

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:  
PNEUMOLOGIA**

**INFLUÊNCIA DO MODO VENTILATÓRIO NO  
DESEMPENHO FUNCIONAL DOS ENXERTOS  
PULMONARES PÓS-TRANSPLANTE EM MODELO CANINO:  
VENTILAÇÃO CONTROLADA A VOLUME VERSUS  
VENTILAÇÃO CONTROLADA A PRESSÃO.**

**Elaine Aparecida Felix Fortis**

**Elaine Aparecida Felix Fortis**

**INFLUÊNCIA DO MODO VENTILATÓRIO NO  
DESEMPENHO FUNCIONAL DOS ENXERTOS  
PULMONARES PÓS-TRANSPLANTE EM MODELO CANINO:  
VENTILAÇÃO CONTROLADA A VOLUME VERSUS  
VENTILAÇÃO CONTROLADA A PRESSÃO.**

**Orientadores:**

**Prof. Dr. Paulo Francisco Guerreiro Cardoso**

Prof. Adjunto do Depto. de Cirurgia, Disciplina de Cirurgia Torácica da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre – FFFCMPA.

**Prof. Dr. José da Silva Moreira**

Prof. Adjunto do Departamento de Medicina Interna – Pneumologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

**Tese apresentada ao curso de pós-graduação em Medicina. Área de concentração: Pneumologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Medicina – Pneumologia.**

**Porto Alegre**

**2004**

INFLUÊNCIA DO MODO VENTILATÓRIO NO  
DESEMPENHO FUNCIONAL DOS ENXERTOS  
PULMONARES PÓS-TRANSPLANTE EM MODELO CANINO:  
VENTILAÇÃO CONTROLADA A VOLUME VERSUS  
VENTILAÇÃO CONTROLADA A PRESSÃO.

**Elaine Aparecida Felix Fortis**

**Orientadores:**

**Prof. Dr. Paulo Francisco Guerreiro Cardoso**

Prof. Adjunto do Depto. de Cirurgia, Disciplina de Cirurgia  
Torácica da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de  
Porto Alegre – FFFCMPA.

**Prof. Dr. José da Silva Moreira**

Prof. Adjunto do Departamento de Medicina Interna – Pneumologia  
da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Sérgio Bernardo Tenório

Prof. Dr. Sérgio Pinto Ribeiro

Prof. Dr. Nilton Brandão da Silva

Aprovada em 09/01/2004.

**Porto Alegre, 2004.**

## FICHA CATALOGRÁFICA

**F743i** Fortis, Elaine Aparecida Felix

Influência do modo ventilatório no desempenho funcional dos enxertos pulmonares pós-transplante em modelo canino: ventilação controlada a volume versus ventilação controlada a pressão / Elaine Aparecida Felix Fortis ; orient. Paulo Francisco Guerreiro Cardoso ; José da Silva Moreira. – 2004.

158 .

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Pneumologia, Porto Alegre, BR-RS, 2003.

1. Ventilação pulmonar 2. Volume de ventilação pulmonar 3. Transplante de pulmão I. Cardoso, Paulo Francisco Guerreiro II. Moreira, José da Silva III. Título.

NLM: WF102

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

## DEDICATÓRIAS

À Prof. Dra Helena Maria Arenson- Pandikow.  
Esta tese é fruto da sua constante interferência na minha vida  
profissional, mestre de vida e profissão.  
Minha amiga visionária, exemplar raro de ética e de princípios  
que devem nortear a todos que dedicam a vida ao ensino.

Ao Professor Dr. Paulo Francisco Guerreiro Cardoso  
Por somar tanto no exemplo de vida e dedicação à pesquisa e ao ensino. Por  
estar ao meu lado e por permitir a minha participação neste projeto de vida,  
num momento decisivo de continuar a lutar para progredir na carreira  
docente.

Esta tese decorre da união de forças da cirurgia e da anestesiologia.

