventilador de fluxo constante (Samay VR15, Universidad de la Republica, Montevideo, Uruguai) com volumes correntes (V_T) de 5 ou 10 mL/kg, dependendo do grupo estudado.

Após a adaptação ao respirador, os animais foram submetidos à incisão cirúrgica por tesoura na linha média do abdômen justo abaixo do apêndice xifóide. A incisão foi estendida, superficialmente, ao longo da parede torácica sobre o esterno, sendo, então, a pele do animal retirada por tração lateral. A seguir, a incisão abdominal foi estendida lateralmente, para esquerda e para direita, seguindo o bordo inferior das costelas até atingir a linha axilar anterior, bilateralmente. Com a cavidade abdominal aberta, foi possível visualizar o diafragma. Imediatamente antes da perfuração do diafragma a cânula traqueal foi conectada a um transdutor de

pressão. Perfurado o músculo, o traçado de pressão apresentou um deslocamento positivo correspondente à pressão de retração elástica do pulmão. Essa mesma pressão (cerca de 2 cmH₂O – PEEP fisiológica) ou uma PEEP de 5 cmH₂O foi instalada no ventilador artificial dependendo do grupo estudado (SALDIVA *et al.*, 1992).

A parede torácica anterior foi, então, removida por cortes longitudinais bilaterais ao nível da linha axilar anterior, em toda sua extensão, e corte superior, abaixo da clavícula.

O ventilador foi ajustado previamente para gerar, quando desejado, uma pausa de 5 segundos ao final da inspiração. Foram tomados cuidados especiais na manutenção do volume ($V_T = 5$ ou 10 mL/kg) e fluxo ($V' = 10$ mL/s) constantes em todos os animais, a fim de evitar os efeitos de diferentes fluxos, volumes e duração da inspiração nas variáveis medidas (KOCHI *et al.*, 1988a e 1988b).

A cânula foi conectada a um pneumotacógrafo para pequenos animais, descrito por Mortola & Noworaj (MORTOLA & NOWORAJ, 1983), sendo o respirador acoplado à outra extremidade do pneumotacógrafo. Este é constituído por cânula metálica com duas saídas laterais conectadas a um transdutor diferencial de pressão, Validyne MP 45-2 (Engineering Corp, Northridge, CA, EUA), para medida de fluxo aéreo. O volume foi obtido por integração do sinal de fluxo. Através de outra saída lateral, a via aérea foi conectada a um transdutor diferencial de pressão Validyne MP45-2 (Engineering Corp, Northridge, CA, EUA) para medida da pressão traqueal (Ptr).

Uma vez que não existem modificações abruptas no diâmetro no nosso circuito, foram evitados erros de medida da resistência ao fluxo (CHANG & MORTOLA, 1981; LORING *et al.*, 1979). Todos os sinais foram condicionados e

amplificados em um polígrafo Beckman tipo R (Beckman Instruments Schiller Park, IL, EUA). Os sinais de pressão e fluxo foram passados através de filtros Bessel de 8 pólos com frequência de corte de 100 Hz (902LPF, Frequency Devices, Haverhill, MA, EUA), convertidos de analógico para digital (DT-2801A, Data Translation, Malboro, MA, EUA) e armazenados em computador. Todos os dados foram coletados usando o software LABDAT (RHT-InfoData Inc., Montreal, Quebec, Canadá) (Figura 8).

Nos grupos ventilados seletivamente, verificou-se o correto posicionamento da cânula traqueal através de visualização direta da atelectasia do pulmão esquerdo e a expansão de todo o pulmão direito durante o experimento. Evitou-se ao máximo manipular a cânula traqueal com aspirações e insuflações, a fim de eliminar possíveis interferências sobre os parâmetros medidos.

Os parâmetros da mecânica respiratória foram obtidos através da captação de 15 ciclos respiratórios, pelo método da oclusão ao final da inspiração. 5 ciclos respiratórios iniciais foram coletados, imediatamente após o posicionamento da cânula traqueal a fim de evitar possíveis mecanismos de válvulas e vazamentos.

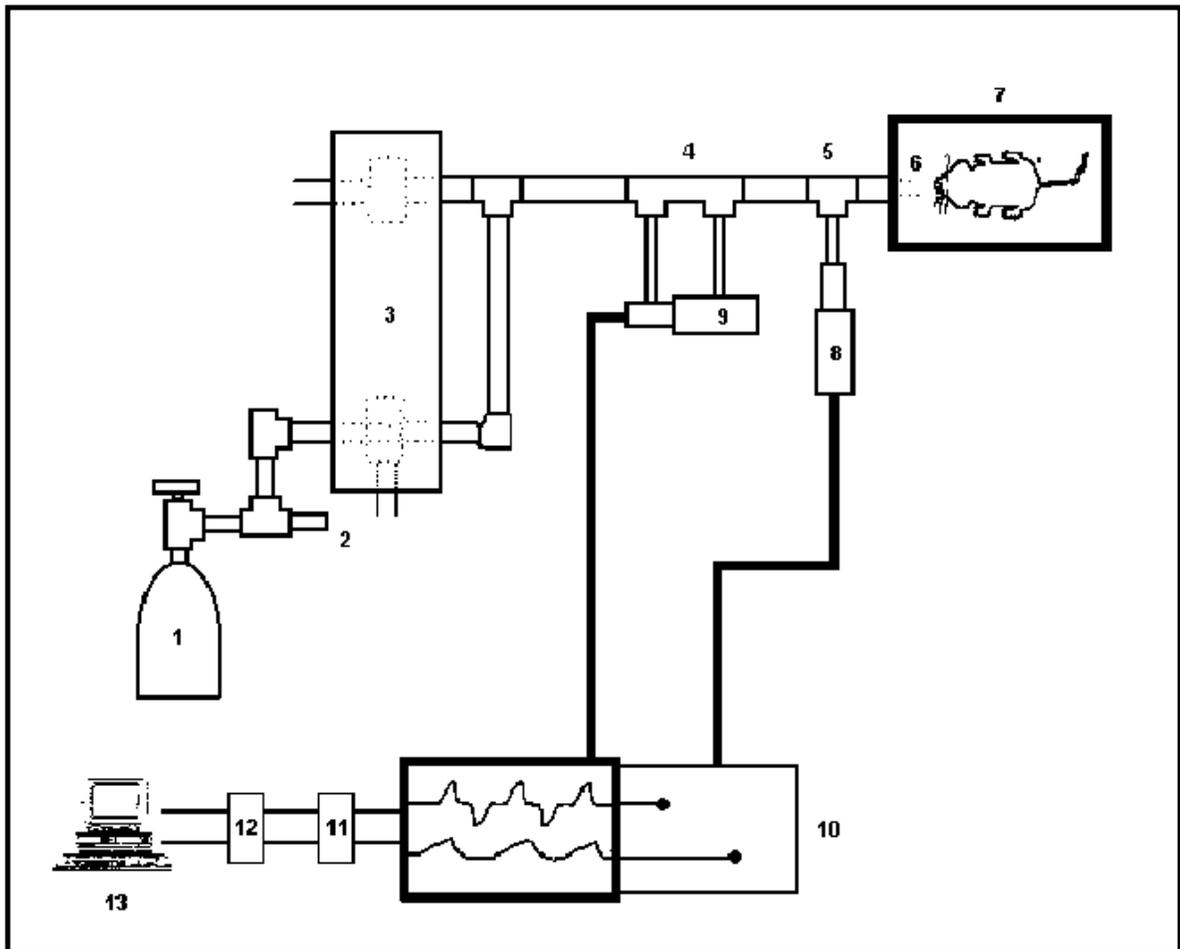


Figura 8 – Montagem experimental consistindo de:

- 1 - Cilindro de ar comprimido.
- 2 - Válvula redutora de pressão
- 3 - Ventilador de fluxo inspiratório constante composto por duas válvulas solenóides.
- 4 - Pneumotacógrafo.
- 5 - Peça em "T" para medição de pressão nas vias aéreas.
- 6 - Cânula traqueal.
- 7 - Mesa cirúrgica.
- 8 - Transdutor diferencial de pressão traqueal.
- 9 - Transdutor diferencial de pressão para medição de fluxo.
- 10 - Polígrafo de oito canais para amplificação dos sinais de fluxo e pressão traqueal
- 11 - Filtros.
- 12 - Conversor analógico-digital de 12 bits.
- 13 - Microcomputador.

4. 3. Método de Oclusão ao Final da Inspiração.

A mecânica respiratória foi avaliada pelo método de oclusão ao final da inspiração (BATES *et al.*, 1985b), que permite analisar separadamente os componentes elástico, resistivo e viscoelástico e/ou inhomogêneo do sistema respiratório.

No animal com o tórax aberto, a P_{tr} é, na realidade, a pressão transpulmonar (PL). Após a oclusão das vias aéreas ao final da inspiração, sob fluxo constante, ocorre uma queda súbita da PL até um ponto de inflexão (P_i) a partir do qual o decaimento da pressão assume caráter mais lento, atingindo um platô em sua porção terminal. Esta fase de platô corresponde à pressão de retração elástica do pulmão (P_{el}). A diferença de pressão que caracteriza a queda rápida inicial (ΔP_1), representada pela diferença entre a pressão máxima inicial (P_{max}) e o ponto a partir do qual a queda se torna mais lenta (P_i), corresponde ao componente viscoso pulmonar. A segunda variação de pressão (ΔP_2), representada pela queda lenta, do $P_{i,L}$ ao platô (P_{el}), reflete a pressão dissipada para vencer os componentes viscoelástico (*stress relaxation*) e/ou inhomogêneo (*pendelluft*) do tecido pulmonar. A soma de ΔP_1 e ΔP_2 fornece a variação total de pressão no pulmão (ΔP_{tot}) (Figura 9).

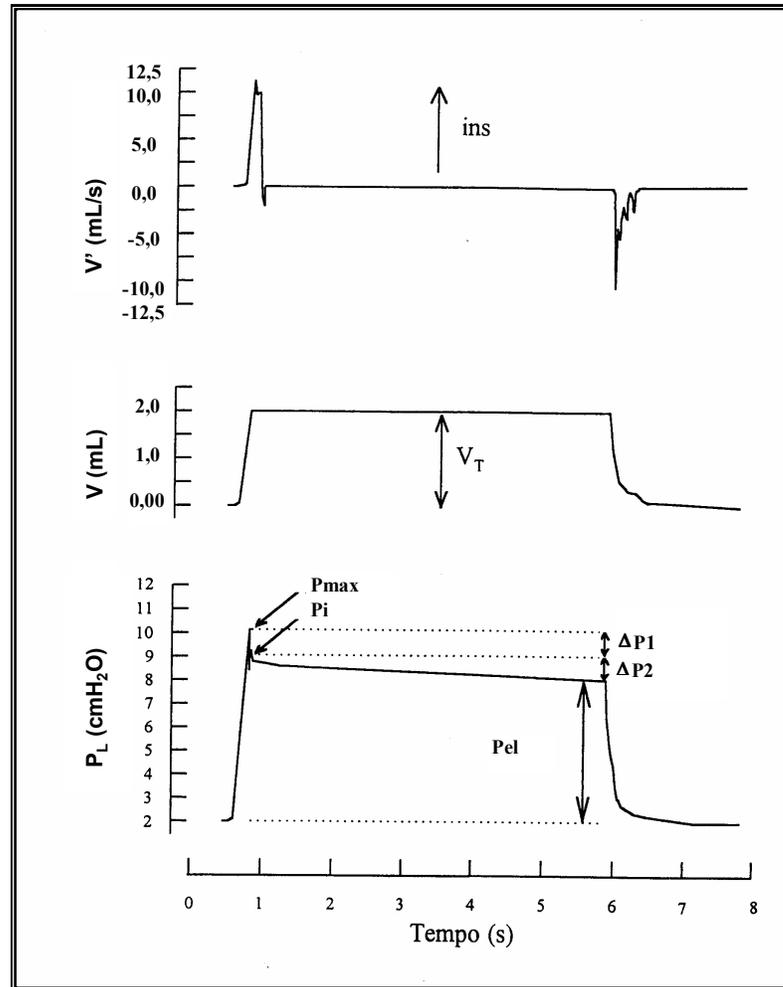


Figura 9 – Método de Oclusão ao Final da Inspiração. Registros dos sinais de fluxo aéreo, volume (V) e pressão transpulmonar (P_L) em função do tempo. Os pulmões foram ventilados com volume corrente de 5 ou 10 mL/kg dependendo do grupo estudado e fluxo aéreo de 10 mL/s. Ao final da inspiração, é realizada 1 oclusão de 5 segundos das vias aéreas. Após a oclusão, há uma queda rápida na P_L ($\Delta P1$) que corresponde a $P_{max} - P_i$, pressão dissipada para vencer o componente viscoso do pulmão, seguida por uma queda lenta ($\Delta P2$), pressão dissipada para vencer os componentes viscoelástico e/ou inhomogêneo do pulmão, até um ponto de equilíbrio elástico, representado pela pressão de retração elástica pulmonar (P_{el}). A linha de base do registro de pressão corresponde à pressão positiva ao final da expiração (PEEP) de aproximadamente 2 cmH₂O.

A complacência estática (C_{st}) do pulmão pôde, então, ser obtida dividindo-se o volume corrente por P_{el} . A C_{st} foi corrigida pela CRF, em todos os grupos, e

expressa como complacência específica (Csp), já que não seria possível comparar as medidas relacionadas a um único pulmão com aquelas provenientes de dois pulmões.

O aparelho utiliza uma válvula com tempo de fechamento definido (10 ms) para a realização da oclusão. Como este fechamento não é absolutamente instantâneo, o volume nunca cai a zero imediatamente após a oclusão, propiciando, assim, a existência de um pequeno fluxo. Este fluxo é responsável pelo aumento do volume pulmonar e, conseqüentemente, de P_i e P_{el} . Por isso, foi feita correção de acordo com Kochi *et al.* (KOCHI *et al.*, 1988a).

As seguintes fórmulas e variáveis foram utilizadas na análise da mecânica pulmonar:

P_{max} P_{el} $\Delta P_2 = P_i - P_{el}$ $C_{st} = V_T / P_{el}$ $C_{sp} = C_{st} / CRF$
--

Onde:

ΔP_2 = variação de pressão relativa ao componente viscoelástico e/ou inhomogêneo pulmonar

P_{max} = pressão transpulmonar máxima atingida

P_i = pressão transpulmonar no ponto de inflexão

P_{el} = pressão de retração elástica pulmonar

C_{st} = complacência estática pulmonar

C_{sp} = complacência específica pulmonar

A resistência total do equipamento (R_{eq}), incluindo a cânula traqueal, foi previamente aferida através da aplicação de fluxos de ar ao sistema, com concomitante registro das variações de pressão (ΔP). Uma vez que $R = \Delta P / V'$, a resistência do equipamento corresponde ao coeficiente angular da curva $\Delta P \times V'$. A R_{eq} , constante até fluxos de 26 mL/s (bem acima da faixa de fluxo utilizada no presente experimento), foi de 0,22 cmH₂O/mL/s. A variação de pressão determinada pelo equipamento ($\Delta P_{eq} = R_{eq} \cdot V'$) foi subtraída das pressões resistivas do pulmão, de tal forma que os resultados representam as propriedades mecânicas intrínsecas.

Computou-se a mecânica respiratória em dois momentos: imediatamente após a cânula traqueal ser posicionada, na traquéia (grupos V5C e V10C) ou no brônquio fonte direito (OLV-V5, OLV-V5P5 e OLV-V10) (ANTES) e após 1 h de ventilação mecânica (DEPOIS).

4. 4. Análise da Pressão Parcial de O₂

Amostras de sangue foram retiradas da artéria femoral direita para análise da PaO₂ imediatamente antes da instituição da ventilação mecânica e após 1 h do início da mesma. O analisador de gases AVL (AVL Compact 1 Blood Gas Analyser) foi utilizado para realizar as mensurações.

4. 5. Remoção dos Pulmões

Imediatamente após a medida da mecânica respiratória, o abdômen foi aberto e 1 mL de heparina, injetado na veia cava inferior. Após 1 minuto, os animais foram exangüinados por seção cirúrgica da aorta e veia cava inferior em suas porções

abdominais. Em seguida, a traquéia (grupos V5C e V10C) ou o brônquio-fonte direito (grupos OLV-V10, OLV-V5 e OLV-V5P5) foram ocluídos ao final da expiração. A porção abdominal do esôfago foi identificada e isolada, sendo presa por uma pinça hemostática. As estruturas do pescoço serão dissecadas com liberação das vias aéreas. A pinça que prende o esôfago foi suavemente tracionada para cima, permitindo separá-lo das estruturas aderidas à parede torácica posterior, trazendo consigo o bloco coração-pulmão. Com todas as estruturas individualizadas, a traquéia ou o brônquio-fonte foram seccionados acima do local ligado pelo fio e, posteriormente, o esôfago foi separado do conjunto por leve tração.

4. 6. Determinação da Capacidade Residual Funcional (CRF)

Os pulmões foram pesados em balança de precisão (peso inicial) (Precision – PR 1000, com capacidade de 1 kg e precisão de 1cg, Dourado, SP, Brasil). A seguir, o volume do pulmão foi medido através da volumetria por deslocamento de líquido. Um *becker* de 500 mL, contendo água destilada foi posicionado sobre a balança. Uma peça metálica ligada a um peso adicional suspensos por uma haste, foram posicionados dentro do *becker*. A balança, foi então, ajustada a zero. Os pulmões foram submersos presos à peça metálica e ao peso adicional para que afundassem completamente, sem que tivessem contato com as paredes do *becker*. Ocorreu, então, deslocamento de volume e o conjunto foi novamente pesado (peso final). O peso em gramas indicado na balança correspondeu ao volume do órgão em mililitros, assumindo que a densidade da água destilada seja semelhante à do tecidos e igual a 1,0. O volume deslocado (ou peso final) menos o peso inicial dos

pulmões é igual ao volume de ar contido nos pulmões, ou seja, a CRF (CRF = volume deslocado – peso inicial) (SCHERLE, 1970).

4. 7. Estudo da Morfometria Pulmonar

Após a medida da CRF, o lobo médio do pulmão direito foi ocluído por um nó com linha de algodão e congelado através de imersão, por aproximadamente 3 minutos, em nitrogênio líquido, retirado e mantido em solução de Carnoy (etanol 60%, clorofórmio 30% e ácido acético 10%, por volume) a -70°C por 24 h. Após este período, o material foi desidratado progressivamente através de imersão em soluções com concentração crescente de etanol, como discriminado abaixo:

- MC-1: etanol 70%, clorofórmio 22,5% e ácido acético 7,5%, a -20°C durante 1 h;
- MC-2: etanol 80%, clorofórmio 15% e ácido acético 5%, a -20°C durante 1 h;
- MC-3: etanol 90%, clorofórmio 7,5% e ácido acético 2,5%, a -20°C durante 1 h;
- Etanol 100%, a -20°C por 1 h.

Os pulmões foram, então mantidos a -4°C por 24 h e, posteriormente, colocados em solução de formol tamponado, em temperatura ambiente, até o seu processamento. Após a fixação, o material foi embebido em parafina para a obtenção de cortes histológicos com $3\ \mu\text{m}$ de espessura.

As lâminas contendo os cortes pulmonares foram coradas com hematoxilina e eosina (HE) e analisadas por microscopia óptica (Axioplan, Zeiss, Oberkochen, Alemanha) segundo seus aspectos qualitativos e quantitativos. Para a análise descritiva, toda a superfície da lâmina foi observada em aumento de 100 e 400x.

A análise quantitativa foi realizada através da técnica convencional de contagem de pontos (*point-counting*) (GUNDERSEN *et al.*, 1988), utilizando-se uma

ocular acoplada ao microscópio, contendo um sistema de referência de 100 pontos e 50 segmentos de reta dispostos em paralelo (Figura 10). Em um aumento de 200x, foram avaliados dez campos aleatórios e não coincidentes por lâmina. Foi quantificada a fração de área ocupada por alvéolos normais, colapsados e hiperinsuflados. O número de pontos que caíram em área de alvéolo normal, colapsado ou hiperinsuflado foi dividido pelo total de pontos contados em cada campo analisado (normal + colapsado + hiperinsuflado) e expresso sob a forma de percentual.

Em um aumento de 1000x, foram avaliados dez campos aleatórios e não coincidentes, sendo quantificados os seguintes parâmetros: tecido pulmonar, células polimorfonucleares e células mononucleares. Pontos que caíram sobre área somente de tecido foram computados e divididos pelo número total de pontos do tecido (tecido + células no tecido). O número de pontos que caíram sobre as células polimorfonucleares ou mononucleares do parênquima pulmonar foi dividido por essa relação de tecido e expressos sob a forma de percentual.

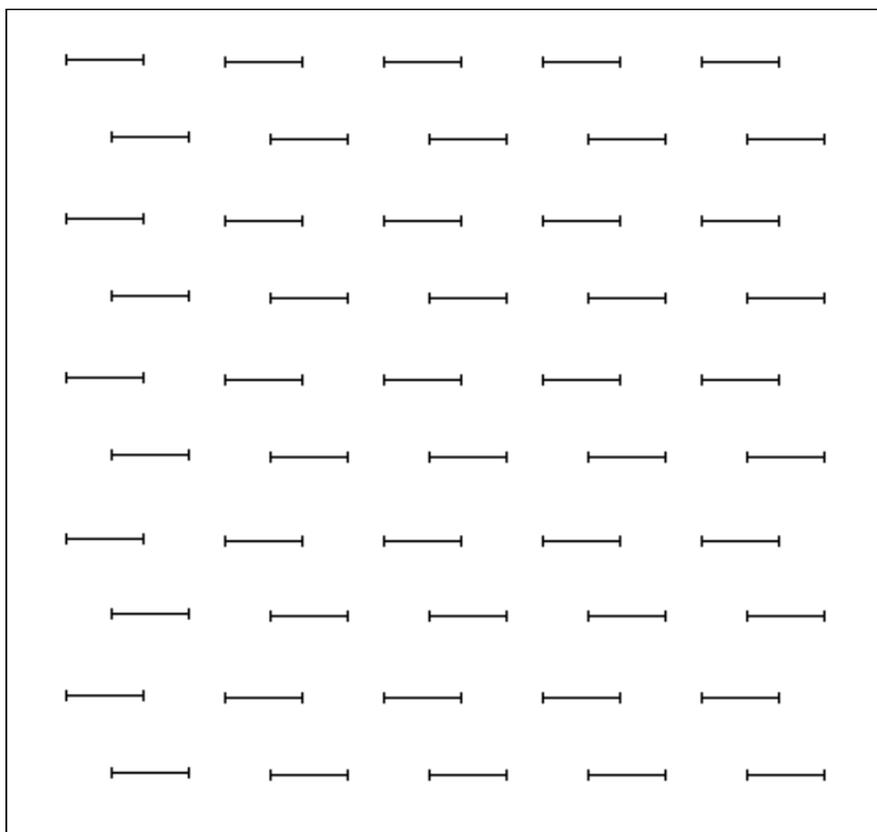


Figura 10 – Representação esquemática do retículo com 100 pontos e 50 linhas utilizado para quantificação dos parâmetros morfométricos.