## AGRADECIMENTOS

Aos estudantes de medicina e meus eternos cirurgiões Lucas K. Martins, Luís C. Anflor Jr., Cristiano Koefender, Tiago A. Tonietto, Frederico K. Martins, Ricardo Shirmer. A Gabriela Cury Thiesen e Ana Carolina Peçanha Antônio, aprendizes fieis e presentes em todos os experimentos. Eles foram a mola mestre da execução desse projeto.

Ao amigo Dr. Cristiano Feijó que me permitiu aprender com seu estudo e continuou colaborando e acompanhando, mesmo distante, todas as etapas desse estudo.

Aos demais amigos do laboratório de cirurgia experimental da Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA): Gabriel Madke, Eduardo S. Pilla, Túlio A. Tonietto Drs. Nilton Brandão que estiveram presentes sempre que necessitei de suporte.

Ao Dr. José da Silva Moreira que, à frente do programa de Pós - Graduação em Pneumologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), com paciência e zelo, cuida para que nós, pós-graduandos tenhamos o apoio institucional e pessoal que nos permite dar continuidade aos nossos projetos.

Ao Marco Aurélio, secretário da Pós - Graduação em Pneumologia da UFRGS, sempre atuante e presente, competente na condução de suas funções.

À FFFCMPA e ao diretor Dr. Jorge Lima Hetzel, a minha gratidão pelo acolhimento e por permitir que esse experimento se realizasse no Laboratório de Cirurgia Experimental desta Faculdade.

Aos meus colegas professores e contratados anesthesiologistas e demais funcionários do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) pelo apoio e colaboração. Em especial, à Srta Vânia Hirakata do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG,) sempre incansável em solucionar as constantes dúvidas em estatística, meus agradecimentos pelo apoio e paciência. À minha querida colega Fabiana Ajhorn pela seriedade com que leva nossas parcerias científicas. À Dra. Jane Kulczynski, por sua paciente colaboração na execução de nossas análises. Ao Prof Wolnei Caumo pela colaboração no aperfeiçoamento da análise estatística desta tese.

Aos professores, pesquisadores e amigos de outras escolas médicas: Prof. Dr. Masashi Munechika, Prof Dr. José Luís Gomes do Amaral, Prof. Antônio Roberto

Carraretto pelas relevantes discussões e colaborações que sempre contribuíram para o meu aprendizado e crescimento no entendimento da ventilação mecânica.

Ao meu eterno pai na anestesia, meu professor Dr Walter Manhães. Embora tenha nos deixado precocemente, continua presente em nossa memória e é uma marca permanente deixada pelo seu exemplo de vida.

Às empresas:

Siemens, pela doação do Ventilador Servo 900C;

Narcosul Aparelhos Científicos Ltda. pela doação de equipamentos de oxigenoterapia, assistência ventilatória, monitor de eletrocardiografia, além de suporte técnico de manutenção;

Instramed, pela manutenção do nosso monitor de hemodinâmica;

Intermed e, em especial, ao Engenheiro Jorge Bonassa, pela confiança que depositou no nosso trabalho, pelas orientações e ensinamentos sobre ventilação mecânica.

Aos parceiros dos Laboratórios Cristália, B. Braun, Abbott pelo suprimento de material de consumo para anestesia utilizado nos experimentos.

Aos meus familiares e aos meus amigos:

Minha mãe, Alcina, exemplo de luta e determinação. Ao meu pai, Waldivino, mesmo tendo partido, sei que me acompanha e continua a me dar forças para seguir meu caminho. Aos meus irmãos, tios, primos e sobrinhos, que, participando da minha vida com a intensidade do o amor, a admiração e o respeito propiciam e a saudade incrementa.

Ao Nino Fortis e às minhas filhas Marcela e Camila, o meu amor nesta parcela de trabalho que justifica tanta ausência e explica as horas dedicadas aos estudos.

Às minhas amigas e aos amigos de Porto Alegre e também a todos aqueles que estão espalhados por este imenso Brasil, cujo carinho pude desfrutar nas minhas andanças pela Anestesiologia.

A minha querida amiga Ana Oliveira, presente no momento certo, com o apoio que só as grandes amigas são capazes de doar.

Aos residentes do Serviço de Anestesia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e aos alunos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (FAMED/UFRGS), que participam e colaboram ativamente no processo de ensinar e de aprender, mola mestra que estimula o nosso crescimento científico.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE FIGURAS</b>	xí
<b>LISTA DE TABELAS E QUADROS</b>	xiv
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	xv
<b>RESUMO</b>	xviii
<b>ABSTRACT</b>	xix
<b>1- INTRODUÇÃO</b>	1
<b>2- OBJETIVO</b>	4
<b>3- REVISÃO DA LITERATURA</b>	6
1. EVOLUÇÃO DOS ESTUDOS REALIZADOS NESSE MODELO EXPERIMENTAL.	7
2. VENTILAÇÃO MECÂNICA - DOS EFEITOS BENÉFICOS À LESÃO PULMONAR INDUZIDA PELA VENTILAÇÃO MECÂNICA.	9
3. ASPECTOS MECÂNICOS E FUNCIONAIS DOS MODOS VENTILATÓRIOS CONTROLADO A VOLUME (VCV) E CONTROLADO A PRESSÃO (PCV).	14
4. APLICAÇÃO CLÍNICA E EXPERIMENTAL DOS MODOS VENTILATÓRIOS – VCV <i>versus</i> PCV.	21
5. LESÃO DE ISQUEMIA – REPERFUSÃO (I/R), FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO, PATOGÊNESE E PADRÃO HISTOLÓGICO.	27
<b>4 - MATERIAL E MÉTODOS</b>	32
1 – ANIMAIS E AMBIENTE	33
2 – SEQÜÊNCIA EXPERIMENTAL NOS ANIMAIS DOADORES	36
3 – SEQÜÊNCIA EXPERIMENTAL NOS ANIMAIS RECEPTORES	37
• Preparo e indução anestésica	37
• Manutenção da anestesia	40
• Técnica do transplante pulmonar unilateral esquerdo e tempos de avaliação	41
• Ajuste da ventilação mecânica nos grupos de estudo	44
• Monitorização trans e pós-operatória	45



Diagnóstico e manejo das alterações respiratórias e hemodinâmicas	47
4 - TÉCNICA DE SACRÍFICIO DOS ANIMAIS E A OBTENÇÃO DA RELAÇÃO PESO ÚMIDO/PESO SECO DOS ENXERTOS PULMONARES	49
5 - ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA	50
6 - MÉTODOS ESTATÍSTICOS	51
<b>5- RESULTADOS</b>	<b>52</b>
1 - DADOS DOS ANIMAIS EXCLUÍDOS E INCOMPLETOS	53
2 - DADOS DO EXPERIMENTO E VARIÁVEIS MONITORADAS DOS ANIMAIS QUE COMPLETARAM O PERÍODO DE AVALIAÇÃO	55
• Dados gerais, homogeneidade da amostra e consumo de fármacos.	55
• Variáveis hemodinâmicas e temperatura esofágica	57
• Variáveis de Mecânica Respiratória	59
• Análise dos gases sanguíneos arteriais e venosos mistos: variáveis da oxigenação, ventilação e estado ácido básico.	67
• Principais alterações hemodinâmicas e respiratórias, PaO <sub>2</sub> e PaCO <sub>2</sub> ao final do experimento.	71
3 - RELAÇÃO PESO ÚMIDO/PESO SECO DO ENXERTO	72
4 - ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA	73
<b>6- DISCUSSÃO</b>	<b>78</b>
<b>7- CONCLUSÕES</b>	<b>109</b>
<b>8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>111</b>
<b>9 - ANEXOS</b>	<b>126</b>

ANEXO 1 – Equações ventilatórias das variáveis de mecânica respiratória	126
ANEXO 2 – Dados dos cães excluídos e incompletos	126
ANEXO 3 - Dados da gasometria arterial inicial dos cães doadores dos Grupos VCV e PCV	129
ANEXO 4 – Dados Gerais de cada cão que completou o período de avaliação	130
ANEXO 5 - Tabelas e análise estatística das variáveis hemodinâmicas	134
ANEXO 6 - Tabelas e análise estatística da ventilometria e pressões de vias aéreas	138
ANEXO 7 - Tabelas e análise estatística da mecânica respiratória	144
ANEXO 8 - Tabelas e análise estatística das variáveis da troca gasosa e do estado ácido – básico	148