4. 8. Quantificação da Expressão de RNAm para Pró-Colágeno Tipo III

Tiras periféricas e longitudinais de parênquima pulmonar do pulmão direito (0,3 x 0,3 x 1 cm) de todos os grupos foram retiradas com bisturi estéril e utilizadas para a análise da expressão de RNAm para Pró-colágeno III (PCIII). O material foi congelado em nitrogênio líquido e armazenado em “criotubo” no freezer a -70°C até o processamento.

4. 8.1. Extração de RNA Total de Tecido Pulmonar.

As amostras de tecido pulmonar foram homogeneizadas em TRIzol® Reagent (Gibco BRL - Life Technologies, Rockville, MD, EUA). O TRIzol® Reagent é uma solução monofásica de fenol e de guanidina isotilcianato, correspondendo a uma variação do método desenvolvido por Chomczynski e Sacchi em 1987. Após a extração, realizada de acordo com as instruções do fabricante, o RNA precipitado foi solubilizado em 20 µL de água tratada com dietilpirocarbonato (DEPC). A concentração das amostras de RNA-total foi determinada por espectrofotometria no comprimento de onda de 260 nanômetros. A integridade das amostras foi verificada através de eletroforese em gel de agarose 1% contendo 0,5 µg/mL de brometo de etídeo. O gel foi submerso em tampão TAE 1X e a eletroforese realizada a 100 V por aproximadamente 45 minutos.

4. 8.2. Transcrição Reversa (RT)

Para a síntese da primeira fita de ácido desoxirribonucléico complementar (DNAC), 1 µg de RNA-total extraído do pulmão dos animais foi incubado com 0,5 µg/mL de oligo dT12-18 (Gibco BRL - Life Technologies, Rockville, MD, EUA) a 94°C por 5 minutos. A transcrição reversa das amostras foi realizada em um volume total de 25 µL, contendo 10 mM de deoxi-nucleotídeo trifosfato (dNTPs) (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ, EUA), 0,1 M de dithiothreitol (DTT) (Gibco BRL - Life Technologies, Rockville, MD, EUA), 5X First Strand Buffer (Gibco BRL - Life Technologies, Rockville, MD, EUA), 3U de inibidor de RNAase (RNAsin) e 2,5U de MMLV-RT (Moloney-murine-leukemia-vírus-reverse-transcriptase) (ou

SuperScript™ II RT) (Gibco BRL - Life Technologies, Rockville, MD, EUA). Após incubação por 40 minutos a 37°C, foram adicionados mais 2,5 U da enzima MMLV-RT ou SuperScript™ II RT (Gibco BRL - Life Technologies, Rockville, MD, EUA) e uma nova incubação foi realizada a 37°C por 40 minutos. Para certificarmos a ausência de contaminação ou amplificação de DNA genômico a transcriptase reversa não foi adicionada em um tubo experimental chamado de RT (-). O DNAc obtido foi estocado a -20°C até a realização da reação de PCR.

4. 8.3. Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)

O DNAc, obtido na etapa anterior foi utilizado como molde nas reações de PCR. Para estes experimentos, foram sintetizados oligonucleotídeos iniciadores (*primers*) específicos para os genes do procolágeno III e do gliceraldeído-3-fosfato-desidrogenase (GAPDH), utilizado como controle positivo em todas as reações. Estes oligonucleotídeos possuem entre 18 a 30 nucleotídeos e composição de g-c entre 50-60%, sendo confeccionados com base na seqüência dos genes em estudo já publicados no genebank (Bethesda, MD, EUA). A tabela 2 mostra a seqüência e localização dos *primers*, bem como o tamanho dos produtos de amplificação obtidos a partir da reação de RT-PCR. Para evitar a amplificação inespecífica, os *primers* sintetizados foram posicionados em diferentes éxons. Desta forma, foi possível distinguir, por tamanho, os produtos de PCR derivados da amplificação do DNAc dos derivados da contaminação de DNA genômico. As reações de PCR foram realizadas em um termociclador geneamp PCR system 2400 (Perkin Elmer – Norwalk. EUA).

Tabela 2 – *Primers* utilizados nas reações de RT-PCR. A posição do *primer* e o tamanho esperado dos produtos de amplificação são dados com base na seqüência de cDNA do gene já clonado para rato.

MOLECULA	SEQÜENCIA DO PRIMER	POSIÇÃO	TAMANHO
GAPDH			
Sense	5' GTC TTC ACC ACC ATG GAG 3'	325 – 342	643 pb
Antisense	5' CGA TGC CAA AGT TGT CAT G 3'	517 – 535	211 pb
Procolágeno III			
Sense	5' CTG CCA TTG CTG GAG TTG 3'	903-1010	126 pb
Antisense	5' GAC GCC ATC CTC TAG AAC 3'	1529-1546	643 pb

O DNAc foi utilizado nas reações de PCR contendo diferentes pares de *primers*. Para a amplificação, foram utilizados 25 pmoles de cada oligonucleotídeo, 1,25 mM dNTP (Amershan Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ, EUA), 50 mM KCl, 2 mM MgCl₂, 10 mM Tris-Cl pH 9.0, 0,1% Triton X-100 (Amershan Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ, EUA) e 2,5 U de Taq DNA Polimerase (Gibco BRL - Life Technologies, Rockville, MD, EUA), em um volume total de 25 µL de reação. O programa utilizado consiste de desnaturação a 94°C por 45 segundos, anelamento a 54°C tanto para pró-colágeno III quanto para GAPDH por 45 segundos e extensão a 72°C por 1 minuto por 36 ciclos. O último ciclo é seguido por uma extensão a 72°C por 10 minutos a 4°C por tempo indeterminado (tabela 3).

Tabela 3 – Descrição das condições das reações de RT-PCR

PRIMER	CONDIÇÕES						n° de ciclos
	Desnaturação	Tempo	Ligação	Tempo	Extensão	Tempo	
Procolágeno III (rato)	94°C	45 s	54°C	45 s	72°C	60 s	36
GAPDH (rato)	94°C	45 s	54°C	45 s	72°C	60 s	36

Para excluir a possibilidade de contaminação, foram realizados controles negativos para cada reação. Nestes tubos foi adicionada água ao invés de DNAC.

Após a reação de PCR, 25 µL de cada amostra, correspondente aos vários grupos experimentais de animais, foram submetidas à eletroforese em gel de agarose 1,5 %. Os produtos de amplificação foram identificados de acordo com o peso molecular esperado.

O gene do GAPDH, abundantemente expresso em todas as células sem sofrer variação da sua expressão com os diferentes tratamentos realizados neste trabalho, serviu como controle interno de todos os experimentos de RT-PCR. Pares de oligonucleotídeos correspondentes ao GAPDH foram amplificados conjuntamente com o gene em estudo para todas as reações de PCR realizadas. A expressão de RNAm para PCIII foi representada pela relação entre a intensidade das bandas de PCIII e GAPDH, ambos originados do mesmo tubo de reação. Todas as reações incluíram um controle negativo RT (-). Considerou-se “1” a relação PCIII/GADPH do grupo controle (C). As demais relações foram normatizadas em relação a esse valor.

4.9. Aspectos éticos

Os animais receberam cuidados em concordância com os “Principles of Laboratory Animal Care”, formulados pela National Society for Medical Research (Estados Unidos da América) e com o “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals” preparado pela United States National Academy of Sciences. O protocolo experimental foi aprovado pela Comissão de Avaliação do Uso de Animais em Pesquisa (CAUAP) do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

4. 10. Análise Estatística

A normalidade dos dados e a homogeneidade das variâncias foram testadas pelo Teste de Kolmogorov-Smirnov com correção de Lilliefors e Teste da Mediana de Levene, respectivamente. Como ambas as condições foram satisfeitas, foi utilizada a análise de variância One-Way ANOVA para comparar os valores de mecânica pulmonar antes e após 1 hora de ventilação mecânica entre os grupos V5C, OLV-V5 e OLV-V5P5 e o teste *t* student para comparação dos valores referentes aos grupos V10C e OLV-V10, separadamente. Utilizou-se o teste *t* pareado para análise das variações na mecânica pulmonar dentro de cada grupo, antes e após 1 h de ventilação mecânica. A CRF, morfometria pulmonar, PaO₂ e a expressão de RNAm para pró-colágeno tipo III foram comparados entre todos os grupos, incluindo o grupo C, através da análise de variância One-Way ANOVA. Quando comparações múltiplas foram necessárias, aplicou-se o teste de Student-Newman-Keuls. Os parâmetros apresentados em forma percentual foram

submetidos à transformação arcoseno, a fim de tornar sua distribuição próxima ao normal, permitindo, assim, a realização dos testes de variância.

A análise estatística foi realizada com o programa estatístico SigmaStat (Jandel Scientific, San Rafael, CA, EUA). O nível de significância aceito foi de 5%.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. Mecânica Pulmonar

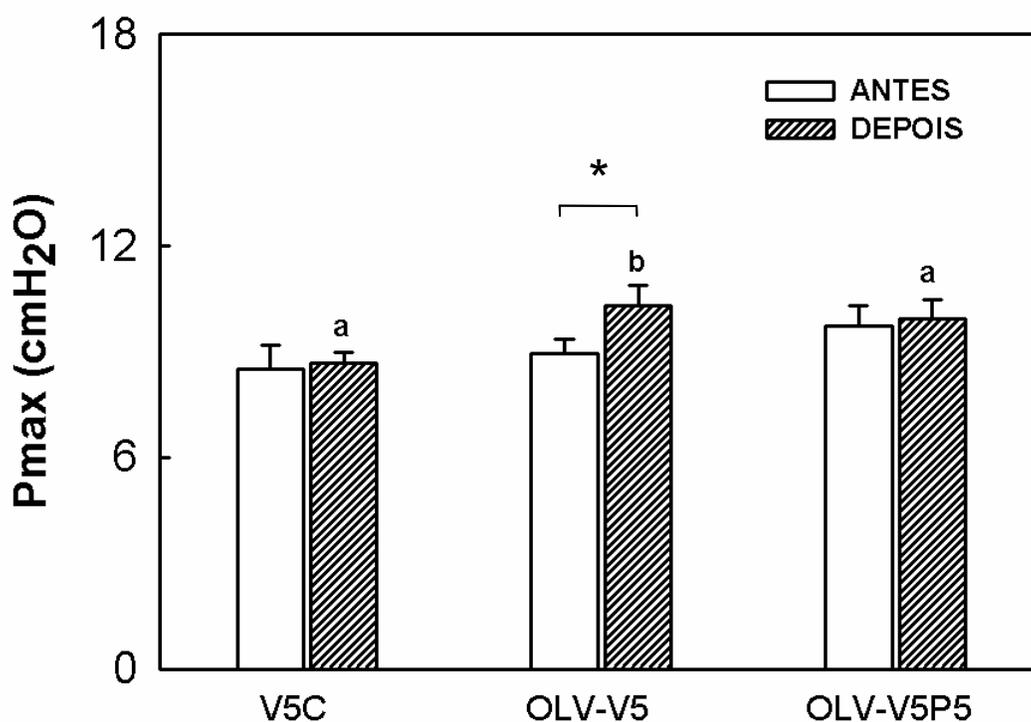
A análise da mecânica pulmonar permitiu avaliar o comportamento funcional dos animais submetidos à ventilação. Os parâmetros da mecânica pulmonar basal (ANTES) foram similares entre todos os grupos (Tabela 5 - anexo).

Nos grupos ventilados com V_T de 5 mL/kg, houve aumento estatisticamente significativo apenas no grupo OLV-V5 na pressão máxima pulmonar (P_{max}) (15%) e na pressão de platô pulmonar (P_{el}) (25%) após 1 hora de ventilação mecânica (DEPOIS) em comparação aos demais grupos e à situação inicial do próprio grupo (Figura 11 e 13). Além disso, os grupos ventilados seletivamente (OLV-V5 e OLV-V5P5) apresentaram um comprometimento da mecânica respiratória caracterizada pela redução da complacência pulmonar específica (C_{sp}), mais evidente no grupo OLV-V5 ($V_T = 5$ mL/kg e PEEP fisiológica) (55%) quando comparado aos demais grupos e a situação inicial do próprio grupo (Figura 15). A variação de pressão necessária para vencer os componentes viscoelásticos e/ou inomogêneos do pulmão (ΔP_2) aumentou significativamente entre os grupos ventilados com 5 mL/kg (V5C, OLV-V5, OLV-V5P5) após 1 hora de ventilação mecânica (16%, 162% e 79%, respectivamente) sendo que os grupos ventilados seletivamente (OLV-V5 e OLV-V5P5), foram mais acometidos (Figura 17).

Nos grupos V10C e OLV-V10, ao término de 1 h de ventilação mecânica (DEPOIS), os animais apresentaram piora da mecânica pulmonar caracterizada pelo aumento de P_{max} (21% e 31%, respectivamente), P_{plat} (36% e 72%, respectivamente) e ΔP_2 (38% e 100%, respectivamente) (Figuras 12, 14 e 18), além de uma redução significativa da complacência específica (C_{sp}) (33% e 51%,

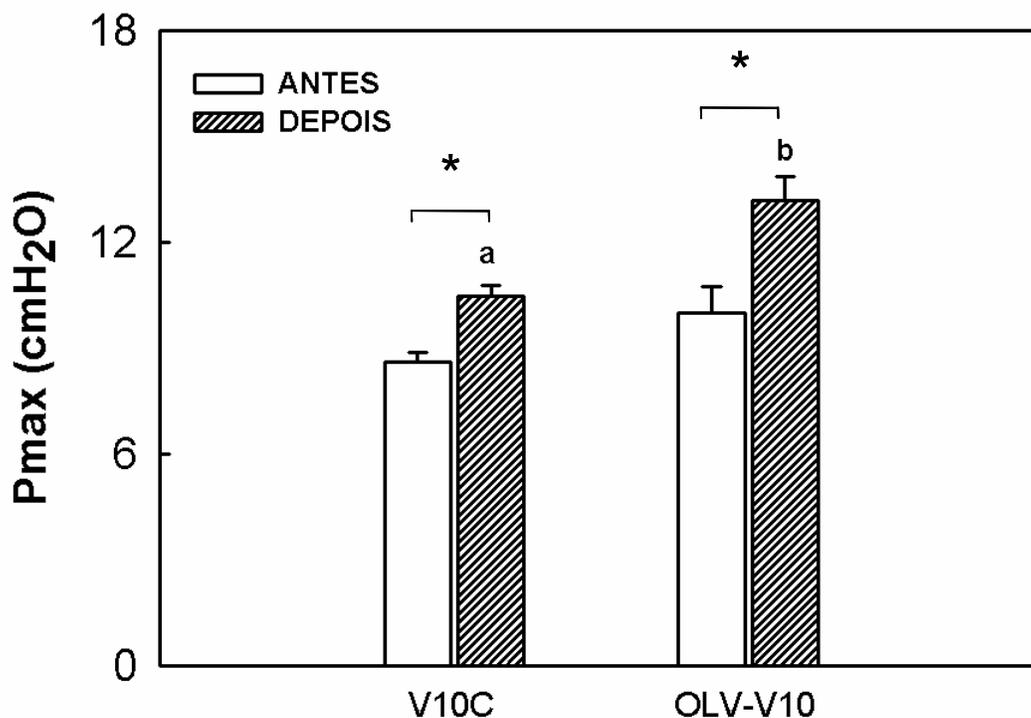
respectivamente) (Figura 16). Cabe ressaltar que essas alterações foram mais evidentes no grupo OLV-V10 (ventilação seletiva com 10 mL/kg de V_T e PEEP fisiológica).

Figura 11. Pressão máxima pulmonar (Pmax) obtida nos 3 grupos ventilados por 1 h com $V_T = 5$ mL/kg.



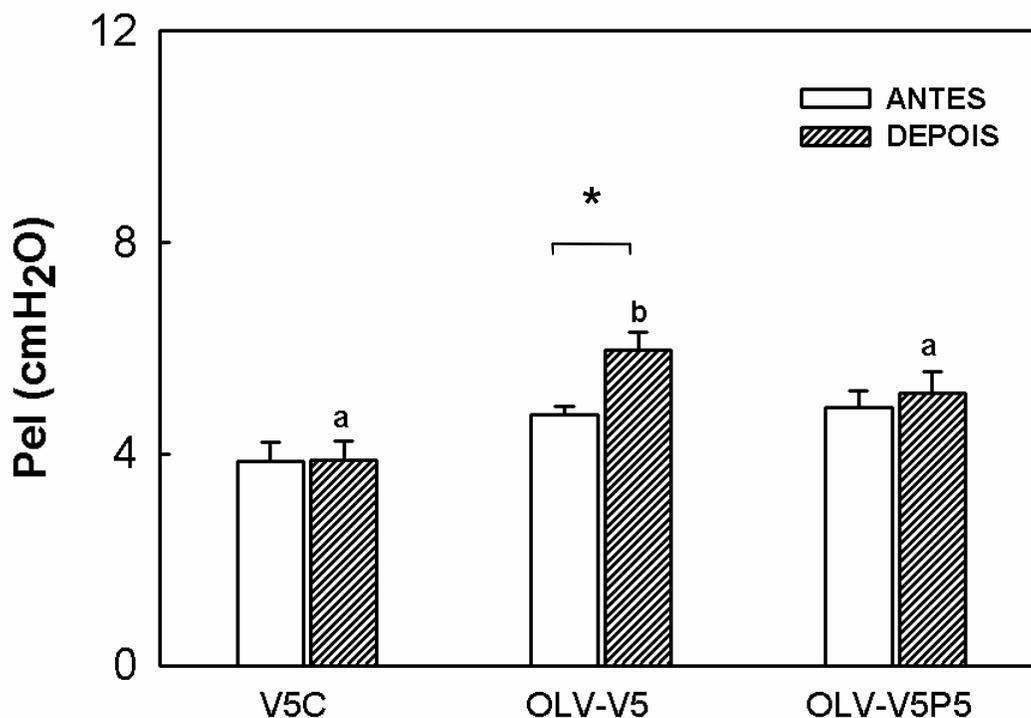
Grupos V5C e OLV-V5: os animais foram ventilados bilateralmente e seletivamente com volume de 5 mL/kg e PEEP fisiológica (≈ 2 cmH₂O), respectivamente. Grupo OLV-V5P5: os animais foram ventilados seletivamente com volume de 5 mL/kg e PEEP de 5 cmH₂O. ANTES = imediatamente após o ajuste do protocolo experimental; DEPOIS = ao término do período de 1 h de ventilação que seguiu o ajuste do protocolo experimental. As barras correspondem às médias de 6 animais por grupo (+EPM). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos imediatamente após o ajuste do protocolo experimental (ANTES). Letras diferentes indicam valores estatisticamente diferentes após 1 hora de ventilação mecânica (DEPOIS) ($p < 0,05$). * Valores estatisticamente diferentes, em cada grupo, antes e depois de 1 h de ventilação mecânica ($p < 0,05$).

Figura 12. Pressão máxima pulmonar (Pmax) nos 2 grupos ventilados mecanicamente com $V_T = 10$ mL/kg.



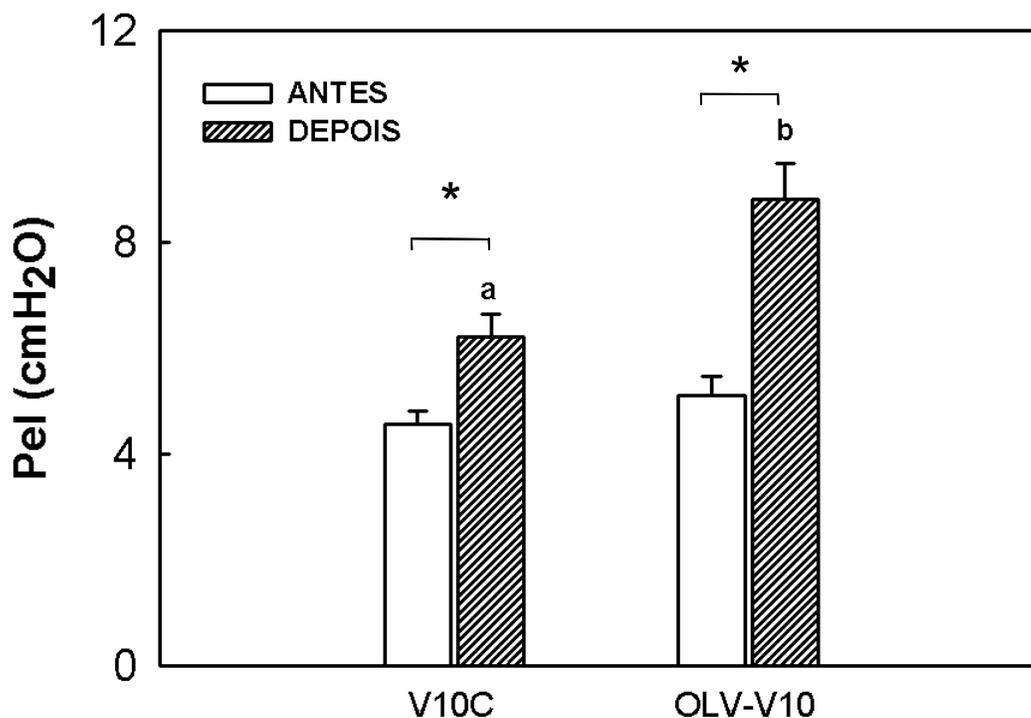
Grupos V10C e OLV-V10: os animais foram ventilados bilateralmente e seletivamente com volume de 10 mL/kg e PEEP fisiológica (≈ 2 cmH₂O), respectivamente. ANTES = imediatamente após o ajuste do protocolo experimental; DEPOIS = ao término do período de 1 h de ventilação que seguiu o ajuste do protocolo experimental. As barras correspondem à média de 6 animais por grupo (+EPM). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos imediatamente após o ajuste do protocolo experimental (ANTES). Letras diferentes indicam valores estatisticamente diferentes após 1 hora de ventilação mecânica (DEPOIS) ($p < 0,05$). * Valores estatisticamente diferentes, em cada grupo, antes e depois de 1 h de ventilação mecânica ($p < 0,05$).

Figura 13. Pressão de platô pulmonar (Pel) nos 3 grupos ventilados mecanicamente com $V_T = 5$ mL/kg.