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Formas das ondas fluxo x tempo dos modos de ventilação controlada a volume VCV (A) e da ventilação controlada a pressão – PCV (B). 1- fluxo inspiratório; 2- fluxo zero o que significa um tempo de pausa inspiratória; 3- fluxo expiratório; 4- final da expiração, o fluxo expiratório vai a zero.	16
<b>Figura 2</b>	Mecanismos envolvidos na lesão de isquemia e reperfusão pós-transplante. Ativação de macrófagos com indução de uma resposta imune não específica com liberação de citocinas pró-inflamatórias (fator de necrose tumoral alfa- $TNF\alpha$ , interferon gama - $IFN\gamma$ , interleucinas – IL8, 12 e 18) , ativação de neutrófilos e linfócitos T que culminam em lesão pulmonar	31
<b>Figura 3</b>	Representação esquemática do experimento com o número de animais que completaram ou não o período de 360 minutos de avaliação.	35
<b>Figura 4</b>	Ventilador Eletrônico - Servo 900-C®, circuito respiratório com filtro de via aérea e transdutor de fluxo do Monitor Gráfico de Ventilação (Tracer 5 ® Intermed) ligado a microcomputador.	38
<b>Figura 5</b>	Painel do ventilador Servo com os controles manipulados para regulagem do modo Ventilação Controlada a Volume (VCV).	40
<b>Figura 6</b>	Fases do experimento com tempos em que foram realizadas as medidas das variáveis monitorizadas e os procedimentos executados em cada fase.	43
<b>Figura 7</b>	Painel do ventilador Servo com os controles manipulados para regulagem do modo Ventilação Controlada a Pressão (PCV).	45

<b>Figura 8</b>	Curva de Kaplan Meyer dos grupos VCV e PCV submetidos a transplante pulmonar.	54
<b>Figura 9</b>	Medidas de pressão arterial média (A) (PAM- mmHg) e da pressão média da artéria pulmonar (B) (PAP- mmHg), nos grupos VCV e PCV entre 30 a 360 min do pós-operatório do transplante pulmonar (média $\pm$ DP)	58
<b>Figura 10</b>	Medidas de volume corrente (A) ( $V_T$ - mL) e de frequência respiratória (B) (fR- ciclos. min <sup>-1</sup> ), nos grupos VCV e PCV entre 30 a 360 min do pós-operatório do transplante pulmonar (média $\pm$ DP).	61
<b>Figura 11</b>	Medidas do volume minuto (A) ( $V'E$ - L. min <sup>-1</sup> ) (A) e dos fluxos inspiratórios médios (B) (L.min <sup>-1</sup> ), nos grupos VCV e PCV entre 30 a 360 min do pós-operatório do transplante pulmonar (média $\pm$ DP).	62
<b>Figura 12</b>	Medidas de pressão inspiratória máxima (A) (PPI- cmH <sub>2</sub> O) e pressão de platô (B) (P <sub>PLAT</sub> - cmH <sub>2</sub> O), nos grupos VCV e PCV entre 30 a 360 min do pós-operatório do transplante pulmonar (média $\pm$ DP).	63
<b>Figura 13</b>	Medidas de pressão média de via aérea (P <sub>média</sub> - cmH <sub>2</sub> O), nos grupos VCV e PCV entre 30 a 360 min do pós-operatório do transplante pulmonar (média $\pm$ DP).	64
<b>Figura 14</b>	Medidas de complacência dinâmica (A) (C <sub>dyn</sub> - ml.cm <sup>-1</sup> H <sub>2</sub> O) e complacência estática (B) (C <sub>st</sub> - ml.cm <sup>-1</sup> H <sub>2</sub> O), nos grupos VCV e PCV entre 30 a 360 min do pós-operatório do transplante pulmonar (média $\pm$ DP).	65