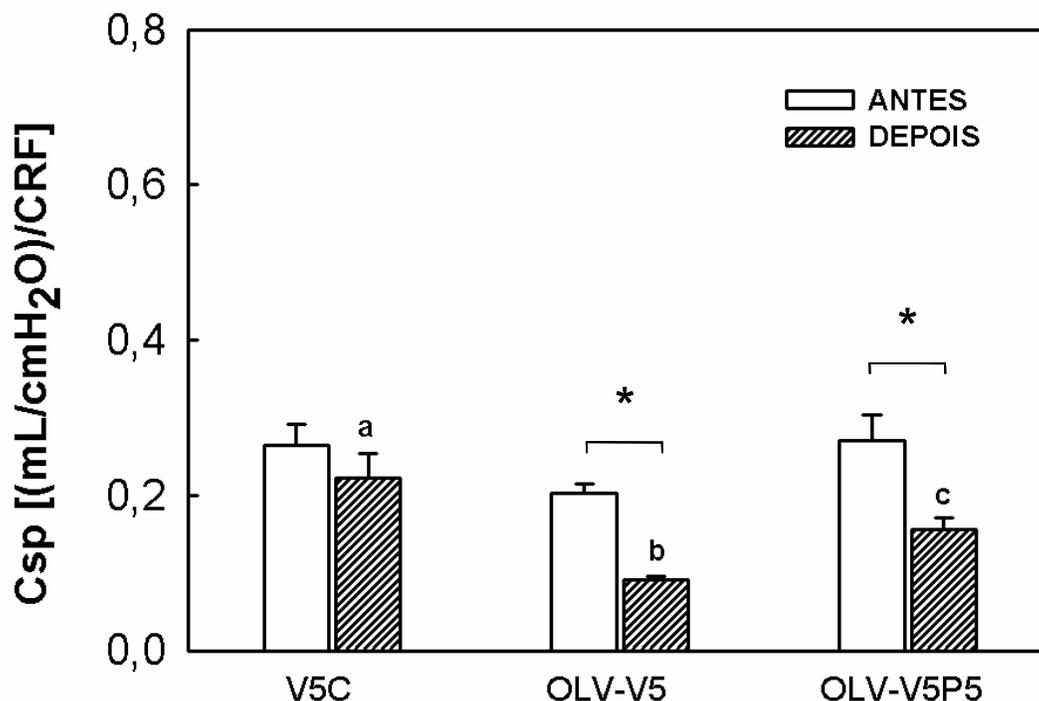
Grupos V5C e OLV-V5: os animais foram ventilados bilateralmente e seletivamente com volume de 5 mL/kg e PEEP fisiológica (≈ 2 cmH₂O), respectivamente. Grupo OLV-V5P5: os animais foram ventilados seletivamente com volume de 5 mL/kg e PEEP de 5 cmH₂O. ANTES = imediatamente após o ajuste do protocolo experimental; DEPOIS = ao término do período de 1 h de ventilação que seguiu o ajuste do protocolo experimental. As barras correspondem à média de 6 animais por grupo (+EPM). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos imediatamente após o ajuste do protocolo experimental (ANTES). Letras diferentes indicam valores estatisticamente diferentes após 1 hora de ventilação mecânica (DEPOIS) ($p < 0,05$). * Valores estatisticamente diferentes, em cada grupo, antes e depois de 1 h de ventilação mecânica ($p < 0,05$).

Figura 14. Pressão de platô pulmonar (Pel) nos 2 grupos ventilados mecanicamente com $V_T = 10$ mL/kg.



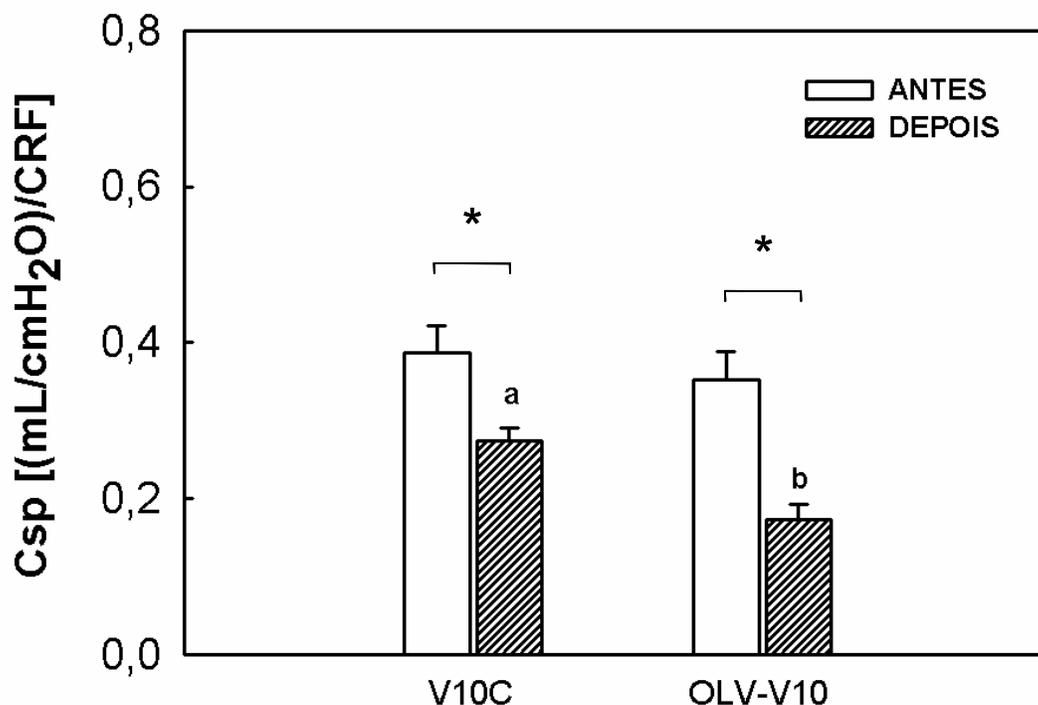
Grupos V10C e OLV-V10: os animais foram ventilados bilateralmente e seletivamente com volume de 10 mL/kg e PEEP fisiológica (≈ 2 cmH₂O), respectivamente. ANTES = imediatamente após o ajuste do protocolo experimental; DEPOIS = ao término do período de 1 h de ventilação que seguiu o ajuste do protocolo experimental. As barras correspondem à média de 6 animais por grupo (+EPM). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos imediatamente após o ajuste do protocolo experimental (ANTES). Letras diferentes indicam valores estatisticamente diferentes após 1 hora de ventilação mecânica (DEPOIS) ($p < 0,05$). * Valores estatisticamente diferentes, em cada grupo, antes e depois de 1 h de ventilação mecânica ($p < 0,05$).

Figura 15. Complacência específica (Csp) nos 3 grupos ventilados mecanicamente com $V_T = 5$ mL/kg.



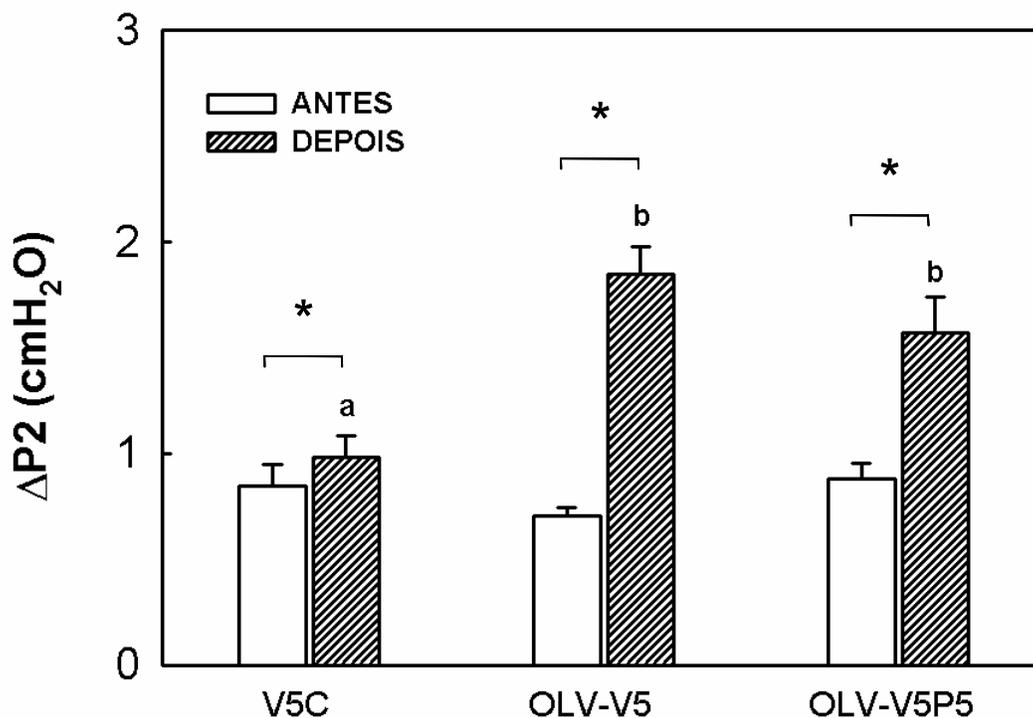
Grupos V5C e OLV-V5: os animais foram ventilados bilateralmente e seletivamente com volume de 5 mL/kg e PEEP fisiológica (≈ 2 cmH₂O), respectivamente. Grupo OLV-V5P5: os animais foram ventilados seletivamente com volume de 5 mL/kg e PEEP de 5 cmH₂O. ANTES = imediatamente após o ajuste do protocolo experimental; DEPOIS = ao término do período de 1 h de ventilação que seguiu o ajuste do protocolo experimental. As barras correspondem à média de 6 animais por grupo (+EPM). CRF: capacidade residual funcional. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos imediatamente após o ajuste do protocolo experimental (ANTES). Letras diferentes indicam valores estatisticamente diferentes após 1 hora de ventilação mecânica (DEPOIS) ($p < 0,05$). * Valores estatisticamente diferentes, em cada grupo, antes e depois de 1 h de ventilação mecânica ($p < 0,05$).

Figura 16. Complacência específica pulmonar (Csp) nos 2 grupos ventilados mecanicamente com $V_T = 10$ mL/kg.



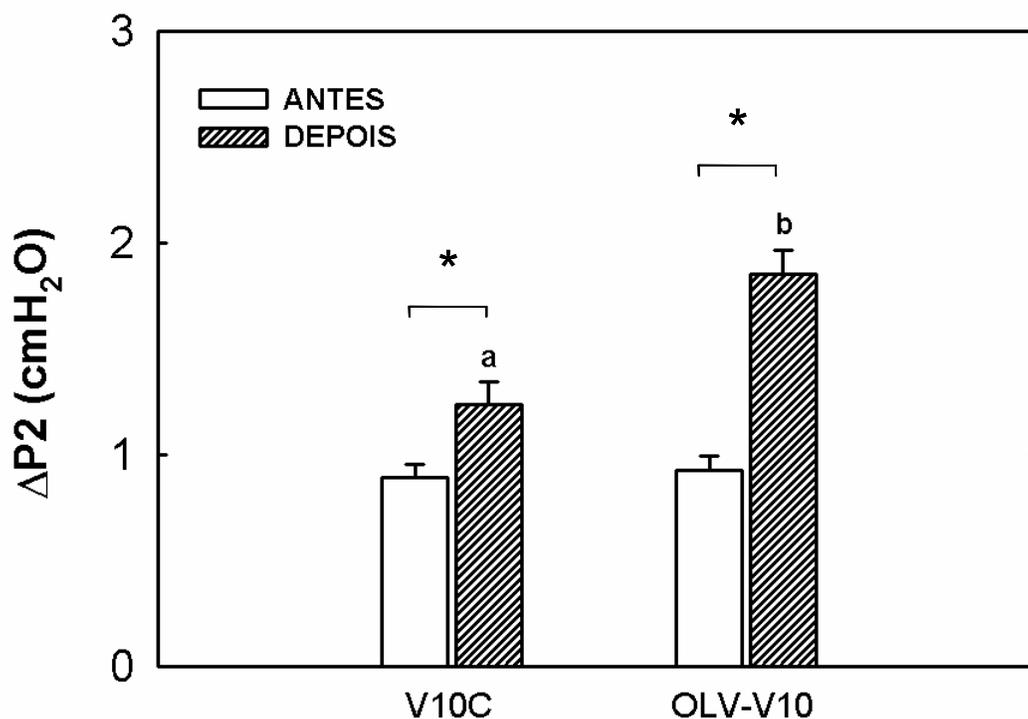
Grupos V10C e OLV-V10: os animais foram ventilados bilateralmente e seletivamente com volume de 10 mL/kg e PEEP fisiológica (≈ 2 cmH₂O), respectivamente. ANTES = imediatamente após o ajuste do protocolo experimental; DEPOIS = ao término do período de 1 h de ventilação que seguiu o ajuste do protocolo experimental. As barras correspondem à média de 6 animais por grupo (+EPM). CRF: capacidade residual funcional. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos imediatamente após o ajuste do protocolo experimental (ANTES). Letras diferentes indicam valores estatisticamente diferentes após 1 hora de ventilação mecânica (DEPOIS) ($p < 0,05$). * Valores estatisticamente diferentes, em cada grupo, antes e depois de 1 h de ventilação mecânica ($p < 0,05$).

Figura 17. Pressão necessária para vencer os componentes viscoelásticos e/ou inhomogêneos do pulmão (ΔP_2) nos 3 grupos ventilados mecanicamente com $V_T = 5$ mL/kg.



Grupos V5C e OLV-V5: os animais foram ventilados bilateralmente e seletivamente com volume de 5 mL/kg e PEEP fisiológica (≈ 2 cmH₂O), respectivamente. Grupo OLV-V5P5: os animais foram ventilados seletivamente com volume de 5 mL/kg e PEEP de 5 cmH₂O. ANTES = imediatamente após o ajuste do protocolo experimental; DEPOIS = ao término do período de 1 h de ventilação que seguiu o ajuste do protocolo experimental. As barras correspondem à média de 6 animais por grupo (+EPM). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos imediatamente após o ajuste do protocolo experimental (ANTES). Letras diferentes indicam valores estatisticamente diferentes após 1 hora de ventilação mecânica (DEPOIS) ($p < 0,05$). * Valores estatisticamente diferentes, em cada grupo, antes e depois de 1 h de ventilação mecânica ($p < 0,05$).

Figura 18. Pressão necessária para vencer os componentes viscoelásticos e/ou inhomogêneos do pulmão (ΔP_2) nos grupos ventilados mecanicamente com $V_T = 10$ mL/kg.



Grupos V10C e OLV-V10: os animais foram ventilados bilateralmente e seletivamente com volume de 10 mL/kg e PEEP fisiológica (≈ 2 cmH₂O, respectivamente). ANTES = imediatamente após o ajuste do protocolo experimental; DEPOIS = ao término do período de 1 h de ventilação que seguiu o ajuste do protocolo experimental. As barras correspondem à média de 6 animais por grupo (+EPM). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos imediatamente após o ajuste do protocolo experimental (ANTES). Letras diferentes indicam valores estatisticamente diferentes após 1 hora de ventilação mecânica (DEPOIS) ($p < 0,05$). * Valores estatisticamente diferentes, em cada grupo, antes e depois de 1 h de ventilação mecânica ($p < 0,05$).

5.2. Capacidade Residual Funcional

Todos os grupos estudados apresentaram redução estatisticamente significativa da CRF quando comparados com o grupo C não ventilado. No entanto, a queda da CRF foi significativamente mais acentuada no grupo OLV-V5 (Tabela 4).

Tabela 4. Medida da capacidade residual funcional (CRF) nos diferentes grupos.

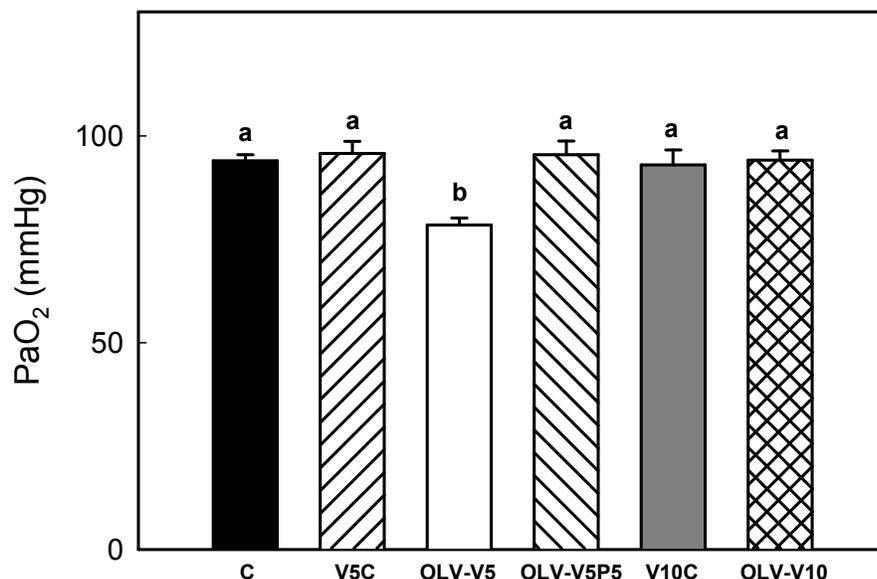
GRUPOS	CRF (mL)
C	1,52 ± 0,20 ^a
V5C	0,85 ± 0,18 ^b
OLV-V5	0,63 ± 0,11 ^c
OLV-V5P5	0,79 ± 0,14 ^b
V10C	0,88 ± 0,11 ^b
OLV-V10	0,69 ± 0,16 ^b

Os valores são média (+DP) de 6 animais por grupo. C: 3 animais normais não ventilados mecanicamente; V5C e OLV-V5: animais ventilados bilateralmente e seletivamente com volume de 5 mL/kg e PEEP fisiológica (≈ 2 cmH₂O), respectivamente; OLV-V5P5: animais ventilados seletivamente com volume de 5 mL/kg e PEEP de 5 cmH₂O; V10C e OLV-V10: animais ventilados bilateralmente e seletivamente com volume de 10 mL/kg e PEEP fisiológica (≈ 2 cmH₂O), respectivamente. Letras diferentes indicam valores estatisticamente diferentes ($p < 0,05$).

V.3. Pressão Parcial Arterial de Oxigênio

A análise da PaO₂ permitiu avaliar a ocorrência de hipoxemia durante o procedimento. Não houve diferença entre os grupos antes do período de ventilação mecânica e todos os animais apresentavam valores normais de PaO₂. Após 1 hora de ventilação, apenas o grupo OLV-V5 apresentou redução estatisticamente significativa da PaO₂ em comparação com os demais grupos (Figura 19).

Figura 19. Medida da pressão parcial de oxigênio (PaO_2) antes (C) e após 1 hora de ventilação mecânica nos diferentes grupos experimentais.



Grupos V5C e OLV-V5 - os animais foram ventilados bilateralmente e seletivamente com volume de 5 mL/kg e PEEP fisiológica (≈ 2 cmH₂O), respectivamente; OLV-V5P5 - os animais foram ventilados seletivamente com volume de 5 mL/kg e PEEP de 5 cmH₂O; V10C e OLV-V10 - os animais foram ventilados bilateralmente e seletivamente com volume de 10 mL/kg e PEEP fisiológica (≈ 2 cmH₂O), respectivamente. Letras diferentes indicam valores estatisticamente diferentes ($p < 0,05$).

5.4. Histologia Pulmonar

A análise histológica do parênquima pulmonar, realizada através da microscopia óptica, permitiu caracterizar alterações na morfologia pulmonar nos diferentes grupos experimentais.

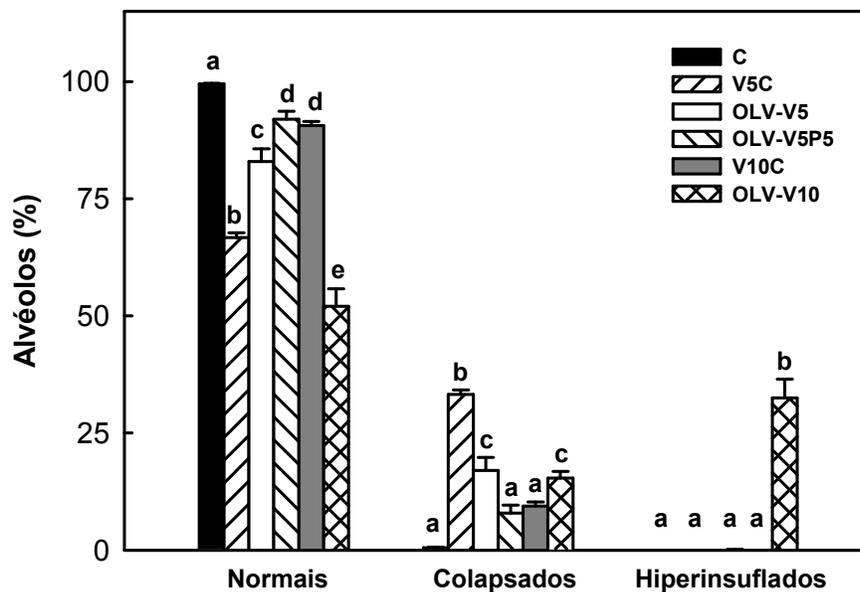
Os animais do grupo C foram usados como controle. A ventilação mecânica por 1 h provocou redução da fração de área de alvéolos normais em todos os grupos. No entanto, esta redução foi mais acentuada no grupo OLV-V10. Dos

grupos ventilados com 5 mL/kg, a queda mais acentuada foi observada no grupo V5C, enquanto que o grupo OLV-V5P5 apresentou o menor percentual de redução (Figuras 20 e 21).

O percentual de áreas hiperinsufladas aumentou significativamente no grupo OLV-V10 em comparação com os demais grupos. (Figuras 20 e 21).

A utilização de um V_T de 10 mL/kg e PEEP fisiológica (grupo OLV-V10) provocou grande inhomogeneidade pulmonar, gerando áreas de colapso alveolar e áreas de hiperinsuflação (Figuras 20 e 21).

Figura 20. Fração de área de alvéolos normais, colapsados e hiperinsuflados nos diferentes grupos.



Os valores são média (+EPM) de 6 animais por grupo. Foram analisados 10 campos não-coincidentes e aleatórios por animal. C: animais não submetidos à ventilação mecânica; V5C e OLV-V5: animais ventilados bilateralmente e seletivamente com volume de 5 mL/kg e PEEP fisiológica (≈ 2 cmH₂O), respectivamente; OLV-V5P5: animais ventilados seletivamente com volume de 5 mL/kg e PEEP de 5 cmH₂O; V10C e OLV-V10: animais ventilados bilateralmente e seletivamente com volume de 10 mL/kg e PEEP fisiológica (≈ 2 cmH₂O), respectivamente. Letras diferentes indicam valores significativamente diferentes ($p < 0,05$).