- Figura 15** Registro gráfico das curvas de pressão, fluxo e volume versus tempo; curva pressão x volume (curva da complacência) e curva fluxo x volume obtidas do Monitor Gráfico de Ventilação - Tracer 5 ®. 66
- Figura 16** Medidas das pressões parciais de oxigênio no sangue arterial (A) ( $\text{PaO}_2$ - mmHg) e no sangue venoso misto (B) ( $\text{PvO}_2$ - mmHg), nos grupos VCV e PCV entre 30 a 360 min do pós-operatório do transplante pulmonar (média  $\pm$  DP). 68
- Figura 17** Diferenças entre a saturação de arterial (A) e saturação venosa mista (B) ( $\Delta\text{SO}_2$  - %), nos grupos VCV e PCV entre 30 a 360 min do pós-operatório do transplante pulmonar (média  $\pm$  DP). 69
- Figura 18** Medidas das pressões parciais de dióxido de carbono no sangue arterial (A) ( $\text{PaCO}_2$ - mmHg) e no sangue venoso misto (B) ( $\text{PvCO}_2$ - mmHg), nos grupos VCV e PCV entre 30 a 360 min do pós-operatório do transplante pulmonar (média  $\pm$  DP). 70
- Figura 19** Relação entre o peso úmido/peso seco dos enxertos pulmonares após 6 horas da reperfusão. 72
- Figura 20** Fotomicrografia de colapso alveolar em amostra obtida do cão pertencente ao grupo PCV - (caso PCV1). 74
- Figura 21** Fotomicrografia de edema alveolar em amostra obtida do cão pertencente ao grupo PCV (caso PCV3). 74
- Figura 22** Fotomicrografia de marginação neutrocitária (A) e neutrófilos em espaços aéreos (B) em amostra obtida do cão pertencente ao grupo PCV (caso PCV3). 75

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

<b>Tabela 1</b>	Valores do pH, PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> e PaCO <sub>2</sub> do sangue arterial pré-transplante (basal) e no momento do óbito nos animais receptores (final). (média ± desvio padrão).	53
<b>Tabela 2</b>	Volumes da reposição hidro-eletrolítica e da diurese, resultados em média ± DP, valores de <i>p</i> .	56
<b>Tabela 3</b>	Consumo de fármacos anestésicos durante o período de avaliação (360 min), resultados em média ± DP, valores de <i>p</i> .	56
<b>Tabela 4</b>	Principais alterações hemodinâmicas, respiratórias e desempenho na oxigenação e ventilação ao final do experimento. Resultados descritos para cada animal; no grupo VCV (VCV1 a VCV5), para o grupo PCV (PCV1 a PCV5).	71
<b>Tabela 5</b>	Freqüência relativa dos parâmetros histopatológicos encontrados em cada grupo: grupo VCV (n=4) e Grupo de PCV (n=5) nos três fragmentos pulmonares examinados: basal, pós-reperfusão e ao término período de avaliação (360 min).	73
<b>Quadro 1</b>	Estudos realizados com padrões de fluxo constante ou modo VCV e de fluxo desacelerado ou modo PCV.	23
<b>Quadro 2</b>	Parâmetros, limites aceitáveis utilizados para o diagnóstico das alterações hemodinâmicas e respiratórias e as condutas adotadas no manejo terapêutico.	48
<b>Quadro 3</b>	Sumário da análise histológica, resultados apresentados para cada animal, grupo VCV (VCV1 a VCV4) e grupo PCV (PCV1 a PCV5).	76

## LISTA DE ABREVIATURAS

As siglas relacionadas à ventilação mecânica utilizadas nesta tese foram baseadas nas publicações da Série Clínicas Brasileiras de Medicina Intensiva, - Ventilação Mecânica Volume I – Básico, que inclui o Relatório do II Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica (CARVALHO, 2000a) e no Volume II – Ventilação Mecânica – Avançado (CARVALHO, 2000b).

BE	excesso de base (base excess)
BEa	déficit de base no sangue arterial
BEv	déficit de base no sangue venoso misto
Cdyn	complacência dinâmica do sistema respiratório (ml.cm <sup>-1</sup> H <sub>2</sub> O)
CO <sub>2</sub>	dióxido de carbono (mmHg)
Cst	complacência estática do sistema respiratório (ml.cm <sup>-1</sup> H <sub>2</sub> O)
Curva PV	curva pressão versus volume (curva de complacência)
EVPP	estratégias de ventilação para proteção pulmonar
FC	freqüência cardíaca - bat.min <sup>-1</sup>
FFFCMPA	Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre
F <sub>1</sub> O <sub>2</sub>	fração de oxigênio inspirada
fR	freqüência respiratória (ciclos. min <sup>-1</sup> )
HaCO <sub>3</sub>	íon bicarbonato no sangue arterial (mEq.L <sup>-1</sup> )
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HvCO <sub>3</sub>	íon bicarbonato no sangue venoso misto (mEq.L <sup>-1</sup> )
IL	interleucina
IFN $\gamma$	interferon gama
I/R	isquemia e reperfusão
IV	via de infusão intravenosa
LPA	lesão pulmonar aguda
LPIV	lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica
min	minuto
O <sub>2</sub>	oxigênio
P	pressão

PaCO <sub>2</sub>	pressão parcial de CO <sub>2</sub> no sangue arterial (mmHg)
PAM	pressão arterial média (mmHg)
PaO <sub>2</sub>	pressão parcial do O <sub>2</sub> no sangue arterial (mmHg)
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	relação entre a pressão parcial do O <sub>2</sub> no sangue arterial e a fração de oxigênio inspirada = índice de oxigenação
PAP	pressão (média) da artéria pulmonar (mmHg)
PCV	ventilação controlada a pressão ( <i>pressure controlled ventilation</i> )
PEEP	pressão positiva no final da expiração (mmHg)
PFC	perfluorocarbono
Pflex-inf	pressão no ponto de inflexão inferior da curva PV
Pmédia	pressão média da via aérea (cmH <sub>2</sub> O)
pHa	pH do sangue arterial
pHv	pH do sangue venoso misto
PPI	pressão de pico inspiratória (cmH <sub>2</sub> O)
P <sub>PLAT</sub>	pressão de platô (cmH <sub>2</sub> O)
PvCO <sub>2</sub>	pressão parcial de gás carbônico no sangue venoso misto (mmHg)
PRVC	ventilação com pressão regulada, volume controlado
PvO <sub>2</sub>	pressão parcial de oxigênio no sangue venoso misto (mmHg)
Relação I:E	relação do tempo inspiratório:tempo expiratório
SaO <sub>2</sub>	saturação da hemoglobina no sangue arterial (%)
SARA	síndrome de angústia respiratória aguda
SvO <sub>2</sub>	saturação da hemoglobina no sangue venoso misto (%)
t	tempo
tE	tempo expiratório
Tesof	temperatura esofágica (°C)
tI	tempo inspiratório
TNF-α	fator de necrose tumoral alfa
TX	transplante
UTI	unidade de terapia intensiva
V	volume (mL)
V'	fluxo (L.min <sup>-1</sup> )
V <sub>D</sub> /V <sub>T</sub>	relação da ventilação do espaço morto fisiológico e volume corrente



$V'/Q'$	relação ventilação perfusão
VCV	ventilação controlada a volume ( <i>volume controlled ventilation</i> )
VLP	ventilação líquida parcial.
$V'E$	volume minuto expirado ( $L \cdot \text{min}^{-1}$ )
$V_T$	volume corrente (mL)
$V'I$	fluxo inspiratório ( $L \cdot \text{min}^{-1}$ )
$\Delta SO_2$	diferença entre a saturação da hemoglobina no sangue arterial e a saturação da hemoglobina no sangue venoso misto (%)
min	minuto