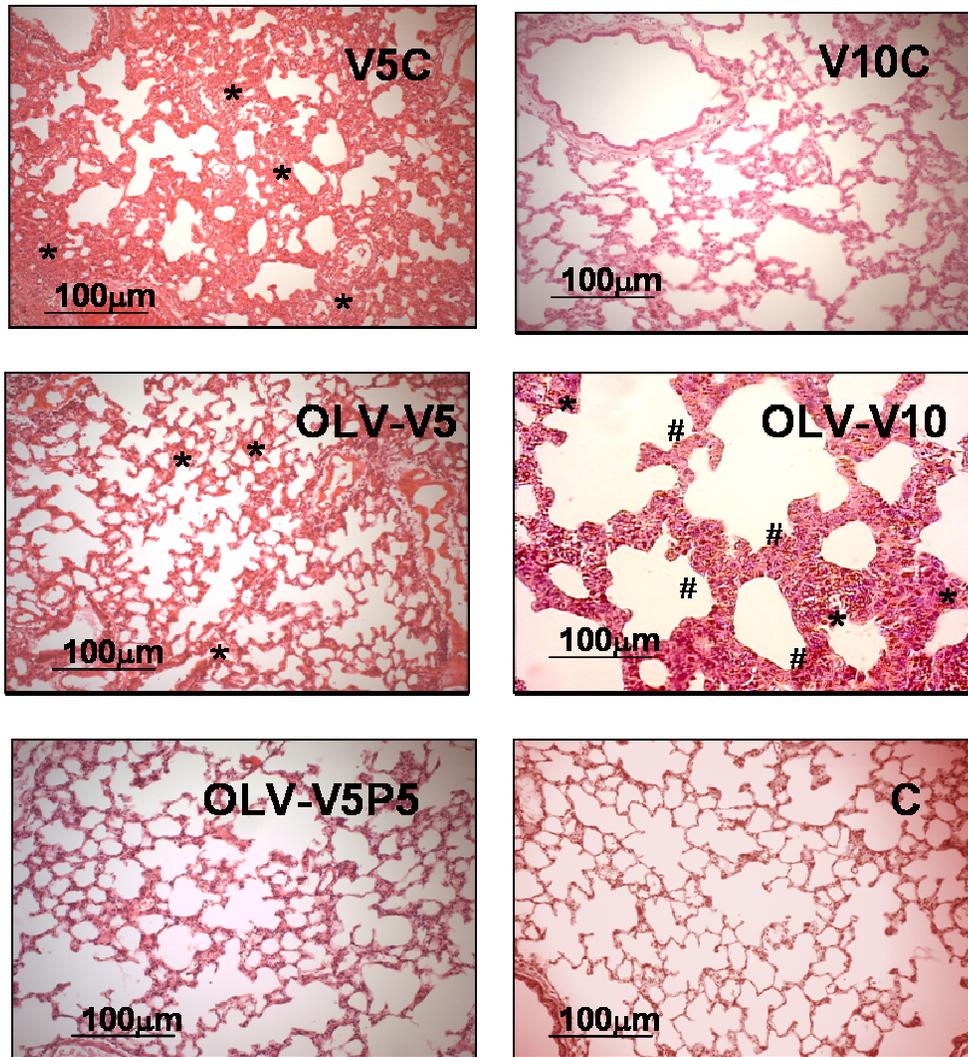
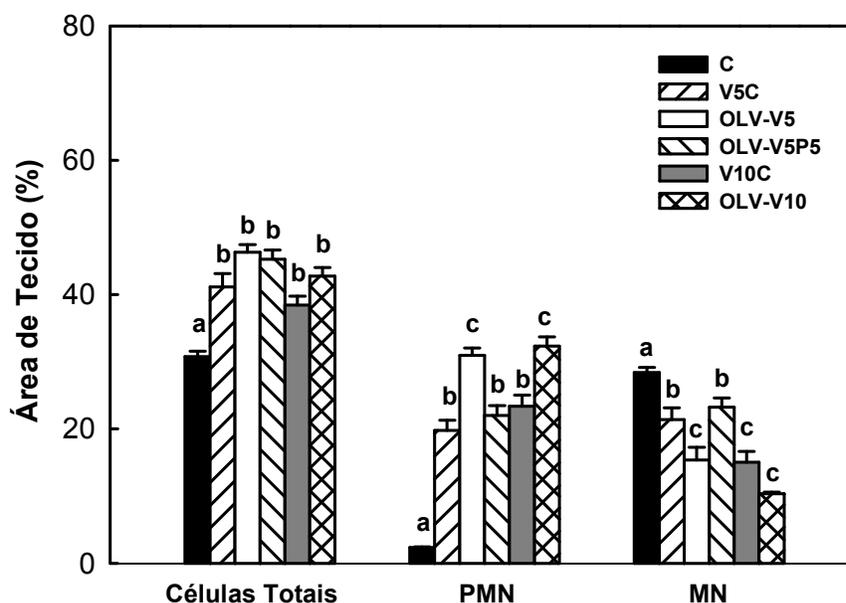


Figura 21. Fotomicrografias do parênquima pulmonar, representativas da arquitetura alveolar (HE). Definições das abreviaturas: C: animais não submetidos à ventilação mecânica; V5C e OLV-V5: animais ventilados bilateralmente e seletivamente com volume de 5 mL/kg e PEEP fisiológica (\approx 2 cmH₂O), respectivamente; OLV-V5P5: animais ventilados seletivamente com volume de 5 mL/kg e PEEP de 5 cmH₂O; V10C e OLV-V10: animais ventilados bilateralmente e seletivamente com volume de 10 mL/kg e PEEP fisiológica (\approx 2 cmH₂O), respectivamente. (*) colapso alveolar; (#) hiperinsuflação alveolar. Aumento 200x.

Na análise histológica, foi observado ainda, aumento de celularidade total em todos os grupos ventilados mecanicamente, com predomínio de células polimorfonucleares (PMN). Entretanto, o influxo de PMN foi maior nos grupos OLV-V5 e OLV-V10. Já os animais do grupo OLV-V5P5 apresentaram uma celularidade semelhante aos grupos ventilados bilateralmente (V5C e V10C) (Figura 22).

Figura 22. Quantificação de celularidade total e diferencial no parênquima pulmonar nos diferentes grupos.



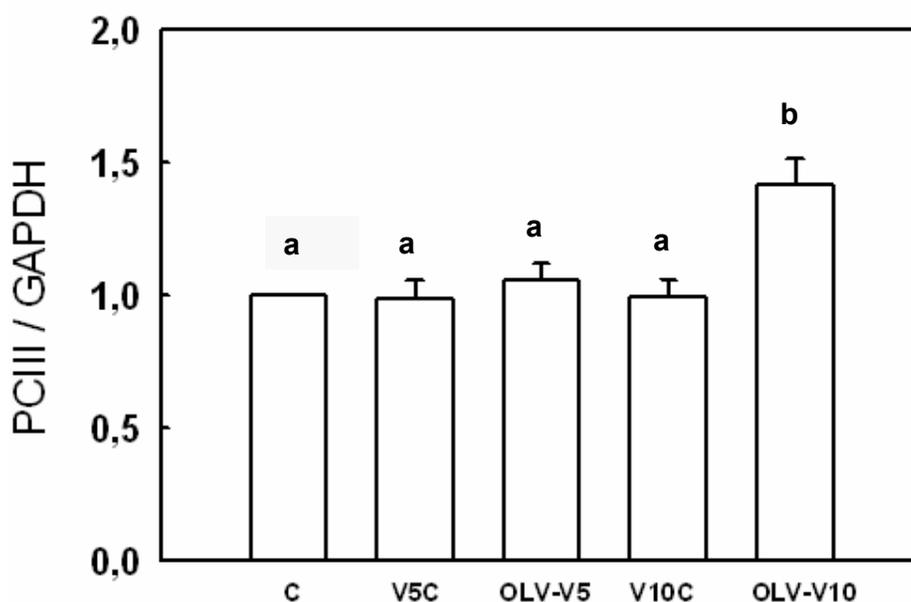
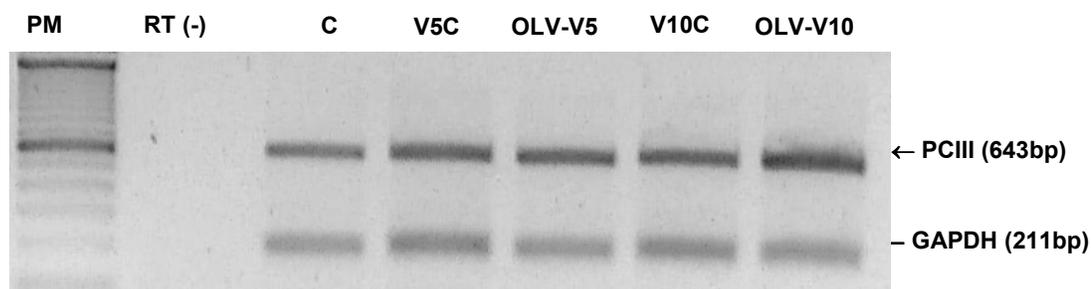
Os valores foram computados como fração de área de tecido e representam média (+ EPM) de 6 animais por grupo. Foram analisados 10 campos, não-coincidentes e aleatórios por animal. C: animais não submetidos à ventilação mecânica; V5C e OLV-V5: animais ventilados bilateralmente e seletivamente com volume de 5 mL/kg e PEEP fisiológica (≈ 2 cmH₂O), respectivamente; OLV-V5P5: animais ventilados seletivamente com volume de 5 mL/kg e PEEP de 5 cmH₂O; V10C e OLV-V10: animais ventilados bilateralmente e seletivamente com volume de 10 mL/kg e PEEP fisiológica (≈ 2 cmH₂O), respectivamente. PMN: células polimorfonucleares; MN: células mononucleares. Letras diferentes indicam valores significativamente diferentes ($p < 0,05$).

5.5. Expressão de RNAm para Procolágeno Tipo III (PCIII)

A análise da expressão de RNAm para PCIII no tecido pulmonar dos diferentes grupos permitiu avaliar se o estímulo mecânico induzido por altos e baixos volumes correntes e níveis diferentes de PEEP provocou aumento da expressão gênica para componentes para matriz extracelular pulmonar.

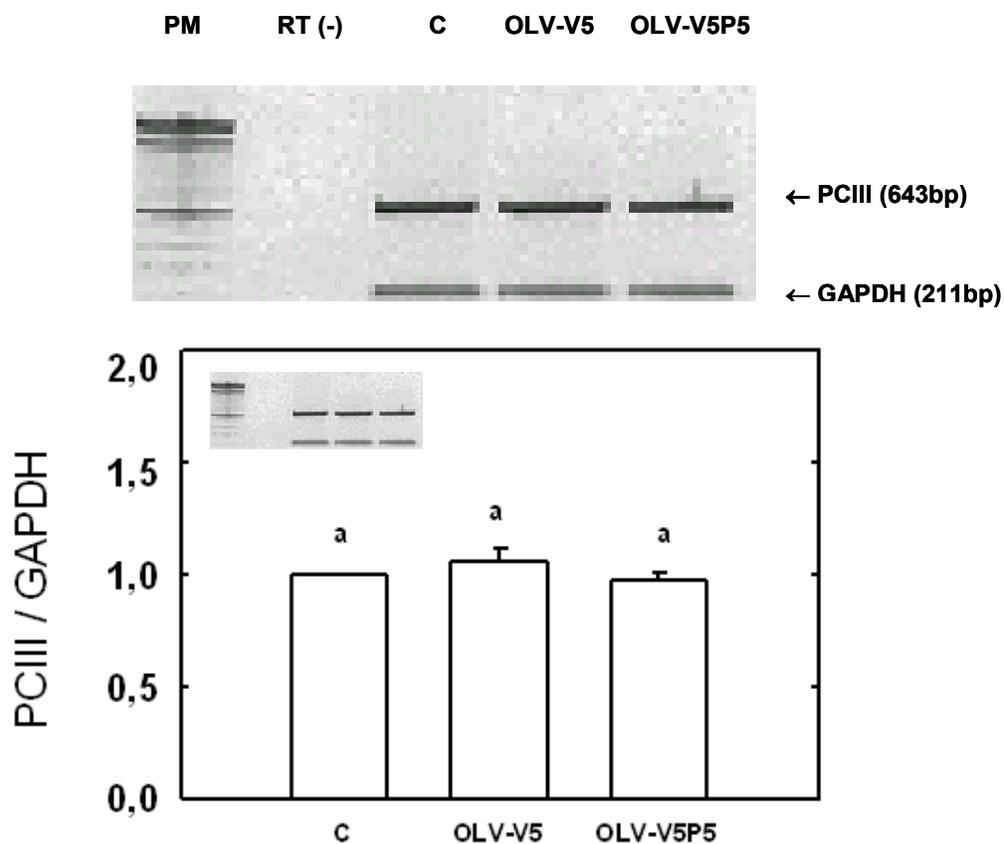
A expressão de RNAm para PCIII aumentou apenas no grupo OLV-V10 em comparação com os demais grupos, a despeito das alterações na mecânica e histologia pulmonares encontradas nos demais grupos, não houve repercussão no conteúdo tecidual de RNAm para PCIII no parênquima pulmonar desses animais (Figuras 23 e 24).

Figura 23: Expressão de RNAm para procolágeno tipo III (PCIII) dos 5 grupos (método de RT-PCR semiquantitativo).



Grupo C: os animais não foram submetidos à ventilação mecânica; V5C e OLV-V5: os animais foram ventilados bilateralmente e seletivamente com volume de 5 mL/kg e PEEP fisiológica (≈ 2 cmH₂O), respectivamente; V10C e OLV-V10: os animais foram ventilados bilateralmente e seletivamente com volume de 10 mL/kg e PEEP fisiológica (≈ 2 cmH₂O, respectivamente). Os valores são média (+EPM) de 3 experimentos independentes. A expressão de RNAm para PCIII foi representada pela relação entre a intensidade das bandas de PCIII e gliceraldeído-3-fosfato-desidrogenase (GAPDH), ambos originados do mesmo tubo de reação. Todas as reações incluíram um controle negativo RT (-). Considerou-se “1” a relação PCIII/GADPH do grupo controle (C). As demais relações foram calculadas sobre esse valor. Letras diferentes indicam valores significativamente diferentes ($p < 0,05$).

Figura 24: Expressão de RNAm para procolágeno tipo III (PCIII) dos 5 grupos (método de RT-PCR semiquantitativo).



Grupo C = ratos não submetidos à ventilação mecânica; OLV-V5: animais ventilados seletivamente com volume de 5 mL/kg e PEEP fisiológica (≈ 2 cmH₂O), respectivamente; OLV-V5P5: animais ventilados seletivamente com volume de 5 mL/kg e PEEP de 5 cmH₂O. Os valores são a média (+EPM) de 3 experimentos independentes. A expressão de RNAm para PCIII foi representada pela relação entre a intensidade das bandas de PCIII e gliceraldeído-3-fosfato-desidrogenase (GAPDH), ambos originados do mesmo tubo de reação. Todas as reações incluíram um controle negativo RT(-). Considerou-se “1” a relação PCIII/GADPH do grupo controle (C). As demais relações foram calculadas sobre esse valor. Letras diferentes indicam valores significativamente diferentes ($p < 0,05$).

DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que a utilização de altos V_T (10 mL/kg) durante a ventilação seletiva (OLV) pode contribuir para o desenvolvimento da VILI por acarretar grande inhomogeneidade pulmonar, resultando em comprometimento funcional, morfométrico e alterações na expressão tecidual de RNAm para procolágeno tipo III (PCIII). Os resultados mostraram, ainda, que o uso de volumes pulmonares menores (5 mL/kg) associados à PEEP de 5 cmH₂O evita a hipoxemia causada por baixo volume, sem provocar lesão ao parênquima.

A utilização de um modelo experimental sem a presença da parede torácica anterior permite a investigação dos efeitos de estratégias ventilatórias durante a ventilação seletiva com maior facilidade, visto que a visualização das estruturas é imediata e a expansão pulmonar de apenas um pulmão pode ser confirmada ao longo de todo o experimento, sem possíveis enganos acerca do correto posicionamento da cânula traqueal. Entretanto, este protocolo apresenta limitações para a extrapolação dos resultados para a prática clínica dependendo da estratégia cirúrgica utilizada. Se a cirurgia for realizada por meio de toracotomia lateral, o pulmão dependente permanece confinado no hemitórax inferior e o desenvolvimento de atelectasia é limitado pela interação entre os pulmões e a parede torácica. Sob essas condições, a atelectasia pode ocorrer como resultado de uma paralisia diafragmática combinada ao aumento da pressão abdominal, além do peso do mediastino e do pulmão não ventilado. Neste caso, o colapso e reexpansão cíclicos provavelmente ocorram em menor intensidade. Quando se utiliza a esternotomia mediana (usada freqüentemente em cirurgias com redução de volume pulmonar e ressecção de metástases pulmonares), onde ambos os pulmões são expostos, similarmente ao demonstrado no presente estudo, ocorre mínima interação do

pulmão ventilado com a parede torácica, evidenciando em maior escala os efeitos da abertura e colapso cíclicos, sem interferência de outros efeitos confundidores (GAMA DE ABREU *et al.*, 2003).

Inicialmente, foram realizados experimentos apenas com alto e baixo V_T (10 e 5 mL/kg, respectivamente) associados à PEEP fisiológica (≈ 2 cmH₂O). A diminuição do V_T acarretou redução significativa da capacidade residual funcional (CRF) e da PaO₂ (Tabela 4 e Figura 19). Estes resultados corroboram os achados de diversos autores em diferentes modelos experimentais (TORDA *et al.*, 1974; CAPAN *et al.*, 1980; MALMKVIST, 1989; YAM *et al.*, 1994; SLINGER & SCOTT, 1995; PLUMMER *et al.*, 1998). Experimentos adicionais foram, então, realizados associando 5 mL/kg de volume à 5 cmH₂O de PEEP. Não foi acrescentada PEEP de 5 cmH₂O ao grupo ventilado seletivamente com 10 mL/kg de V_T (OLV-V10) visto que apenas a utilização da PEEP fisiológica já foi capaz de manter a oxigenação dentro de valores normais.

Diversas estratégias têm sido propostas visando a corrigir a hipoxemia durante a OLV, tais como a utilização de altos V_T (KATZ *et al.*, 1982; TWEED *et al.*, 1991; SLINGER & SCOTT, 1995; CAMPOS, 1997; PLUMMER *et al.*, 1998; SZEGEDI, 2001; TUSMAN *et al.*, 2002), CPAP no pulmão não ventilado (FUJIWARA *et al.*, 2001), PEEP (GAMA DE ABREU *et al.*, 2003) e recrutamento alveolar (TUSMAN *et al.*, 2002). Entretanto, a maioria dos estudos não enfatiza os efeitos funcionais, histológicos e moleculares de tais estratégias. O presente trabalho é pioneiro na análise da mecânica e histologia pulmonares e expressão de RNAm para PCIII, um marcador de lesão pulmonar, em diferentes estratégias ventilatórias durante a ventilação seletiva. Os resultados demonstraram que a utilização de altos V_T , de fato, protege contra a hipoxemia. Entretanto, a despeito da PaO₂ ter sido

mantida em níveis normais, ocorreu indução de lesão ao tecido pulmonar mesmo em presença de um tempo de ventilação relativamente curto (1 hora)., Por outro lado, o uso de V_T menores associados à PEEP pode ser uma opção no manejo da técnica, visto que mantém a oxigenação satisfatória, sem acarretar disparo de RNAm para PCIII.

As alterações morfofuncionais descritas na lesão induzida pela ventilação mecânica (VILI) são semelhantes às encontradas na SDRA (WEBB & TIERNEY, 1974; DREYFUSS *et al.*, 1985; KOLOBOW *et al.*, 1987; DREYFUSS *et al.*, 1988; TSUNO *et al.*, 1991). Portanto, faz-se necessário o uso de animais normais para estabelecer uma relação causa-efeito entre os diferentes parâmetros ventilatórios utilizados durante a ventilação seletiva e VILI. O próprio reconhecimento da VILI só ocorreu após o primeiro trabalho em animais intactos submetidos à ventilação mecânica convencional bilateral com alta pressão de pico (WEBB & TIERNEY, 1974). Dessa forma, no presente estudo, foram utilizados ratos Wistar machos normais com o objetivo de evitar alterações morfofuncionais secundárias a lesões pulmonares subjacentes. Os animais que eventualmente apresentavam secreção nas vias aéreas, alteração na mecânica pulmonar no início do experimento, fuga aérea pela cânula traqueal, ventilação do pulmão esquerdo após o início da OLV e ausência de ventilação no lobo superior foram excluídos do estudo. Os parâmetros de mecânica pulmonar foram similares em todos os grupos antes do início do protocolo experimental (Tabela 5 - anexo).

Forças geradas pela ventilação mecânica podem ser lesivas ao pulmão, resultando na propagação da lesão pulmonar subjacente e/ou geração de uma nova lesão, VILI (DREYFUSS & SAUMON, 1998; DOS SANTOS & SLUTSKY, 2006). O reconhecimento da VILI ocorreu a partir de 1974 (WEBB & TIERNEY, 1974) e a sua

significância clínica para o prognóstico dos pacientes tornou-se clara após a observação de que a limitação de pressão de platô e a redução do V_T levou à diminuição da mortalidade (THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME NETWORK, 2000).

A ventilação mecânica com alta pressão de pico pode lesar o pulmão normal. A lesão alveolar difusa induzida pela pressão de pico inspiratória elevada é mais evidente em tempos prolongados de ventilação mecânica (DREYFUSS *et al.*, 1985; KOLOBOW *et al.*, 1987; DREYFUSS *et al.*, 1988; PARKER *et al.*, 1990). No presente estudo, 1 hora de ventilação mecânica provocou aumento da pressão de pico pulmonar (P_{max}) nos grupos ventilados com 10 mL/kg, independentemente da estratégia, seja ela bilateral ou seletiva (Figura 12). Tais resultados corroboram os achados pioneiros de Katz *et al.*, (1982) que demonstraram que a utilização de altos V_T causa aumento da pressão de vias aéreas durante a OLV. Os autores, no entanto, não avaliaram o potencial efeito deletério deste aumento. A pressão de pico não é determinada somente pela pressão alveolar, sendo também influenciada pela resistência do sistema respiratório e pela resistência do circuito do ventilador (MOLONEY & GRIFFITHS, 2004). Mesmo assim, alguns estudos clínicos preconizam a limitação da P_{max} (AMATO *et al.*, 1998; STEWART *et al.*, 1998).

Outro parâmetro a ser considerado é a pressão de platô pulmonar (P_{el}). Isto porque, embora a pressão de pico pulmonar seja um fator determinante de lesão (WEBB & TIERNEY, 1974; DREYFUSS *et al.*, 1985; KOLOBOW *et al.*, 1987; DREYFUSS *et al.*, 1988; PARKER *et al.*, 1990; TSUNO *et al.*, 1991), sabe-se que a VILI depende principalmente do volume pulmonar. Sendo assim, tornou-se mais apropriado utilizar a pressão de platô, que melhor reflete o volume pulmonar ao final da inspiração (MOLONEY & GRIFFITHS, 2004). A importância clínica da pressão de

platô foi ressaltada na Conferência de Consenso em Ventilação Mecânica (SLUTSKY, 1994). Estudos clínicos subseqüentes, avaliando os efeitos de estratégias ventilatórias protetoras, sugerem limitação da P_{el} em valores menores que 30-35 cmH₂O, através da redução do V_T (BROCHARD *et al.*, 1998; THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME NETWORK, 2000). Sabe-se que, além de alterar a mortalidade (THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME NETWORK, 2000), a manutenção de baixas pressões de platô minimizam a ocorrência da VILI (SLUTSKY, 1993). No presente estudo, foi observado aumento da pressão de platô em todos os grupos após 1 hora de ventilação mecânica, exceto nos grupos V5C e OLV-V5P5. Este achado demonstra que a ventilação mecânica, por si só, pode causar tais alterações mesmo em presença de diferentes estratégias ventilatórias (Figuras 13 e 14). Embora não seja possível comparar os grupos com V_T diferentes, a variação de aumento no grupo OLV-V10 é visualmente maior do que nos demais grupos, evidenciando que altos V_T podem acarretar maior comprometimento funcional pulmonar.

Os parâmetros de mecânica pulmonar variam em função do volume pulmonar total. Um simples valor de complacência pulmonar pode ter valor limitado, uma vez que depende do volume pulmonar total, isto é, pessoas com grandes volumes pulmonares terão maior complacência do que aqueles com pequenos volumes pulmonares, mesmo que ambos os pulmões sejam normais e tenham a mesma distensão. Para contornar esse fenômeno, no presente estudo, foi determinada a complacência específica (Csp), ou seja, a complacência estática dividida pela capacidade residual funcional (CRF). Durante a OLV apenas um pulmão é ventilado, logo, a comparação dos resultados de mecânica pulmonar entre os grupos

ventilados seletivamente e os grupos que receberam ventilação bilateral não seria possível sem a normalização dos valores de Cst pela CRF.

A análise estatística dos resultados foi realizada separadamente, i.e., os animais ventilados com 5 mL/kg foram comparados entre si, e os animais ventilados com 10 mL/kg, analisados isoladamente. Isto é necessário, visto que, como mencionado anteriormente, a mecânica pulmonar varia de acordo com o volume administrado e, possíveis alterações encontradas poderiam ser supra ou subestimadas pela utilização de diferentes parâmetros ventilatórios. Sendo assim, a comparação isolada dos valores se fez necessária (KOCCHI *et al.*, 1988b; SIMILOWSKI *et al.*, 1989; BARNAS *et al.*, 1997). No presente estudo, houve uma redução significativa da Csp após 1 h de ventilação seletiva nos grupos ventilados com 5 mL/kg (OLV-V5 e OLV-V5P5). Isto pode ser atribuído a aumento da espessura do septo alveolar secundária a infiltração neutrofílica, além de fechamento das vias aéreas e/ou colapso alveolar (OLV-V5) (Figura 15). Os grupos ventilados com 10 mL/kg (V10C e OLV-V10) também apresentaram redução significativa da Csp após 1 h de ventilação, sendo que o grupo OLV-V10 foi mais acometido (Figura 16). A hiperdistensão cíclica e prolongada leva à redução da complacência, possivelmente por inativação do surfactante secretado no lúmen (TIERNEY & JOHNSON, 1965) ou ainda por “exaustão” de sua síntese pelos pneumócitos tipo II (OYARZÚN & CLEMENTS, 1977).

Todos os grupos ventilados mecanicamente apresentaram aumento estatisticamente significativo de ΔP_2 (pressão necessária para vencer os componentes viscoelásticos e/ou inomogêneos do pulmão) após 1 h de ventilação, sendo a ventilação seletiva mais lesiva, independentemente da estratégia utilizada (Figuras 17 e 18). O presente estudo corrobora os achados de Farias *et al.*, que

demonstraram aumento do ΔP_2 em animais normais e com lesão pulmonar aguda após 1 h de ventilação convencional bilateral sem PEEP. Isto pode estar relacionado à inhomogeneidade do parênquima pulmonar secundária a colapso e hiperdistensão cíclicos e deficiência de surfactante (D'ANGELO *et al.*, 2002). Além disso, o colapso alveolar traciona os ductos subjacentes, causando distorção das estruturas e, assim, afetando a mecânica tecidual local (ROCCO *et al.*, 2001).

Gama de Abreu *et al.*, em um modelo com pulmões isolados de coelhos, evidenciou que a utilização de uma estratégia protetora (baixos V_T associados a PEEP) durante a OLV não permitiu o desenvolvimento de VILI, avaliada por elevação de pressão de pico pulmonar, peso pulmonar e liberação de tromboxane B2 (GAMA DE ABREU *et al.*, 2003). Resultados similares foram encontrados por Schilling *et al.*, onde, ao reduzir o volume pulmonar utilizado durante a OLV em pacientes submetidos à cirurgia torácica, a pressão de vias aéreas e de platô foram minimizadas, diminuindo as concentrações de mediadores inflamatórios, tais como: IL-8, TNF- α e sICAM – 1 (SCHILLING *et al.*, 2005). Os achados do presente estudo corroboram tais resultados, expandindo-os para uma análise *in vivo* mais detalhada da mecânica pulmonar através do uso método de oclusão ao final da inspiração, da histologia pulmonar e da expressão de RNAm para PCIII, um medidor de lesão do parênquima pulmonar.

A presença de colapso alveolar é um achado histológico característico da VILI (WEBB & TIERNEY, 1974; KOLOBOW *et al.*, 1987, TSUNO *et al.*, 1990; TSUNO *et al.*, 1991). No presente estudo, os animais ventilados seletivamente com alto volume pulmonar (OLV-V10) apresentaram grande inhomogeneidade pulmonar, com áreas de colapso alveolar associadas a áreas de hiperinsuflação (Figuras 20 e 21). Este resultado pode ser explicado pelo tempo prolongado de ventilação mecânica

(GREENFIELD *et al.*, 1964; SQUARTINI & PINGITORE, 1978; CHATILA & CRINER, 2002) ou por uma eventual disfunção do surfactante por lesão da célula alveolar do tipo II, aumentando a tensão superficial e induzindo colapso alveolar (TOPULOS *et al.*, 2002). Os animais ventilados bilateralmente por uma hora com volume pulmonar menor (5 mL/kg) apresentaram colapso alveolar significativo (V5C). Isto se justifica pelo longo tempo de ventilação mecânica em baixos volumes pulmonares (GREENFIELD *et al.*, 1964; SQUARTINI & PINGITORE, 1978; CHATILA & CRINER, 2002). Cabe ressaltar que as menores proporções de colapso alveolar e maior homogeneidade das estruturas foram encontradas nos grupo OLV-V5P5, onde há associação com 5 cmH₂O de PEEP e V10C, ventilado com 10 mL/kg e PEEP fisiológica (Figuras 20 e 21).

A ventilação mecânica também aumenta o conteúdo de células inflamatórias nos pulmões e induz a liberação de mediadores solúveis (e.g. citocinas) pulmonares e sistêmicos, um processo denominado biotrauma (TREMBLAY & SLUTSKY, 1998; WOO & HEDLEY-WHITE, 1972; IMAI *et al.*, 1994; NARIMANBEKOV & ROZYCKI, 1995; TAKATA *et al.*, 1997; IMAI *et al.*, 1999; SCHILLING *et al.*, 2005). No presente estudo, foi observado um predomínio de células polimorfonucleares no parênquima pulmonar em todos os animais ventilados mecanicamente, independentemente da estratégia ventilatória e do V_T utilizado (Figura 22). Isto pode ser explicado pela exposição dos animais à ventilação mecânica (CHOUDHURY *et al.*, 2004). Cabe ressaltar, que nos grupos ventilados seletivamente com 5 ou 10 mL/kg associados à PEEP fisiológica (OLV-V5 e OLV-V10, respectivamente), o recrutamento neutrofílico foi significativamente maior do que nos animais ventilados bilateralmente. De fato, Woo & Hedley-White demonstraram que a hiperinsuflação pulmonar produz acúmulo de leucócitos na micro-circulação pulmonar e de macrófagos nos alvéolos (WOO &

HEDLEY-WHITE, 1972). Uma estratégia ventilatória lesiva, mesmo com V_T menores (atelectotrauma) também pode induzir ativação e infiltração neutrofílica, de forma semelhante ao encontrado no presente estudo no grupo V5C (TSUNO *et al.*, 1991; SUGIURA *et al.*, 1994). A aplicação de PEEP associada a 5 mL/kg de volume, durante a ventilação seletiva (OLV-V5P5) atenuou a resposta inflamatória pulmonar, similarmente a estudos em ventilação mecânica convencional bilateral (CHOUHDURY *et al.*, 2004; MONKMAN *et al.*, 2004; SCHREIBER *et al.*, 2006).

No contexto da resposta celular ao estresse mecânico, é importante ressaltar que humanos normais podem inspirar voluntariamente até a capacidade pulmonar total sem aparentes efeitos adversos, sugerindo que forças mecânicas associadas a essas pressões de distensão são seguras. Entretanto, não está bem estabelecido se a aplicação contínua dessas forças e pressões ao nível da capacidade pulmonar total por períodos prolongados causa algum efeito deletério (MARINI, 1993). Durante a respiração espontânea, a distensão pulmonar é gerada pela pressão motriz proveniente dos músculos respiratórios. Todas as estruturas do pulmão (vasos, bronquíolos, alvéolos, etc) encontram-se interligadas pela trama de tecido conjuntivo pulmonar, de forma que, durante a insuflação, todos esses componentes são distendidos, fenômeno conhecido como interdependência (MEAD *et al.*, 1970; LAIFOOK *et al.*, 1976; KIMMEL *et al.*, 1987; KIMMEL & BUDIANSKY, 1990). A força de distensão (pressão transpulmonar) é transmitida através do parênquima pulmonar, armazenada em suas fibras, ocorrendo, então, a distensão de todas as estruturas intrapulmonares (FREDBERG & KAMM, 2006). A ação mecânica de respirar estimula a proliferação celular, crescimento pulmonar e a produção de surfactante (BREEN, 2000). Quando, durante a ventilação seletiva (OLV), apenas um pulmão é ventilado, a pressão transpulmonar é transmitida em sua totalidade para apenas um

pulmão, havendo uma sobrecarga de tensão sobre as estruturas, que pode levar à ruptura do tecido associada à falência capilar e conseqüente edema e hemorragia pulmonares. Cabe ressaltar, que tais alterações dependem dos níveis pressóricos aplicados e das condições prévias do parênquima pulmonar (EGAN, 1982).

As células captam e respondem a estímulos mecânicos gerados no seu interior ou aplicados externamente. As conseqüências da estimulação mecânica variam muito e incluem: reorganização intracelular, alterações na expressão protéica e regulação de proteínas envolvidas no remodelamento da matriz extracelular (MEC) (FREDBERG & KAMM, 2006). Durante a ventilação mecânica, células brônquicas, alveolares e outras células do parênquima como fibroblastos e macrófagos podem ser submetidas a forças e deformações não-fisiológicas. Essas forças incluem estresse, estiramento, estresse de cisalhamento, e estresse de distensão [*tensile*] (GATTINONI *et al.*, 2003).

A hipótese do biotrauma propõe que forças biofísicas alteram a fisiologia normal da célula no pulmão, levando a um aumento do nível de mediadores pró-inflamatórios locais (TREMBLAY & SLUTSKY, 1998; SLUTSKY & TREMBLAY, 1998; SCHILLING *et al.*, 2005) e a alterações no reparo pulmonar, remodelamento e mecanismos de apoptose (DOS SANTOS & SLUTSKY, 2006). Diversos modelos experimentais e diferentes estratégias ventilatórias têm sido aplicados com o objetivo de demonstrar que as células do parênquima pulmonar podem efetivamente sentir e responder à lesão biofísica gerada pela ventilação mecânica, alterando o seu programa de transcrição de mediadores inflamatórios, tais como IL-6, IL-8, IL1- β , e TNF- α (TREMBLAY *et al.*, 1998; COPLAND *et al.*, 2003; SLUTSKY, 2005; DOS SANTOS & SLUTSKY, 2006).

A matriz extrapulmonar (MEC) transmite informações essenciais às células pulmonares, regulando sua proliferação, diferenciação e organização (GUZOWSKI *et al.*, 1989). A MEC também influencia a síntese dos componentes da própria matriz (BREEN, 2000). A importância da interação célula-MEC foi demonstrada submetendo-se fibroblastos cultivados em diferentes substratos de MEC (laminina, fibronectina ou elastina) à deformação mecânica (BREEN, 2000). O contato com diferentes proteínas da MEC, estruturas de suporte de carga do pulmão e elementos de resistência à deformação tecidual, modulou a alteração da expressão de procolágeno tipo I induzida por estímulo mecânico. A iniciação do sinal na superfície da célula ativou as vias de mecanotransdução, levando a mudanças na expressão do procolágeno tipo I (BREEN, 2000).

Os componentes da MEC podem ser divididos em cinco categorias básicas: colágeno, glicoproteínas não-colagenosas (tais como fibronectina e laminina), glicosaminoglicanos (GAGs) e proteoglicanos (PGs) e fibras elásticas (REEVES *et al.*, 1983). As células constantemente remodelam o seu micro-ambiente alterando os componentes e a estrutura da MEC (REEVES *et al.*, 1983). A dinâmica de regulação dos componentes da MEC é complexa, envolvendo um balanço entre síntese, deposição e degradação de suas moléculas (SANTOS *et al.*, 2006).

As forças mecânicas podem alterar a expressão gênica e a síntese protéica de várias moléculas da MEC pulmonar, como por exemplo, colágeno, GAGs e PTGs (PARKER *et al.*, 1997; XU *et al.*, 1999; BREEN, 2000; XU *et al.*, 1999; PARKER *et al.*, 1997; GARCIA *et al.*, 2004; FARIAS *et al.*, 2005). Existem mais de 20 tipos de colágeno, sendo os mais abundantes no pulmão os tipos I e III. Essas moléculas são responsáveis pela estrutura da parede alveolar, conferindo resistência e elasticidade ao tecido pulmonar. O colágeno tipo I provê a estrutura da trama de suporte de

carga do septo alveolar, ductos alveolares, vasos sanguíneos e vias aéreas. O colágeno tipo III constitui o colágeno fibrilar dos espaços intersticiais e o colágeno tipo IV representa o principal componente de tensão da membrana basal (SUKI *et al.*, 2005). Sabe-se que a expressão de RNAm para PCIII aumenta precocemente na evolução do processo fibrótico pulmonar (RAGHU *et al.*, 1985). Neste contexto, o presente estudo utilizou o RNAm para procolágeno tipo III como marcador de um possível remodelamento pulmonar secundário à lesão induzida pelas diferentes estratégias ventilatórias utilizadas no estudo.

Estudos prévios *in vitro* (CHESS *et al.*, 2000; TSCHUMPERLIN *et al.*, 2000; YAMAMOTO *et al.*, 2001) e *in vivo* (FARIAS *et al.*, 2005) relataram que grandes distensões pulmonares podem determinar estresse tecidual pulmonar. No presente estudo, apenas a utilização de altos V_T durante a ventilação seletiva (grupo OLV-V10) induziu aumento da expressão tecidual de RNAm para PCIII (Figura 23). A utilização de 10 mL/kg não causou inhomogeneidade pulmonar e/ou disparo de RNAm para PCIII quando administrados para ambos os pulmões (V10C). Entretanto, quando este volume foi administrado para apenas um dos pulmões, tornou-se excessivo e causador de lesão pulmonar.

A ventilação mecânica convencional com baixos V_T sem PEEP induz lesão de vias aéreas periféricas em pulmões normais (D'ANGELO *et al.*, 2001). Resultados similares foram encontrados no presente estudo, onde a utilização de ventilação mecânica bilateral e seletiva com 5 mL/kg de volume (V5C, OLV-V5 e OLV-V5P5) acarretou alteração funcional após 1 h de ventilação mecânica, aumento da fração de áreas colapsadas e infiltração neutrofílica. É interessante notar que, estas alterações não foram suficientes para induzir aumento da expressão de PCIII no parênquima pulmonar (Figuras 23 e 24). Esses resultados sugerem que o volume

pulmonar elevado, por si só, submete as células do parênquima pulmonar à ação de forças não-fisiológicas alterando a expressão gênica da matriz extracelular. Sendo assim, 5 mL/kg de V_T pode ser adequado durante a ventilação seletiva e a associação deste volume com 5 cmH₂O de PEEP mostrou-se eficaz em evitar a hipoxemia arterial.

CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

A ventilação seletiva com altos V_T (10 mL/kg) acarretou lesão pulmonar resultando em comprometimento funcional caracterizado por aumento da pressão de pico (P_{max}) e da pressão de platô (P_{el}), acompanhado por dano estrutural do parênquima pulmonar com áreas de colapso e hiperinsuflação alveolares e infiltração neutrofílica. A utilização de altos V_T , por si só, foi capaz de alterar a expressão tecidual de RNAm para procolágeno tipo III, indicando indução de lesão tecidual.

A utilização de volumes pulmonares menores (5 mL/kg), de fato, acarretou hipoxemia conforme inúmeras citações na literatura. Entretanto, a associação de 5 mL/kg a 5 cmH₂O de PEEP mostrou-se eficaz na manutenção da oxigenação sem desencadear indução de lesão pulmonar.

Estratégias ventilatórias que limitem o volume corrente e associem PEEP ao pulmão ventilado podem oferecer uma proteção adicional contra o desenvolvimento da lesão pulmonar induzida pelo ventilador durante a ventilação seletiva.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMATO, M.B., BARBAS, C.S., MEDEIROS, D.M., MAGALDI, R.B., SCHETTINO, G.P., LORENZI-FILHO, G., KAIRALLA, R.A., DEHEINZELIN, D., MUNOZ, C., OLIVEIRA, R., TAKAGAKI, T.Y., CARVALHO, C.R. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. **N. Engl. J. Med.**, 1998; 338: 347-354.

AULER-JR, J.O., SALDIVA, P.H., MARTINS, M.A., CARVALHO, C.R., NEGRI, E.M., HOELZ, C., ZIN, W.A. Flow and volume dependence of respiratory system mechanics during constant flow ventilation in normal subjects and in adult respiratory distress syndrome. **Crit. Care Med.** 1990;18:1080-1086.

AULER-JR, J.O., ZIN, W.A., CALDEIRA, M.P., CARDOSO, W.V., SALDIVA, P.H. Pre- and postoperative inspiratory mechanics in ischemic and valvular heart disease. **Chest**, 1987; 92: 984-990.

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

BARACH, A.L., MARTIN, J., ECKMAN M. Positive pressure respiration and its application to the treatment of acute pulmonary edema. **Ann. Intern. Med.** 1938; 12: 754-75.

BARDOCZKY, G.I., SZEGEDI, L.L., D'HOLLANDER, A.A., MOURES, J.M., DE FRANCQUEN, P., YERNAULT, J.C. Two-Lung and one-lung ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: The effects of position and FiO₂. **Anesth Analg.** 2000; 90: 35-41.

BARNAS, G.M., SPRUNG, J., CHOI, D., KAHN, R. Lung mechanical behavior during one-lung ventilation. **J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.** 1997; 11: 604-607.

BARNAS, G.M., YOSHINO, K., LORING, S.H., MEAD, J. Impedance and relative displacement of relaxed chest wall up to 4 Hz. **J. Appl. Physiol.** 1987; 62: 71-81.

BATES, J.H., BACONNIER, P., MILIC-EMILI, J. A theoretical analysis of interrupter technique for measuring respiratory mechanics. **J. Appl. Physiol.** 1988a; 64: 2204-2214.

BATES, J.H.T., DECRAMER, M., CHARTRAND, D., ZIN, W.A., BÖDDENER, A., MILIC-EMILI, J. Volume-time profile during relaxed expiration in the normal dog. **J. Appl. Physiol.** 1985a; 59: 732-737.

BATES, J.H.T., LUDWIG, M.S., SLY, P.D., BROWN, K., MARTIN, J.G., FREDBERG, J.J. Interrupter resistance elucidated by alveolar pressure measurement in open-chest normal dogs. **J. Appl. Physiol.** 1988b; 65: 408-414.

BATES, J.H.T., ROSSI, A., MILIC-EMILI, J. Analysis of the behavior of the respiratory system with constant inspiratory flow. **J. Appl. Physiol.** 1985b; 58: 1840-1848.

BATES, J.H.T., SHADORNOFSKY, F., STEWART, D.E. The low frequency dependence of respiratory system resistance and elastance in normal dogs. **Respir. Physiol.** 1989; 78: 369-382.

BAUDOQUIN, S.V. Lung injury after thoracotomy. **Br. J. Anaesth.** 2003; 91; 132-42.

BENUMOF J.L. Conventional and differential lung management of one-lung ventilation. In: Benumof JL, editor. **Anesthesia for thoracic surgery.** Philadelphia: WB Saunders; 1995. pp. 406-31.

BENUMOF J.L. One-lung ventilation and hypoxic pulmonary vasoconstriction: implications for anesthetic management. **Anesth. Analg.** 1985; 64: 821-833.

BENUMOF J.L. Intermittent hypoxia increases lobar hypoxic pulmonary vasoconstriction. **Anesthesiology.** 1983; 58: 399-404.

BENUMOF J.L. One-lung ventilation: which lung should be PEEPed? **Anesthesiology.** 1982; 56: 161-163.

BENUMOF, J.L., WAHRENBROCK, E.A. Blunted hypoxic pulmonary vasoconstriction by increased lung vascular pressures. **J. Appl. Physiol.** 1975; 38: 846-850.

BERG, J.T., FU, Z., BREEN, E.C., TRAN, H.C., TRAN, H-C., MATHIEU-COSTELLO, O., WEST, J.B. High lung inflation increases mRNA levels of ECM components and growth factors in lung parenchyma. **J. Appl. Physiol.** 1997; 83: 120-128.

BEZZANT, T.B. Risks and hazards of mechanical ventilation: a collective review of published literature. **Dis. Mon.** 1994; 40: 581-638.

BLACKWELL, T.S., CHRISTMAN, J.W. The role of nuclear factor-kappa B in cytokine gene regulation. **Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Biol.** 1997; 17: 3-9.

BOITANO, S., SANDERSON, M.J., DIRKSEN, E.R. A role for Ca(2+)-conducting ion channels in mechanically-induced signal transduction of airway epithelial cells. **J. Cell. Sci.** 1994; 107: 3037-3044.

BORIEK, A.M., LIU, S., RODARTE, J.R. Costal diaphragm curvature in the dog. **J. Appl. Physiol.** 1983; 75: 527-533.

BORIEK, A.M., WILSON, T.A., RODARTE, J.R. Displacements and strains in the costal diaphragm of the dog. **J. Appl. Physiol.** 1994; 76: 223-229.

BOUHUYS, A. Physiology and musical instruments. **Nature.** 1969; 221: 1199 -1204.

BREEN, E.C. Mechanical strain increases type I collagen expression in pulmonary fibroblasts in vitro. **J. Appl. Physiol.** 2000; 88: 203-209.

BROCHARD, L., ROUDOT-THORAVAL, F., ROUPIE, E., DELCLAUX, C., CHASTRE, J., FERNANDEZ-MONDEJAR, E., CLEMENTI, E., MANCEBO, J., FACTOR, P., MATAMIS, D., RANIERI, M., BLANCH, L., RODI, G., MENTEC, H., DREYFUSS, D., FERRER, M., BRUN-BUISSON, C., TOBIN, M., LEMAIRE, F. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.** 1998; 158: 1831-1938.

BSHOUTY, Z., ALI, J., YOUNES, M. Effect of tidal volume and PEEP on rate of edema formation *in situ* perfused canine lobes. **J. Appl. Physiol.** 1988; 64: 1900-1907.

BRUSASCO, V., WARNER, D.O., BECK, K.C., RODARTE, J.R., REHDER, K. Partitioning of pulmonary resistance in dogs: effect of tidal volume and frequency. **J. Appl. Physiol.** 1989; 66: 1190-1196.

CAMPOS J.H. Effects on oxygenation during selective lobar versus total lung collapse with or without continuous positive airway pressure. **Anesth. Analg.** 1997; 85: 583-586.

CAPAN, L.M., TURNDORF, H., PATEL, C., RAMANATHAN, S., ACINAPURA, A., CHALON, J. Optimization of Arterial oxygenation during one-lung anesthesia. **Anesth. Analg.** 1980; 59: 847-851.

CARLTON, D.P., CUMMINGS, J.J., SCHEERER, R.G., Poulain, F.R., Bland, R.D. Lung overexpansion increases pulmonary microvascular protein permeability in young lambs. **J. Appl. Physiol.** 1990; 69: 577-583.

CARNEY, D., DIROCCO, J., NIEMAN, G. Dynamic alveolar mechanics and ventilator-induced lung injury. **Crit. Care Med.** 2005; 33(Suppl): S122-S128.

CHANG, H.K., MORTOLA, J.P. Fluid dynamics factors in tracheal pressure measurement. **J. Appl. Physiol.** 1981; 51: 218-225.

CHATILA, W.M., CRINER, G.J. Complications of long-term mechanical ventilation. **Respir. Care Clin. N. Am.** 2002; 8: 631-647.

CHESS, P.R., TOIA, L., FINKELSTEIN, J.N. Mechanical strain-induced proliferation and signaling in pulmonary epithelial H441 cells. **Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.** 2000; 279: L43-L51.

CHICUREL, M.E., CHEN, C.S., INGBER, D.E. Cellular control lies in the balance of forces. **Curr. Opin. Cell. Biol.** 1998; 10: 232-239.

CHIUMELLO, D., PRISTINE, G., SLUTSKY, A.S. Mechanical ventilation affects local and systemic cytokines in an animal model of acute respiratory distress syndrome. **Am. J. Resp. Crit. Care Med.** 1999; 160: 109-116.

CHOMCZYNSKY, P., SACCHI, N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. **Analytical Biochemistry.** 1987; 162: 156-159.

CHOUDHURY, S., WILSON, M.R., GODDARD, M.E., O'DEA, K., TAKATA, M. Mechanisms of early pulmonary neutrophil sequestration in ventilator-induced lung injury in mice. **Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.** 2004; 287: L902-L910.

COHEN E. Anesthetic management of one-lung ventilation. In: Cohen E, 1st ed. **The practice of thoracic anesthesia.** Philadelphia: Lippincott, 1995; 308-340.

COHEN, E., THYS, D.M. PEEP during one-lung anesthesia improves oxygenation in patients with low PaO₂. **Anesth. Analg.** 1985; 64: 200.

COLMENERO-RUIZ, M., FERNANDEZ-MONDEJAR, E., FERNANDEZ-SACRISTAN, M.A., FERNANDEZ-SACRISTAN, M.A., RIVERA-FERNANDEZ, R., VAZQUEZ-MATA, G. PEEP and low tidal volume ventilation reduce lung water in porcine pulmonary edema. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.** 1997; 155: 964-970.

COOPER, S.J. Methods to prevent ventilator-associated lung injury: a summary. **Intensive & Critical Care Nursing: the Official Journal of the British Association of Critical Care Nurses.** 2004; 20: 358-365.

COPLAND, I.B., KAVANAGH, B.P., ENGELBERTS, D. Early changes in lung gene expression due to high tidal volume. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.** 2003; 168: 1051-1059.

CORBRIDGE, T.C., WOOD, L.D., CRAWFORD, G.P., CHUDOBA, M.J., YANOS, J., SZNAJDER, J.I. Adverse effects of large tidal volume and low PEEP in canine acid aspiration. **Am. Rev. Respir. Dis.** 1990; 142: 311-315.

D'ANGELO, E., CALDERINI, E., TORRI, G., ROBATTO, F.M., BONO, D., MILIC-EMILI J. Respiratory mechanics in anesthetized paralyzed humans: effects of flow, volume, and time. **J. Appl. Physiol.** 1989; 67: 2556-2564.

D'ANGELO, E., PECCHIARI, M., BARAGGIA, P., SAETTA, M., BALESTRO, E., MILIC-EMILI, J. Low volume ventilation causes peripheral airway injury and increased airway resistance in normal rabbits. **J. ppl. Physiol.** 2002; 92: 949-956.

D'ANGELO, E., PRANDI, E., TAVOLA, M., CALDERINI, E., MILIC-EMILI, J. Chest wall interrupter resistance in anesthetized paralyzed humans. **J. Appl. Physiol.** 1994; 77: 883-887.

D'ANGELO, E., SANT'AMBROGIO, G., AGOSTONI, E. Effect of diaphragm activity or paralysis on distribution of pleural pressure. **J. Appl. Physiol.** 1974; 37: 311-315.

DEBS, R.J., FUCHS, H.J., PHILIP, R., MONTGOMERY, A.B., BRUNETTE, E.N., LIGGITT, D., PATTON, J.S., SHELLITO, J.E. Lung-specific delivery of cytokines induces sustained pulmonary and systemic immunomodulation in rats. **J. Immunol.** 1998; 140: 3482-3488.

DOERSCHUK C.M. Mechanisms of leukocyte sequestration in inflamed lungs. **Microcirculation** 2001; 8: 71-88.

DON, H.F., ROBSON, J.G. The mechanics of the respiratory system during anesthesia. **Anesthesiology** 1965; 26:168-178.

DORRINGTON, K.L. The theory of viscoelasticity in biomaterials. **Symp. Soc. Exp. Biol.** 1980; 34: 289-314.

DOS SANTOS, C.C., SLUTSKY, A.S. The Contribution of Biophysical Lung Injury to the Development of Biotrauma. **Annu. Rev. Physiol.** 2006; 68: 19.1-19.34.

DOS SANTOS, C.C., SLUTSKY, A.S. Invited review: mechanisms of ventilator-induced lung injury: a perspective. **J. Appl. Physiol.** 2000; 89: 1645-1655.

DOS SANTOS, C.C., ZHANG, H., LIU, M. Bench-to-bedside review: Biotrauma and modulation of the innate immune response. **Crit. Care (London, England)**. 2005; 9: 280-286.

DREYFUSS, D., BASSET, G., SOLER, P., SAUMON, G. Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. **Am. Rev. Respir. Dis.** 1985; 132: 880-884.

DREYFUSS, D., RICARD, J.D., SAUMON, G. On the physiologic and clinical relevance of lung-borne cytokines during ventilator-induced lung injury. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.** 2003; 167: 1467-1471.

DREYFUSS, D., SAUMON, G. Role of tidal volume, FRC, and end-inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation. **Am. Rev. Respir. Dis.** 1993; 148: 1194-1203.

DREYFUSS, D., SAUMON, G. Ventilator-induced Lung Injury. Lessons from Experimental Studies. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.** 1998; 157: 294-323.

DREYFUSS, D., SAUMON, G. Pressure-Volume Curves. Searching for the Grail or Laying Patients with Adult Respiratory Distress Syndrome on Procrustes' Bed? **Am. J. Respir. Crit. Care Med.** 2001; 163: 2-3.

DREYFUSS, D., SOLER, P., BASSET, G., SAUMON, G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. **Am. Rev. Respir. Dis.** 1988; 137: 1159-1164.

DREYFUSS, D., SOLER, P., SAUMON, G. Mechanical ventilation-induced pulmonary edema. Interaction with previous lung alterations. **Am. J. Respir. Crit. Care. Med.** 1995; 151: 1568-1575.

DUNN, I., PUGIN, J. Mechanical ventilation of various human lung cells in vitro: identification of the macrophage as the main producer of inflammatory mediators. **Chest.** 1999; 116: 95S-97S.

EDMONDS, J.F., BERRY, E., WYLLIE, J.H. Release of prostaglandins caused by distension of the lungs. **Br. J. Surg.** 1969; 56: 622-623.

EGAN, E.A. Lung inflation, lung solute permeability, and alveolar edema. **J. Appl. Physiol.** 1982; 53: 121-125.

ESTEBAN, A., ANZUETO, A., FRUTOS, F., ALIA, I., BROCHARD, L., STEWART, T.E., BENITO, S., EPSTEIN, S.K., APEZTEGUIA, C., NIGHTINGALE, P., ARROLIGA, A.C., TOBIN, M.J.: MECHANICAL VENTILATION INTERNATIONAL STUDY GROUP. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. **JAMA.** 2002; 287: 345-355.

FARRE, R., GRANELL, S., ROTGER, M., SERRANO-MOLLAR, A., CLOSA, D., NAVAJAS, D. Animal model of unilateral ventilator-induced lung injury. **Intensive Care Med.** 2005; 31:487-490.

FARIAS, L.L., FAFFE, D.S., XISTO, D.G., SANTANA, M.C., LASSANCE, R., PROTA, L.F., AMATO, M.B., MORALES, M.M., ZIN, W.A., ROCCO, P.R. Positive end-expiratory pressure prevents lung mechanical stress caused by recruitment/derecruitment. **J Appl Physiol.** 2005; 98: 53 –61.

FERNANDES, FC, FERREIRA, H.C., CAGIDO, V.R., CARVALHO, G.M., PEREIRA, L.S., FAFFE, D.S., ZIN, W.A., ROCCO, P.R. Effects of dexmedetomidine on respiratory mechanics and control of breathing in normal rats. **Respir. Physiol. Neurobiol.** 2006; 154: 342-350.

FRADJ, K., SAMAIN, E., DELEFOSSE, D., FARAH, E., MARTY, J. Placebo-controlled study of inhaled nitric oxide to treat hypoxaemia during one-lung ventilation. **Br. J. Anaesth.** 1999; 82: 208-212.

FRANK, J.A., GUTIERREZ, J.A., JONES, K.D., ALLEN, L., DOBBS, L., MATTHAY, M.A. Low Tidal Volume Reduces Epithelial and Endothelial Injury in Acid-injured Rat Lungs. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.** 2002; 165: 242-249.

FREDBERG, J.J., KAMM, R.D. Stress Transmission in the Lung: Pathways from Organ to Molecule. **Annu. Rev. Physiol.** 2006; 68: 24.1-24.35.

FUJIWARA, M., ABE, K., MASHIMO, T. The effect of positive end-expiratory pressure and continuous positive airway pressure on the oxygenation and shunt fraction during one-lung ventilation with propofol anesthesia. **J. Clin. Anesth.** 2001;13:473-477.

GALE, J.W., WATERS, R.M. Closed endobronchial anesthesia in thoracic surgery: preliminary report. **J. Thorac. Surg.** 1932; 1: 432-437.

GAMA DE ABREU, M., HEINTZ, M., HELLER, A., SZÉCHÉNYI, R., ALBRECHT, D.M., KOCH, T. One Lung ventilation with high tidal volumes and zero positive end-expiratory pressure is injurious in the isolated rabbit lung model. **Anesth. Analg.** 2003; 96: 220-228.

GAMMANPILA, S., BEVAN, D.R., BHUDU, R. Effect of positive and negative expiratory pressure on renal function. **Br. J. Anaesth.** 1977; 49: 199-204.

GARCIA, C.S., ROCCO, P.R., FACCHINETTI, L.D., LASSANCE, R.M., CARUSO, P., DEHEINZELIN, D., MORALES, M.M., ROMERO, P.V., FAFFE, D.S., ZIN, W.A. What increases type III procollagen mRNA levels in lung tissue: stress induced by changes in force or amplitude? **Respir. Physiol. Neurobiol.** 2004;144: 59-70.

GARCIA, C.S.N.B., ROCCO, P.R.M., MORALES, M.M. Cellular response to mechanical stress. In: Gullo, A. (editor), **Anaesthesia Pain Intensive Care and Emergency Medicine**, Trieste, Italy, 2005a; pp. 3-19.

GARCIA, C.S.N.B., ROCCO, P.R.M., ZIN, W.A. Understanding the mechanism of ventilator induced lung injury. In: Gullo, A., Berlot, G. (editors), **Perioperative and Critical Care Medicine**, Springer, Trieste, Italy, 2005b; pp. 43-59.

GATTINONI, L., CARLESSO, E., CADRINGHER, P., VALENZA, F., VAGGINELLI, F., CHIUMELLO, D. Physical and biological triggers of ventilator-induced lung injury and its prevention. **Eur. Respir. J.** 2003; 22 (Suppl 47): 15s-25s.

GATTINONI, L., PRESENTI, A., TORRESIN, A., BAGLIONI, S., RIVOLTA, M., ROSSI, F., SCARANI, F., MARCOLIN, R., CAPPELLETTI, G. Adult respiratory distress syndrome profiles by computed tomography. **J. Thorac. Imaging.** 1986; 1: 25-30.

GATTINONI, L., TOGNONI, G., PESENTI, A., TACCONE, P., MASCHERONI, D., LABARTA, V., MALACRIDA, R., DI GIULIO, P., FUMAGALLI, R., PELOSI, P., BRAZZI, L., LATINI, R.: prone-supine study group. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. **N. Engl. J. Med.** 2001; 345: 568-573.

GATTO, L.A., FLUCK-JR, R.R. Alveolar mechanics in the acutely injured lung: role of alveolar instability in the pathogenesis of ventilator-induced lung injury. **Respir Care.** 2004; 49: 1045-1055.

GOTHARD, J. Lung injury after thoracic surgery and one-lung ventilation. **Curr. Opin. Anaesthesiol.** 2006; 19: 5-10.

GREENFIELD, L.J., EBERT, P.A., BENSON, D.W. Effect of positive pressure ventilation on surface tension properties of lung extracts. **Anesthesiology.** 1964; 25: 312-316.

GREMBOWICZ, K.P., SPRAGUE, D., MCNEIL, P.L. Temporary disruption of the plasma membrane is required for c-fos expression in response to mechanical stress. **Mol. Biol. Cell.** 1999; 10: 1247-1257.

GUCLU, G.T., NAKAMURA, T., TREMBLAY, L. Mechanical ventilation of normal lung with high tidal volume and PEEP induces priming of circulating neutrophils. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.** 1996; 153: A393.

GUNDERSEN, H.J., BENDTSEN, T.F., KORBO, L., MARCUSSEN, N., MOLLER, A., NIELSEN, K., NYENGAARD, J.R., PAKKENBERG, B., SORENSEN, F.B., VESTERBY, A. Some new, simple and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis. **APMIS.** 1988; 96: 379-394.

GUZOWSKI, D.E., BLAU, H., BIENKOWSKI, R.S. Extracellular matrix in developing lung. In: Scarpelli, E. **Pulmonary Physiology of the Fetus, Newborn, Child and Adolescent.** 1989. Lea and Febiger, Philadelphia, PA, pp. 83-105.

HALBERTSMA, F.J., VANEKER, M., SCHEFFER, G.J., VAN DER HOEVEN, J.G. Cytokines and bio-trauma in ventilator-induced lung injury: a critical review of the literature. **Neth. J. Med.** 2005; 63: 382-392.

HAMILL, O.P., MARTINAC, B. Molecular basis of mechanotransduction in living cells. **Physiol. Rev.** 2001; 81: 685-740.

HAMILTON, P.P., ONAYEMI, A., SMYTH, J.A., GILLAN, J.E., CUTZ, E., FROESE, A.B., BRYAN, A.C. Comparison of conventional and high-frequency ventilation: oxygenation and lung pathology. **J. Appl. Physiol.** 1983; 55: 131-138.

HAN, B., LODYGA, M., LIU, M. Ventilator-induced lung injury: role of protein-protein interaction in mechanosensation. **Proc. Am. Thorac. Soc.** 2005; 2: 181-187.

HANTOS, Z., DAROCZY, B., SUKI, B., GALGOCZY, G., CSENDES, T. Forced oscillatory impedance of the respiratory system at low frequencies. **J. Appl. Physiol.** 1986, 60: 123-132.

HANTOS, Z., DAROCZY, B., SUKI, B., NAGY, S. Low frequency respiratory mechanical impedance in the rat. **J. Appl. Physiol.** 1987, 63: 36-43.

HERNANDEZ, L.A., PEEVY, K.J., MOISE, A.A., PARKER, J.C. Chest wall restriction limits high airway pressure-induced lung injury in young rabbits. **J. Appl. Physiol.** 1989; 66: 2364-2368.

HILDEBRANDT, J. Pressure-volume data of cat lung interpreted by a plastoelastic, linear viscoelastic model. **J. Appl. Physiol.** 1970; 28: 365-372.

HAITSMA, J.J., UHLIG, S., GOGGEL, R., VERBRUGGE, S.J., LACHMANN, U., LACHMANN, B. Ventilator-induced lung injury leads to loss of alveolar and systemic compartmentalization of tumor necrosis factor-alpha. **Intensive Care Med.** 2000; 26: 1515-1522.

HERRERA, M.T., TOLEDO, C., VALLADARES, F., MUROS, M., DIAZ-FLORES, L., FLORES, C., VILLAR, J. Positive end-expiratory pressure modulates local and systemic inflammatory responses in a sepsis-induced lung injury model. **Intensive Care Med.** 2003; 29: 1345-1353.

HINMAN, L.E., BEILMAN, G.J., GROEHLER, K.E., SAMMAK, P.J. Wound-induced calcium waves in alveolar type II cells. **Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.** 1997; 273: L1242-L1248.

HIRSCHL, R.B., CROCE, M., GORE, D., WIEDEMANN, H., DAVIS, K., ZWISCHENBERGER, J., BARTLETT, R.H. Prospective, randomized, controlled pilot study of partial liquid ventilation in adult acute respiratory distress syndrome. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.** 2002; 165: 781-787.

HO, A.C.Y., CHUNG, H.S., LU, P.P., HONG, M.W. YANG, M.W., LIU, H.P. Facilitation of alternative one-lung and two-lung ventilation by use of an endotracheal tube exchanger for pediatric empyema during video-assisted thoracoscopy. **Surg. Endos.** 2004; 18: 1752-1756.

HORIE, T., HILDEBRANDT, J. Dynamic compliance, limit cycles, and static equilibrium of excised cat lung. **J. Appl. Physiol.** 1971; 31: 423-430.

HURFORD, W.E., ALFILLE, P.H. A quality improvement study of the placement and complications of double-lumen endobronchial tubes. **J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.** 1993; 7: 517-520.

IMAI, Y., KAWANO, T., IWAMOTO, S., *et al.* Intratracheal anti-tumor necrosis factor-alpha antibody attenuates ventilator-induced lung injury in rabbits. **J. Appl. Physiol.** 1999; 87: 510-515.

IMAI, Y., KAWANO, T., MIYASAKA, K. Inflammatory chemical mediators during conventional ventilation and during high frequency oscillatory ventilation. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.** 1994; 150: 1550-1554.

INGBER, D.E. Tensegrity: the architectural basis of cellular mechanotransduction. **Annu. Rev. Physiol.** 1997; 59: 575-599.

INOMATA, S., NISHIKAWA, T., SAITO, S., KIHARA, S. "Best" PEEP during one-lung ventilation. **Br. J. Anaesth.** 1997; 78: 754-756.

ISHIBE, Y., SHIOKAWA, Y., UMEDA, T., UNO, H., NAKAMURA, M., IZUMI, T. The effect of thoracic epidural anesthesia on hypoxic pulmonary vasoconstriction in dogs: an analysis of the pressure-flow curve. **Anesth. Analg.** 1996; 82: 1049-1055.

ISHIKAWA, S., NAKAZAWA, K., MAKITA, K. Progressive changes in arterial oxygenation during one-lung anaesthesia are related to the response to compression of the non-dependent lung. **Br. J. Anaesth.** 2003; 90: 21-26.

ITO, Y., VELDHUIZEN, R.A., YAO, L.J., MCCAIG, L.A., BARTLETT, A.J., LEWIS, J.F. Ventilation strategies affect surfactant aggregate conversion in acute lung injury. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.** 1997; 155: 493-499.

JOHN, E., MCDEVITT, M., WILBORN, W., CASSADY, G. Ultrastructure of the lung after ventilation. **Br. J. Exp. Pathol.** 1982; 63: 401-407.

KATZ, J.A., LAVERNE, R.G., FAIRLEY, B., THOMAS, A.N. Pulmonary oxygen exchange during endobronchial anesthesia: effect of tidal volume and PEEP. **Anesthesiology** 1982; 56: 164-171.

KAWANO, T., MORI, S., CYBULSKY, M. Effect of granulocyte depletion in a ventilated surfactant-depleted lung. **J. Appl. Physiol.** 1987; 62: 27-33.

KIMMEL, E., BUDIANSKY, B. Surface tension and the dodecahedron model for lung elasticity. **J. Biomech. Engineering.** 1990; 112: 160-167.

KIMMEL, E., KAMM, R.D., SHAPIRO, A.H. A cellular model of lung elasticity. **J. Biomech. Engineering.** 1987; 109: 126-131.

KOCHI, T., OKUBO, S., ZIN, W.A., MILIC-EMILI, J. Flow and volume dependence of pulmonary mechanics in anesthetized cats. **J. Appl. Physiol.** 1988a; 64: 441-450.

KOCHI, T., OKUBO, S., ZIN, W.A., MILIC-EMILI, J. Chest wall and respiratory system mechanics in cats: effects on flow and volume. **J. Appl. Physiol.** 1988b; 64: 2636-2646.

KOLOBOW, T., MORETTI, M.P., FUMAGALLI, R., MASCHERONI, D., PRATO, P., CHEN, V., JORIS, M. Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation. An experimental study. **Am. Rev. Respir. Dis.** 1987; 135: 312-315.

KOLTON, M., CATTRAN, C.B., KENT, G., VOLGYESI, G., FROESE, A.B., BRYAN, A.C. Oxygenation during high-frequency ventilation compared with conventional mechanical ventilation in two models of lung injury. **Anesth. Analg.** 1982; 61: 323-332.

KOMURO, I., KATOH, Y., KAIDA, T., SHIBAZAKI, Y., KURABAYASHI, M., HOH, E., TAKAKU, F., YAZAKI, Y. Mechanical loading stimulates cell hypertrophy and specific gene expression in cultured rat cardiac myocytes. Possible role of protein kinase C activation. **J. Biol. Chem.** 1991; 266: 1265-1268.

LAI-FOOK, S.J., WILSON, T.A., HYATT, R.E., RODARTE, J.R. Elastic constants of inflated lobes of dog lungs. **J. Appl. Physiol.** 1976; 40: 508-513.

LIEN D.C., WAGNER, W.W Jr., CAPEN R.L., HASLETT, C., HANSON, W.L., HOFMEISTER, S.E., HENSON, P.M., WORTHEN, G.S. Physiological neutrophil sequestration in the lung: visual evidence for localization in capillaries. **J. Appl. Physiol.** 1987; 62: 1136-1243.

LIN, C.Y., ZHANG, H., CHENG, K.C. Mechanical ventilation may increase susceptibility to the development of bacteremia. **Crit. Care Med.** 2003; 31: 1429-1434.

LIU, M., KEITH TANSWELL, A., POST, M. Mechanical force-induced signal transduction in lung cells. **Lung Cell. Mol. Physiol.** 1999; 21: L667-L683.

LORING, S.H., ELLIOTT, E.A., DRAZEN, J.M. Kinetic energy loss and convective acceleration in respiratory resistance measurements. **Lung.** 1979; 156: 33-42.

LORING, S.H., MEAD, J. Action of the diaphragm on the rib cage inferred from a force-balance analysis. **J. Appl. Physiol.** 1982; 53: 756-760.

LOVE, R., CHOE, E., LIPPTON, H., FLINT, L., STEINBERG, S. Positive end-expiratory pressure decreases mesenteric blood flow despite normalization of cardiac output. **J. Trauma Injury Infect. Crit. Care.** 1995; 39: 195-199.

MACKLEM, P.T., MACKLEM, D.M., DE TROYER, A. A model of inspiratory muscle mechanics. **J. Appl. Physiol.** 1983; 55: 547-557.

MACKLIN, M.T., MACKLIN, C.C. Malignant interstitial emphysema of the lungs and mediastinum as an important occult complication in many respiratory disease and other conditions: an interpretation of clinical literature in the light of laboratory experiment. **Medicine**. 1944; 23: 281-352.

MALIK, S., SHAPIRO, W.A., JABLONS, D., KATZ, J.A. Contralateral tension pneumothorax during one-lung ventilation for lobectomy: diagnosis aided by fiberoptic bronchoscopy. **Anesth. Analg.** 2002; 95: 570-572.

MALMKVIST, G. FLETCHER, R., NORDSTROM, L., WERNER, O. E. Effects of lung surgery and one-lung ventilation on pulmonary arterial pressure, venous admixture and immediate postoperative lung function. **Br. J. Anaesth.** 1989; 63: 696-701.

MANNING, H.L. Peak airway pressure: Why the fuss? **Chest**. 1994; 105: 42-47.

MARINI, J.J. New options for the ventilatory management of acute lung injury. **New. Horiz.** 1993; 1: 489-503.

MCCULLOCH, P.R., FORKERT, P.G., FROESE, A.B. Lung volume maintenance prevents lung injury during high frequency oscillatory ventilation in surfactant-deficient rabbits. **Am. Rev. Respir. Dis.** 1988; 137: 1185-1192.

MCNEIL, P.L., STEINHARDT, R.A. Loss, restoration, and maintenance of plasma membrane integrity. **J. Cell Biol.** 1997; 137: 1-4.

MEAD, J. Mechanical properties of lungs. **Physiol. Rev.** 1961; 41: 281-330.

MEAD, J. Contribution of compliance of airway to frequency-dependent behavior of lungs. **J. Appl. Physiol.** 1969; 26: 670-673.

MEAD, J., TAKISHIMA, T., LEITH, D. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. **J. Appl. Physiol.** 1970; 28: 596-608.

MEAD, J., WHITTENBERGER, J.L. Evaluation of airway interruption technique as a method for measuring pulmonary air-flow resistance. **J. Appl. Physiol.** 1954; 6: 408-416.

MILIC-EMILI, J. Ventilation. In: West, J.B. **Regional differences in the lung**. New York: N.Y. Academy, 1977; p. 167-199.

MILIC-EMILI, J., MEAD, J., TURNER, J.M., GLAUSER, E.M. Improved technique for estimating pleural pressure from esophageal balloons. **J. Appl. Physiol.** 1964; 19: 209-211.

MISTHOS, P., KATSARAGAKIS, S., MILINGOS, N., KAKARIS, S., SEPSAS, E., ATHANASSIADI, K., THEODOROU, D., SKOTTIS, I. Postresectional pulmonary oxidative stress in lung cancer patients. The role of one-lung ventilation. **Eur. J. Cardioth. Surg.** 2005; 27-379-382.

MOLONEY, E.D., GRIFFITHS, M.J. Protective ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome. **Br. J. Anaesth.** 2004; 92: 261-270.

MONKMAN, S.L., ANDERSEN, C.C., NAHMIAS, C., GRAFFER, H., BOURGEOIS, J.M., ROBERTS, R.S., SCHMIDT, B., KIRPALANI, H. Positive end-expiratory pressure above lower inflection point minimizes influx of activated neutrophils into lung. **Crit. Care Med.** 2004; 32: 2471-2475.

MORTOLA, J.P., NOWORAJ, A. Two sidearm tracheal cannula for respiratory airflow measurement in small animals. **J. Appl. Physiol.** 1983; 55: 250-253.

MOURGEON, E., ISOWA, N., KESHAVJEE, S., ZHANG, X., SLUTSKY, A.S., LIU, M. Mechanical stretch stimulates macrophage inflammatory protein-2 secretion from fetal rat lung cells. **Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.** 2000; 279: L699-L706.

MOUNT, L.E. The ventilation flow - resistance and compliance of rat lungs. **J. Appl. Physiol.** 1955; 127: 157-167.

MURPHY, D.B., CREGG, N., TREMBLAY, L., ENGELBERTS, D., LAFFEY, J.G., SLUTSKY, A.S., ROMASCHIN, A., KAVANAGH, B.P. Adverse Ventilatory Strategy Causes Pulmonary-to-Systemic Translocation of Endotoxin. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.** 2000; 162: 27-33.

MURPHY, G., DOCHERTY, A.J. The matrix metalloproteinases and their inhibitors. **Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.** 1992; 7: 120-125.

MUSCEDERE, J.G., MULLEN, J.B., GAN, K., SLUTSKY, A.S. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.** 1994; 149: 1327-1334.

MUSHIN, W.W., RENDEL-BAKER, L., THOMPSON, P.W., MAPLESON, W.W. Automatic ventilation of the lungs. Oxford, Blackwell, 1969.

NAHUM, A., HOYT, J., SCHMITZ, L., MOODY, J., SHAPIRO, R., MARINI, J.J. Effect of mechanical ventilation strategy on dissemination of intratracheally instilled. **Crit. Care Med.** 1997; 25: 1733-1743.

NARIMANBEKOV, I.O., ROZYCKI, H.J. Effect of IL-1 blockade on inflammatory manifestations of acute ventilator-induced lung injury in a rabbit model. **Exp. Lung Res.** 1995; 21: 239-254.

NAZARI, S., TRAZZI, R., MONCALVO, A., ZONTA, A., CAMPANI, M.. Selective bronchial intubation for one lung anaesthesia in thoracic surgery. A new method. **Anaesthesia.** 1986; 41: 519-526.

OST, D. Independent lung ventilation. **Clin. Chest Med.** 1996; 17: 591-601.

OTIS, A.B., MCKERROW, C.B., BARTLETT, R.A., MEAD, J., MCILROY, M.B., SELVERSTONE, N.J., RODFORD, E.P. Mechanical factors in distribution of pulmonary ventilation. **J. Appl. Physiol.** 1956; 8: 427-443.

OVASSAPIAN, A. Flexible bronchoscopic positioning of right – sided double-lumen endobronchial tubes. **J. Bronchol.** 1995; 2: 12-9.

OYARZÚN, M.J., CLEMENTS, J.A. Ventilatory and cholinergic control of pulmonary surfactant in the rabbit. **J. Appl. Physiol.** 1977; 43: 39-45.

PAGANO, A., BARAZZONE-ARGIROFFO C. Alveolar cell death in hyperoxia-induced lung injury. **Ann N Y Acad Sci.** 2003; 1010: 405-16.

PARKER, J.C. Mechanisms of ventilator-induced lung injury. **Crit. Care Med.** 1993; 21: 131-143.

PARKER, J.C., BREEN, E.C., WEST, J.B. High vascular and airway pressures increase interstitial protein mRNA expression in isolated rat lungs. **J. Appl. Physiol.** 1997; 83: 1697-1705.

PARKER, J.C., HERNANDEZ, L.A., LONGENECKER, G.L. Lung edema caused by high peak inspiratory pressures in dogs. Role of increased microvascular filtration pressure and permeability. **Am Rev. Respir. Dis.** 1990; 142: 321-328.

PESLIN, R., PAPON, J., DUVIVER, C., RICHALET, J. Frequency response of the chest: modeling and parameter estimation. **J. Appl. Physiol.** 1975; 39: 523-534.

PLOTZ, F.B., SLUTSKY, A.S., VAN VUGHT, A.J., HEIJNEN, C.J. Ventilator-induced lung injury and multiple system organ failure: a critical review of facts and hypotheses. **Intens. Care Med.** 2004; 30: 1865-1872.

PLUMMER, S., HARTLEY, M., VAUGHAN, R.S. Anaesthesia for telescopic procedures in the thorax. **Br. J. Anaesth.** 1998; 80: 223-234.

PUGIN, J., DUNN, I., JOLLIET, P., TASSAUX, D., MAGNENAT, J.L., NICOD, L.P., CHEVROLET, J.C. Activation of human macrophages by mechanical ventilation in vitro. **Am. J. Physiol.** 1998; 275: L1040-1050.

QUINN, D.A., MOUFARREJ, R.K., VOLOKHOV, A., HALES, C.A. Interactions of lung stretch, hyperoxia, and MIP-2 production in ventilator-induced lung injury. **J. Appl. Physiol.** 2002; 93: 517-525.

RAGHU G., STRIKER, L.J., HUDSON, L.D., STRIKER, L.J. Extracellular matrix in normal and fibrotic human lungs. **Am. Rev. Respir. Dis.** 1985; 131: 281-289.

RANIERI, V.M., GIUNTA, F., SUTER, P.M., DE TULLIO, R., DAYER, J.M., BRIENZA, A., BRUNO, F., SLUTSKY, A.S. Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. **JAMA.** 2000; 284: 43-44.

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

RANNELS, D.E. Role of physical forces in compensatory growth of the lung. **Am. J. Physiol.** 1989; 257: L179-L189.

RATTENBORG, C.C.; HOLADAY, D.A. Constant flow inflation of the lungs. Theoretical analysis. **Acta Anaesthesiol. Scand.** 1966; 23 (suppl.): 211-223.

REEVES, J.T., VAN GRONDELLE, A., VOELKEL, N.F., WALKER, B., LINDENFELD, J., WORTHEN, S., MATHIAS, M. Prostacyclin production and lung endothelial cell shear stress. **Prog Clin Biol Res.** 1983; 136: 125-131.

RESNICK, N., COLLINS, T., ATKINSON, W. Platelet-Derived Growth Factor B Chain Promoter Contains A Cis-Acting Fluid Shear-Stress-Responsive Element. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.** 1993; 90: 4591-4595.

RICARD, J.D., DREYFUSS, D., SAUMON, G. Production of inflammatory cytokines in ventilator-induced lung injury: a reappraisal. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.** 2001; 163: 1176-1180.

ROCCO, P.R., FACCHINETTI, L.D., FERREIRA, H.C., NEGRI, E.M., CAPELOZZI, V.L., FAFFE, D.S., ZIN, W.A. Time course of respiratory mechanics and pulmonary structural remodeling in acute lung injury. **Respir. Physiol. Neurobiol.** 2004; 143: 49-61.

ROCCO, P.R., NEGRI, E.M., KURTZ, P.M. Lung tissue mechanics and extracellular matrix remodeling in acute lung injury. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.** 2001; 164: 1067-1071.

RODARTE, J.R., REHDER, K. In: MACKLEM, P.T; MEAD, J. (Eds). **Handbook of Physiology**. The respiratory system. Mechanics of breathing. The American Physiological Society, Bethesda: 1986; 3. p. 131-144.

RUBENFELD, G.D. Epidemiology of acute lung injury. **Crit Care Med.** 2003; 31: S276-S284.

SACKIN, H. Mechanosensitive channels. **Annu. Rev. Physiol.** 1995; 57: 333-353.

SALDIVA, P.H., CARDOSO, W.V., CALDEIRA, M.P., ZIN, W.A. Mechanics in rats by end-inflation occlusion and single-breath methods. **J. Appl. Physiol.** 1987; 63: 1711-1718.

SALDIVA, P.H., ZIN, W.A., SANTOS, R.L., EIDELMAN, D.H., MILIC-EMILI, J. Alveolar pressure measurement in open-chest rats. **J. Appl. Physiol.** 1992; 72: 302-306.

SANDHAR, B.K. Effects of positive end-expiratory pressure on hyaline membrane formation in a rabbit model of the neonatal respiratory distress syndrome. **Intensive Care Med.** 1988; 14: 538-546.

SANTOS, F.B., NAGATO, L.K., BOECHEM, N.M. Time course of lung parenchyma remodeling in pulmonary and extrapulmonary acute lung injury. **J. Appl. Physiol.** 2006; 100: 98-106.

SANTOS, C.C., SLUTSKY, A.S. Cellular responses to mechanical stress: Invited review: Mechanisms of ventilator-induced lung injury: a perspective. **J. Appl. Physiol.** 2000; 89: 1645-1655.

SAVLA, U., SPORN, P.H., WATERS, C.M. Cyclic stretch of airway epithelium inhibits prostanoid synthesis. **Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.** 1997; 273: L1013-L1019.

SCHERLE, W. A simple method for volumetry of organs in quantitative stereology. **Mikroskopie.** 1970 26: 57-60.

SCHILLING, T., KOZIAN, A., HUTH, A., BUHLING, F., KRETZSCHMAR, M., WELTE, T., HACHENBERG, T. The pulmonary immune effects of mechanical ventilation in patients undergoing thoracic surgery. **Anesth. Analg.** 2005; 101; 957-965.

SCHREIBER, T., HUETER, L., GASER, E., SCHMIDT, B., SCHWARZKOPF, K., REK, H., KARZAI, W. PEEP has beneficial effects on inflammation in the injured and no deleterious effects on the noninjured lung after unilateral lung acid instillation. **Intensive Care Med;** 2006; 32: 740-749.

SCHWARTZ, M.D., MOORE, E.E., MOORE, F.A., SHENKAR, R., MOINE, P., HAENEL, J.B., ABRAHAM, E. Nuclear factor-kappa B is activated in alveolar macrophages from patients with acute respiratory distress syndrome. **Crit Care Med.** 1996; 24: 1285-1292.

SCHULZ, H. The submicroscopic anatomy and pathology of the lung. 1959; Berlin, Springer-Verlag.

SCHWARZKOPF, K., KLEIN, U., SCHREIBER T., GASER, E., HÜTER, L., BAUER, R., SCHUBERT, H., KARZAI, W. Oxygenation during one-lung ventilation: The effects of inhaled nitric oxide and increasing levels of inspired fraction of oxygen. **Anesth. Analg.** 2001; 92: 842-7.

SCHWARZKOPF, K., SCHREIBER, T., PREUSSLER, N.P., GASER, E., HÜTER, L., BAUER, R., SCHUBERT, H., KARZAI, W. Lung perfusion, shunt fraction, and oxygenation during one lung ventilation in pigs: the effects of desflurane, isoflurane, and propofol. **J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.** 2003; 17: 73-75.

SENTÜRK, M. New concepts of the management of one-lung ventilation. **Curr. Opin. Anaesthesiol.** 2006; 19: 1-4.

SENTÜRK, M., LAYER, M., PEMBEÇI, K., TOKER, A., AKPIR, K., WIEDERMAN, K. Comparison of the effects of 50% oxygen combined with CPAP to the non-ventilated lung vs. 100% oxygen on oxygenation during one-lung ventilation. **Anaesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.** 2004; 39: 360-364.

SHARP, J.T., JOHNSON, F.N., GOLDBERG, N.B., LITH, P.V. Hysteresis and stress adaptation in the human respiratory system. **J. Appl. Physiol.** 1967; 23: 487-497.

SIMIŁOWSKI, T., BATES, J.H. Two-compartment modeling of respiratory system mechanics at low frequencies: gas redistribution or tissue rheology? **Eur. Respir. J.** 1991; 4: 353-358.

SIMIŁOWSKI, T., LEVY, P.; CORBEIL, C., ALBALA, M., PARIENTE, R., DERENNE, J.P., BATES, J.H., JONSON, B., MILIC-EMILI, J. Viscoelastic behavior of lung and chest wall in dogs determined by flow interruption. **J. Appl. Physiol.** 1989; 67: 2219-2229.

SKINNER, S.J., SOMERVELL, C.E., OLSON, D.M. The effects of mechanical stretching on fetal rat lung cell prostacyclin production. **Prostaglandins.** 1992; 43: 413-433.

SLADEN, A., LAVER, M.B., PONTOPPIDAN, H. Pulmonary complications and water retention in prolonged mechanical ventilation. **N. Engl. J. Med.** 1968; 279: 448-453.

SLINGER, P. A view of and through double – lumen tubes. **J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.** 2003; 17: 287-288.

SLINGER, P. New trends in anesthesia for thoracic surgery including thoracoscopy. **Can. J. Anaesth.** 1995; 42: 77-84.

SLINGER, P., SCOTT, W.A. Arterial oxygenation during one-lung ventilation. A comparison of enflurane and isoflurane. **Anesthesiology.** 1995; 82: 940-946.

SLUTSKY, A.S., "Ventilator-induced lung injury: from barotrauma to bio-trauma", **Respir. Care.** 2005; 50: 646-659.

SLUTSKY, A.S. Consensus conference on mechanical ventilation--January 28-30, 1993 at Northbrook, Illinois, USA. Part 2. **Intensive Care Med.** 1994; 20: 150-162.

SPRUNG, J., DESCHAMPS, C., HUBMAYR, R.D., WALTERS, B.J., RODARTE, J.R. In vivo regional diaphragm function in dogs. **J. Appl. Physiol.** 1989; 67: 655-662.

SQUARTINI, F., PINGITORE, R. Pulmonary lesions in prolonged mechanical ventilation. **Minerva Anestesiologica** 1978; 44: 421-432.

STEWART, T.E., MEADE, M.O., COOK, D.J. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure - and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. **N. Engl. J. Med.** 1998; 338: 355-361.

STUBER, F., WRIGGE, H., SCHROEDER, S., WETEGROVE, S., ZINSERLING, J., HOEFT, A., PUTENSEN, C. Kinetic and reversibility of mechanical ventilation-associated pulmonary and systemic inflammatory response in patients with acute lung injury. **Intensive Care Medicine.** 2002; 28: 834-841.

SUGIURA, M., MCCULLOCH, P.R., WREN, S. Ventilator pattern influences neutrophil influx and activation in atelectasis-prone rabbit lung. **J. Appl. Physiol.** 1994; 77: 1355-1365.

SUKI, B., ITO, S., STAMENOVIC, D., LUTCHEN, K.R., INGENITO, E.P. Biomechanics of the lung parenchyma: critical roles of collagen and mechanical forces. **J. Appl. Physiol.** 2005; 98: 1892-1899.

SZEGEDI, L.L. Pathophysiology of one-lung ventilation. **Anesthesiol. Clin. North America.** 2001; 19: 435-453.

SZEGEDI, L.L., BARDOCZKY, G.I., ENGELMAN, E.E., D'HOLLANDER, A.A. Airway pressure changes during one-lung ventilation. **Anesth. Analg.** 1997; 84: 1034-1037.

TAKATA, M., ABE, J., TANAKA, H., KITANO, Y., DOI, S., KOHSAKA, T., MIYASAKA, K. Intraalveolar expression of tumor necrosis factor-alpha gene during conventional and high-frequency ventilation. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.** 1997; 156: 272-279.

TERASAKI, M., MIYAKE, K., MCNEIL, P.L. Large plasma membrane disruptions are rapidly resealed by Ca²⁺-dependent vesicle-vesicle fusion events. **J. Cell Biol.** 1997; 139: 63-74.

TIERNEY, D.E., JOHNSON, R.P. Altered surface tension of lung extracts and lung mechanics. **J Appl. Physiol.** 1965; 20:1253-1260.

The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. **N. Engl. J. Med.** 2000; 342: 1301-1308.

TOBIAS, J.D. Variations on one-lung ventilation. **J Clin. Anesth.** 2001; 13: 35-39.

TOPULOS, G.P., BROWN, R.E., BUTLER, J.P. Increased surface tension decreases pulmonary capillary volume and compliance. **J. Appl. Physiol.** 2002; 93: 1023-1029.

TORDA, T.A., MCCULLOCH, C.H., O'BRIEN, D.O., WRIGHT, J.S., HORTON, D.A. Pulmonary venous admixture during one-lung anaesthesia: The effect of inhaled oxygen tension and respiratory rate. **Anaesthesia**, 1974; 29: 272-279.

TOZZI, C.A., POIANI, G.J., HARANGOZO, A.M., BOYD, C.D., RILEY, D.J. Pressure-induced connective tissue synthesis in pulmonary artery segments is dependent on intact endothelium. **J. Clin. Invest.** 1989; 84: 1005-1012.

TREMBLAY, L., VALENZA, F., RIBEIRO, S.P., SLUTSKY, A.S. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. **J. Clin. Invest.** 1997; 99: 944-952.

TREMBLAY, L.N., SLUTSKY, A.S. Ventilator-induced lung injury: from the bench to the bedside. **Intensive Care Med.** 2006; 32: 24-33.

TREMBLAY, L.N., SLUTSKY, A.S. Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma. **Proc. Assoc. Am. Physicians.** 1998; 110: 482-488.

TSCHUMPERLIN, D.J., OSWARI, J., MARGULIES, S.S. Deformation-Induced injury of alveolar epithelial cells. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.** 2000; 162: 357-362.

TSUNO, K., MIURA, K., TAKEYA, M., KOLOBOW, T., MORIOKA, T. Histopathologic pulmonary changes from mechanical ventilation at high peak airway pressures. **Am. Rev. Respir. Dis.** 1991; 143: 1115-1120.

TUSMAN, G., BOHM, S.H., MELKUN, F., STALTARI, D., QUINZIO, C., NADOR, C., TURCHETTO, E. Alveolar recruitment strategy increases arterial oxygenation during one-lung ventilation. **Ann. Thorac. Surg.** 2002; 73:1204-1209.

TUTOR, J.D., MASON, C.M., DOBARD, E., BECKERMAN, R.C., SUMMER, W.R., NELSON, S. Loss of compartmentalization of alveolar tumor necrosis factor after lung injury. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.** 1994; 149: 1107-1111.

TWEED, W.A., PHUA, W.T., CHONG, K.Y., LIM, E., LEE, T.L. Large tidal volume ventilation improves pulmonary gas exchange during lower abdominal surgery in Trendelenburg's position. **Can. J. Anaesth.** 1991; 38: 989-995.

UHLIG, S. Ventilation-induced lung injury and mechanotransduction: stretching it too far? **Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.** 2002; 282: L892-L896.

LACHMANN, B. Lung overinflation without positive end-expiratory pressure promotes bacteremia after experimental *Klebsiella pneumoniae* inoculation. **Intensive Care Med.** 1998; 24: 172-177.

VILLAR, J. Low vs high positive end-expiratory pressure in ventilatory management of acute lung injury. **Minerva Anesthesiol.** 2006; 72: 357-62.

VLAHAKIS, N.E., SCHROEDER, M.A., LIMPER, A.H., HUBMAYR, R.D. Stretch induces cytokine release by alveolar epithelial cells in vitro. **Am. J. Physiol.** 1999; 277: L167-L173.

VON BETHMANN, A.N., BRASCH, F., NÜSING, R., VOGT, K., VOLK, H.D., MÜLLER, K-M., WENDEL, A., UHLIG, S. Hyperventilation Induces Release of Cytokines from Perfused Mouse Lung. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.** 1998; 157: 263-272.

VREUGDENHIL, H.A., HAITSMA, J.J., JANSEN, K.J., ZIJLSTRA, J., PLOTZ, F.B., VAN DIJK, J.E., LACHMANN, B., VAN VUGHT, H., HEIJNEN, C.J. Ventilator-induced heat shock protein 70 and cytokine mRNA expression in a model of lipopolysaccharide-induced lung inflammation. **Intensive Care Med.** 2003; 29: 915-922.

VU-DINH MINH., FRIEDMAN, P.J., KURIHARA, N., MOSER, K.M. Ipsilateral transpulmonary pressures during unilateral electrophrenic respiration. **J. Appl. Physiol.** 1974; 37: 505-509.

WANG, N., BUTLER J.P., INGBER, D.E. Mechanotransduction across the cell surface and through the cytoskeleton. **Science.** 1993; 260: 1124-1127.

WATSON, C.B., BOWE, E.A., BURK, W. One-lung anesthesia for pediatric thoracic surgery: a new use for the fiberoptic bronchoscope. **Anesthesiology.** 1982; 56: 314-315.

WATSON, P.A. Function follows form: generation of intracellular signals by cell deformation. **FASEB J.** 1991; 5: 2013-2019.

WEBB, H.H., TIERNEY, D.F. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. **Am. Rev. Respir. Dis.** 1974; 110: 556-565.

WEIBEL, E. R. Morphometry: stereological theory and practical methods. In J Gil editor. **Models of Lung Disease - Microscopy and Structural Methods.** New York: Marcel Dekker, 1990: 47. p.199-247.

WEINERT, C.R., GROSS, C.R., MARINELLI, W.A. Impact of randomized trial results on acute lung injury ventilator therapy in teaching hospitals. **Am J .Respi Crit Care Med.** 2003; 167: 1304-1309.

WEST, J.B. Invited review: pulmonary capillary stress failure. **J. Appl. Physiol.** 2000; 89: 2483-2489.

WILSON, M.R., CHOUDHURY, S., GODDARD, M.E., O'DEA, K.P., NICHOLSON, A.G., TAKATA, M. High tidal volume upregulates intrapulmonary cytokines in an in vivo mouse model of ventilator-induced lung injury. **J. Appl. Physiol.** 2003; 95: 1385-1393.

WINSTON, F.K., THIBAUT, L.E., MACARAK, E.J. An analysis of the time-dependent changes in intracellular calcium concentration in endothelial cells in culture induced by mechanical stimulation. **J. Biomech. Engineering**. 1993; 115: 160-168.

WINTER, P.M., SMITH, G. The toxicity of oxygen. **Anesthesiology** 1972; 37: 210-241.

WIRTZ, H.R., DOBBS, L.G. The effects of mechanical forces on lung functions. **Respir. Physiol**. 2000; 119: 1-17.

WIRTZ, H.R. Calcium mobilization and exocytosis after one mechanical stretch of lung epithelial cells. **Science** 1990; 250: 1266-1269.

WOO, S.W., HEDLEY-WHYTE, J. Macrophage accumulation and pulmonary edema due to thoracotomy and lung over inflation. **J. Appl. Physiol**. 1972; 33: 14-21.

XISTO, D.G., FARIAS, L.L., FERREIRA, H.C., PICANÇO, M.R., AMITRANO, D., LAPA E SILVA, J.R., NEGRI, E.M., MAUAD, T., CARNIELLI, D., SILVA, L.F., CAPELOZZI, V.L., FAFFE, D.S., ZIN, W.A., ROCCO, P.R. Lung Parenchyma Remodeling in a Murine Model of Chronic Inflammation. **Am. J. Respir. Crit. Care Med**. 2005; 171:829-37.

XU, J., LIU, M., POST, M. Differential regulation of extracellular matrix molecules by mechanical strain of fetal lung cells. **Am. J. Physiol**. 1999; 276: L728-L735.

YAM, P.C., INNES, P.A., JACKSON, M., SNOWDON, S.L., RUSSEL, G.N. Variation in the arterial to end-tidal PCO₂ difference during one-lung thoracic anaesthesia. **Br. J. Anaesth**. 1994; 72: 21-21.

YAMAMOTO, H., TERAMOTO, H., UETANI, K. Cyclic stretch upregulates interleukin-8 and transforming growth factor-beta1 production through a protein kinase C-dependent pathway in alveolar epithelial cells. **Respirology**, 2002; 7: 103-109.

YAMAMOTO, H., TERAMOTO, H., UETAMI, K., IGAWA, K., SHIMIZU, E. Stretch induces a growth factor in alveolar cells via protein kinase. **Respiration Physiol**. 2001; 127: 105-111.

YOUNG, W.C. **Roark's Formulas for Stress and Strain**, 6th ed, McGraw-Hill Inc., New York, USA, 1989.

ZIN, W.A., GOMES, R.F.M. Mathematical models in respiratory mechanics. In: **Anesthesia, Pain, Intensive Care and Emergency Medicine**. Gullo, A., ed. Springer-Verlag, Milano, 1996, 10^a ed., p. 391-400.

ZIN, W.A., MARTINS, M.A., SILVA, P.R., SAKAE, R.S., CARVALHO, A.L., SALDIVA, P.H. Effects of abdominal opening on respiratory system mechanics in ventilated rats. **J. Appl. Physiol.** 1989; 66: 2496-2501.

ANEXOS

9. ANEXOS**LISTA DE TABELAS**

Tabela 5	Mecânica Pulmonar	130
Tabela 6	Capacidade Residual Funcional	132
Tabela 7	Análise da PaO ₂	133
Tabela 8	Morfometria Pulmonar	134
Tabela 9	Celularidade Total e Diferencial do parênquima Pulmonar	136
Tabela 10	Expressão de RNAm para PCIII – Experimento 1	138
Tabela 11	Expressão de RNAm para PCIII – Experimento 2	139

Tabela 5. Dados da mecânica pulmonar

ANIMAIS	Pmax,L (cmH ₂ O)		Pel,L (cmH ₂ O)		Csp [mL/cmH ₂ O)/CRF]		ΔP2 (cmH ₂ O)	
	ANTES	DEPOIS	ANTES	DEPOIS	ANTES	DEPOIS	ANTES	DEPOIS
1	7,49	8,84	3,19	3,61	0,30	0,26	0,64	0,84
2	6,55	8,04	3,59	3,66	0,25	0,17	0,78	0,99
3	10,32	9,04	5,02	3,77	0,32	0,21	1,12	1,14
4	8,93	9,84	4,89	5,65	0,15	0,13	1,02	1,10
5	7,11	7,68	3,08	3,41	0,24	0,21	1,03	1,26
6	10,51	8,60	3,39	3,11	0,34	0,36	0,49	0,57
Média (DP)	8,48 (1,68)	8,67 ^a (0,76)	3,86 (0,87)	3,87 ^a (0,90)	0,26 (0,07)	0,22 ^a (0,08)	0,84 (0,24)	0,98 ^a (0,24)*
OLV-V5	ANTES	DEPOIS	ANTES	DEPOIS	ANTES	DEPOIS	ANTES	DEPOIS
1	8,48	11,79	4,28	5,03	0,20	0,10	0,64	1,89
2	9,77	10,62	4,70	7,20	0,22	0,07	0,82	1,56
3	8,39	9,85	4,71	6,45	0,16	0,09	0,81	2,37
4	9,69	10,81	4,28	5,03	0,18	0,09	0,58	1,89
5	9,91	10,93	5,28	5,94	0,24	0,10	0,69	1,44
6	7,35	7,75	5,18	6,05	0,22	0,11	0,68	1,90
Média (DP)	8,93 (1,02)	10,29 ^b (1,39)*	4,74 (0,42)	5,95 ^b (0,84)*	0,20 (0,03)	0,09 ^b (0,01)*	0,70 (0,09)	1,84 ^b (0,32)*
OLV-V5P5	ANTES	DEPOIS	ANTES	DEPOIS	ANTES	DEPOIS	ANTES	DEPOIS
1	9,21	9,23	5,05	5,29	0,27	0,15	0,65	1,25
2	8,47	8,41	4,29	4,28	0,25	0,20	0,71	1,21
3	9,54	11,50	4,76	6,76	0,30	0,10	1,15	2,06
4	11,53	10,88	5,55	5,36	0,18	0,19	0,90	2,04
5	11,39	10,84	5,87	5,27	0,22	0,15	0,93	1,64
6	8,22	8,77	3,72	3,95	0,41	0,15	0,93	1,23
Média (DP)	9,72 (1,42)	9,94 ^a (1,29)	4,87 (0,80)	5,15 ^a (0,99)	0,27 (0,08)	0,16 ^c (0,03)*	0,88 ^a (0,18)	1,57 ^b (0,40)*
V10C	ANTES	DEPOIS	ANTES	DEPOIS	ANTES	DEPOIS	ANTES	DEPOIS
1	8,07	9,91	4,32	5,67	0,32	0,23	0,73	1,12
2	8,63	10,74	5,01	7,01	0,44	0,29	0,84	1,10
3	7,96	10,53	4,04	7,82	0,49	0,26	1,09	1,70
4	9,51	11,85	4,04	5,46	0,32	0,26	1,09	1,41

5	8,31	9,55	4,47	6,20	0,29	0,27	0,80	1,06
6	9,21	10,17	5,50	5,15	0,46	0,35	0,80	1,01
Média	8,61	10,46 ^a	4,56	6,22 ^a	0,39	0,27 ^a	0,89	1,24 ^a
(DP)	(0,63)	(0,81)*	(0,58)	(1,02)*	(0,09)	(0,04)*	(0,16)	(0,26)*
OLV-V10	ANTES	DEPOIS	ANTES	DEPOIS	ANTES	DEPOIS	ANTES	DEPOIS
1	9,87	11,51	5,51	8,12	0,50	0,17	0,81	1,66
2	11,84	15,65	4,18	10,78	0,34	0,20	1,01	1,62
3	7,82	14,71	6,36	10,06	0,41	0,14	0,76	2,36
4	10,38	13,11	5,67	8,52	0,31	0,26	0,78	1,94
5	7,99	12,27	4,70	9,27	0,28	0,15	1,11	1,66
6	12,04	11,85	4,24	6,13	0,28	0,13	1,08	1,89
Média	9,98 ^a	13,18 ^b	5,11	8,81 ^b	0,35	0,17 ^b	0,93	1,85 ^b
(DP)	(1,81)	(1,66)*	(0,87)	(1,64)*	(0,08)	(0,04)*	(0,16)	(0,28)*

Os valores representam a média de 10 ciclos por animal. Definições das abreviaturas: V5C e OLV-V5: animais ventilados bilateralmente e seletivamente com volume de 5 mL/kg e PEEP fisiológica (≈ 2 cmH₂O), respectivamente; OLV-V5P5: animais ventilados seletivamente com volume de 5 mL/kg e PEEP de 5 cmH₂O; V10C e OLV-V10: animais ventilados bilateralmente e seletivamente com volume de 10 mL/kg e PEEP fisiológica (≈ 2 cmH₂O), respectivamente. ANTES: imediatamente após o ajuste do protocolo experimental; DEPOIS: após 1 hora de ventilação mecânica. Letras minúsculas diferentes indicam valores estatisticamente significativos entre os grupos antes de 1 h de ventilação mecânica. Letras maiúsculas diferentes indicam valores estatisticamente significativos entre os grupos após 1 hora de ventilação mecânica. * Valores estatisticamente diferentes, em cada grupo, antes e depois de 1 h de ventilação mecânica ($p < 0,05$).

Tabela 6. Dados da Capacidade Residual Funcional (CRF)

ANIMAIS	C	V5C	OLV-V5	OLV-V5P5	V10C	OLV-V10
1	1,25	1,02	0,50	0,75	0,81	0,60
2	1,73	0,67	0,79	0,90	0,90	0,89
3	1,57	0,86	0,60	0,70	1,06	0,86
4	-	0,73	0,65	1,00	0,74	0,70
5	-	0,72	0,69	0,79	0,85	0,60
6	-	1,11	0,54	0,62	0,90	0,48
N	3	6	6	6	6	6
Média	1,52 ^a	0,85 ^b	0,63 ^c	0,79 ^b	0,88 ^b	0,69 ^b
(DP)	(0,20)	(0,18)	(0,11)	(0,14)	(0,11)	(0,16)

Medida da capacidade residual funcional (CRF) dos diferentes grupos de estudo. C: 3 animais normais não ventilados mecanicamente; V5C e OLV-V5: os animais foram ventilados bilateralmente e seletivamente com volume de 5 mL/kg e PEEP fisiológica (≈ 2 cmH₂O, respectivamente; OLV-V5P5: os animais foram ventilados seletivamente com volume de 5 mL/kg e PEEP de 5 cmH₂O; V10C e OLV-V10: os animais foram ventilados bilateralmente e seletivamente com volume de 10 mL/kg e PEEP fisiológica (≈ 2 cmH₂O), respectivamente. Letras diferentes indicam valores estatisticamente significativos entre os grupos ($p < 0,05$).

Tabela 7. Dados da Pressão Parcial de Oxigênio (PaO₂) antes (grupo C) e após 1 hora de ventilação mecânica.

ANIMAIS	C	V5C	OLV-V5	OLV-V5P5	V10C	OLV-V10
1	98,4	99,0	76,9	102,6	95,6	99,4
2	90,5	90,5	75,7	85,6	87,8	96,8
3	93,3	105,0	75,5	97,6	98,6	95,9
4	97,6	97,6	84,6	98,6	100,8	85,5
5	89,7	98,1	82,9	103,0	77,8	97,8
6	94,50	84,5	75,5	85,6	97,6	89,7
n	6	6	6	6	6	6
Média	94,0 ^a	95,8 ^a	78,5 ^b	95,5 ^a	93,0 ^a	94,2 ^a
(DP)	(3,3)	(7,2)	(4,1)	(8,0)	(8,7)	(5,4)

V5C e OLV-V5 - animais ventilados bilateralmente e seletivamente com volume de 5 mL/kg e PEEP fisiológica (≈ 2 cmH₂O), respectivamente; OLV-V5P5 - animais ventilados seletivamente com volume de 5 mL/kg e PEEP de 5 cmH₂O; V10C e OLV-V10 - animais ventilados bilateralmente e seletivamente com volume de 10 mL/kg e PEEP fisiológica (≈ 2 cmH₂O), respectivamente. Letras diferentes indicam valores estatisticamente diferentes ($p < 0,05$).

Tabela 8. Dados da Morfometria Pulmonar

GRUPOS	Alvéolos Normais (%)	Colapso Alveolar (%)	Hiperinsuflação (%)
V5C			
1	68,69	31,31	0,00
2	70,36	29,64	0,00
3	65,39	34,61	0,00
4	62,65	37,35	0,00
5	66,86	33,14	0,00
6	66,62	33,38	0,00
Média	66,76 ^b	33,24 ^b	0,00 ^a
(DP)	(2,43)	(2,43)	(0,00)
OLV-V5			
1	76,90	23,10	0,00
2	86,17	13,83	0,00
3	76,24	23,76	0,00
4	76,20	23,80	0,00
5	90,20	9,80	0,00
6	92,03	7,97	0,00
Média	82,96 ^c	17,04 ^c	0,00 ^a
(DP)	(6,74)	(6,74)	(0,00)
OLV-V5P5			
1	92,72	7,28	0,00
2	93,64	6,36	0,00
3	91,67	8,33	0,00
4	93,46	6,00	0,54
5	97,02	2,98	0,00
6	83,51	16,49	0,00
Média	92,01 ^d	7,90 ^a	0,09 ^a
(DP)	(4,14)	(4,17)	(0,20)
V10C			
1	94,71	5,29	0,00
2	88,35	11,65	0,00
3	90,96	9,04	0,00
4	88,03	11,97	0,00
5	90,74	9,26	0,00
6	90,76	9,24	0,00
Média	90,59 ^d	9,41 ^a	0,00 ^a
(DP)	(2,19)	(2,19)	(0,00)

OLV-V10	Alvéolos Normais (%)	Colapso Alveolar (%)	Hiperinsuflação (%)
1	45,85	8,78	45,38
2	44,70	19,45	35,85
3	47,57	18,44	33,99
4	48,81	16,53	34,66
5	71,64	15,62	12,74
6	53,68	13,66	32,65
Média	52,04 ^e	15,41 ^c	32,54 ^b
(DP)	(9,21)	(3,51)	(9,78)
C			
1	100,00	0,00	0,00
2	98,82	1,18	0,00
3	92,53	7,47	0,00
4	91,34	8,66	0,00
5	99,49	0,51	0,00
6	99,33	0,67	0,00
Média	96,92 ^a	3,08 ^a	0,00 ^a
(DP)	(3,56)	(3,56)	(0,00)

Os valores representam média (+EPM) de 6 animais por grupo. Foram analisados 10 campos não-coincidentes e aleatórios por animal. C: animais não submetidos à ventilação mecânica; V5C e OLV-V5: animais ventilados bilateralmente e seletivamente com V_T de 5 mL/kg e PEEP fisiológica (≈ 2 cmH₂O), respectivamente; OLV-V5P5: animais ventilados seletivamente com V_T de 5 mL/kg e PEEP de 5 cmH₂O; V10C e OLV-V10: animais ventilados bilateralmente e seletivamente com V_T de 10 mL/kg e PEEP fisiológica (≈ 2 cmH₂O), respectivamente. Letras diferentes indicam valores estatisticamente diferentes ($p < 0,05$).

Tabela 9. Dados da Celularidade Total e Diferencial do Parênquima Pulmonar

GRUPOS	Polimorfonucleares (%)	Mononucleares (%)	Células Totais (%)
V5C			
1	19,81	21,30	41,10
2	23,81	22,31	46,12
3	20,57	13,06	33,64
4	24,32	22,08	46,41
5	15,92	27,70	43,62
6	14,20	21,78	35,99
Média	19,77 ^b	21,37 ^b	41,15 ^b
(DP)	(3,73)	(4,29)	(4,86)
OLV-V5			
1	30,70	12,75	43,45
2	32,48	14,78	47,26
3	36,11	8,55	44,66
4	27,86	23,79	51,65
5	28,93	17,38	46,31
6	29,61	15,06	44,67
Média	30,95 ^c	15,38 ^c	46,33 ^b
(DP)	(3,72)	(4,63)	(2,68)
OLV-V5P5			
1	23,74	25,35	49,10
2	23,31	19,96	43,27
3	22,69	17,83	40,52
4	22,43	25,56	47,98
5	14,30	27,42	41,72
6	25,60	23,28	48,88
Média	22,01 ^b	23,23 ^b	45,24 ^b
(DP)	(3,60)	(3,35)	(3,52)
V10C			
1	29,19	12,65	41,84
2	26,48	13,73	40,21
3	17,56	15,58	33,14
4	25,74	9,14	34,88
5	21,91	16,98	38,89
6	19,37	22,13	41,51
Média	23,38 ^b	15,03 ^c	38,41 ^b
(DP)	(4,10)	(4,01)	(3,29)

OLV-V10	Polimorfonucleares (%)	Mononucleares (%)	Células Totais (%)
1	30,70	11,04	41,73
2	34,40	10,55	44,96
3	35,29	10,25	45,55
4	36,25	9,38	45,63
5	26,44	10,10	36,54
6	31,06	10,88	41,93
Média	32,36 ^c	10,37 ^c	42,72 ^b
(DP)	(3,35)	(3,20)	(3,20)
C			
1	2,58	28,85	31,43
2	2,24	26,60	28,84
3	2,32	29,71	32,03
4	2,58	28,85	31,43
5	2,24	26,60	28,84
6	2,32	29,71	32,03
Média	2,38 ^a	28,39 ^a	30,77 ^a
(DP)	(0,15)	(1,31)	(1,39)

Os valores representam média (+ EPM) de 6 animais por grupo. Foram analisados 10 campos, não-coincidentes e aleatórios por animal. C: animais não submetidos à ventilação mecânica; V5C e OLV-V5: animais ventilados bilateralmente e seletivamente com volume de 5 mL/kg e PEEP fisiológica (≈ 2 cmH₂O), respectivamente; OLV-V5P5: animais ventilados seletivamente com volume de 5 mL/kg e PEEP de 5 cmH₂O; V10C e OLV-V10: animais ventilados bilateralmente e seletivamente com volume de 10 mL/kg e PEEP fisiológica (≈ 2 cmH₂O), respectivamente. Letras diferentes indicam valores estatisticamente diferentes ($p < 0,05$).

Tabela 10: RNA – Experimento 1

ANIMAIS	C	V5C	OLV-V5	V10C	OLV-V10
1	1	0,87	0,94	0,89	1,26
2	1	1,12	1,28	1,12	1,38
3	1	0,97	1,22	0,97	1,60
4	1	-	0,97	-	1,22
5	1	-	1,16	-	1,32
n	5	3	5	3	5
Média	1,00 ^a	0,99 ^a	1,11 ^a	0,99 ^a	1,36 ^b
(DP)	(0,00)	(0,13)	(0,15)	(0,12)	(0,15)

Expressão de RNAm para procolágeno tipo III (PCIII) dos 5 grupos (método de RT-PCR semiquantitativo). C = ratos não submetidos à ventilação mecânica; V5C e OLV-V5: animais ventilados bilateralmente e seletivamente com volume de 5 mL/kg e PEEP fisiológica (≈ 2 cmH₂O), respectivamente; V10C e OLV-V10: animais ventilados bilateralmente e seletivamente com volume de 10 mL/kg e PEEP fisiológica (≈ 2 cmH₂O, respectivamente). Os valores representam a média (+EPM) de 3 ou 5 experimentos independentes. A expressão de RNAm para PCIII foi representada pela relação entre a intensidade das bandas de PCIII e gliceraldeído-3-fosfato-desidrogenase (GAPDH), ambos originados do mesmo tubo de reação. Todas as reações incluíram um controle negativo RT (-). Considerou-se “1” a relação PCIII/GADPH do grupo controle (C). As demais relações foram calculadas sobre esse valor. Letras diferentes indicam valores estatisticamente diferentes ($p < 0,05$).

Tabela 11: RNA – Experimento 2

ANIMAIS	C	OLV-V5	OLV-V5P5
1	1	1,07	0,99
2	1	0,95	0,91
3	1	1,16	1,03
n	3	3	3
Média	1,00 ^a	1,06 ^a	0,98 ^a
(DP)	(0,00)	(0,11)	(0,06)

Expressão de RNAm para procolágeno tipo III (PCIII) dos 5 grupos (método de RT-PCR semiquantitativo). C = ratos não submetidos à ventilação mecânica; V5C e OLV-V5: animais ventilados bilateralmente e seletivamente com volume de 5 mL/kg e PEEP fisiológica (≈ 2 cmH₂O), respectivamente; V10C e OLV-V10: animais ventilados bilateralmente e seletivamente com volume de 10 mL/kg e PEEP fisiológica (≈ 2 cmH₂O, respectivamente). Os valores representam a média (+EPM) de 3 experimentos independentes. A expressão de RNAm para PCIII foi representada pela relação entre a intensidade das bandas de PCIII e gliceraldeído-3-fosfato-desidrogenase (GAPDH), ambos originados do mesmo tubo de reação. Todas as reações incluíram um controle negativo RT (-). Considerou-se “1” a relação PCIII/GADPH do grupo controle (C). As demais relações foram calculadas sobre esse valor. Letras diferentes indicam valores estatisticamente diferentes ($p < 0,05$).

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)