## RESUMO

O conhecimento dos riscos e conseqüências da lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica mudou a filosofia da terapia respiratória e tem influenciado nas recomendações e padronizações de seu uso. A influência dos diferentes modos ventilatórios não tem sido estudada em transplante de pulmão. O presente estudo teve como objetivo comparar a influência da ventilação controlada a volume (VCV) com a ventilação controlada a pressão (PCV) no desempenho funcional dos enxertos pulmonares, em modelo canino de transplante pulmonar unilateral utilizando-se doadores após três horas de parada cardiocirculatória. Quinze cães foram randomizados em dois grupos: oito cães foram alocados para o Grupo VCV e sete cães para o Grupo PCV. Cinco cães não completaram o período de avaliação pós-transplante, os dez animais restantes, grupo VCV (n= 5) e grupo PCV (n=5), foram avaliados durante 360 min após o término do transplante pulmonar. O desempenho funcional dos enxertos foi estudado através da avaliação da mecânica respiratória, trocas gasosas e das alterações histopatológicas. Não foram encontradas diferenças significativas em nenhuma das variáveis da mecânica respiratória estudadas (pressões de pico inspiratória- PPI; pressões de platô- P<sub>PLAT</sub> ; pressões médias de vias aéreas – P<sub>média</sub>; complacências dinâmica- C<sub>dyn</sub> e estática- C<sub>st</sub>); da oxigenação, pressão parcial de oxigênio no sangue arterial e venoso misto (PaO<sub>2</sub>, PvO<sub>2</sub>); a diferença entre a saturação da hemoglobina no sangue arterial e no sangue venoso misto ( $\Delta$ SO<sub>2</sub>); a pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial e no sangue venoso misto (PaCO<sub>2</sub>, PvO<sub>2</sub>). As alterações histopatológicas encontradas nos pulmões dos animais foram compatíveis com o padrão de lesão pulmonar aguda. As alterações histológicas de padrão inespecífico não tiveram nenhuma correlação com o modo ventilatório. Este estudo demonstra que os modos ventilatórios estudados não influenciam as respostas dos enxertos pulmonares à lesão de isquemia reperfusão que se estabelece precocemente neste modelo experimental até 6 horas de reperfusão pulmonar pós-transplante unilateral.

## ABSTRACT

The awareness of the risks and consequences involved in mechanical ventilation induced lung injury has yielded to the introduction of new standards and recommendations for its use. The influence of different ventilatory modes after lung transplantation has not been studied to date. This study compared two different ventilatory modes (pressure controlled-PCV versus volume controlled-VCV) and its effects on the functional outcome of lung grafts in a canine model of unilateral lung transplantation in which the donor lungs were harvested following 3 hours of cardio circulatory arrest. Fifteen size matched mongrel dogs were randomized into 2 groups: 8 dogs were allocated into the VCV group and 7 in the PCV group. Five animals did not finish the 6-hour post-transplant assessment. The remaining 10 animals (VCV and PCV groups respectively, n=5 each) were evaluated during 360 minutes after lung transplantation. The post-transplant performance of the grafts was evaluated by means of respiratory mechanics, gas exchange and lung graft histology. There were no significant differences in the respiratory mechanics variables studied, as well as in the gas exchange parameters over time. The histology features were representative of non-specific acute lung injury and similarly to the other parameters, were not different between the groups and did not correlate with the ventilatory mode utilized. The present study demonstrated that the ventilatory mode utilized in the post-transplant assessment in this animal model did not influence the post-reperfusion graft performance up to 6 hours following unilateral lung transplantation.

# INTRODUÇÃO

## 1. INTRODUÇÃO

São significativas as participações do ato anestésico e dos cuidados intensivos pós-operatórios no manejo hemodinâmico e respiratório adequados e, conseqüentemente, no sucesso obtido em cirurgias de grande porte. O transplante de pulmão é um procedimento complexo, que altera de forma significativa toda a função respiratória e a hemodinâmica, provocando graves alterações sistêmicas. Complicações hiperagudas, agudas e crônicas do transplante pulmonar ainda desafiam todos os profissionais que atuam no perioperatório de pacientes transplantados. Estatísticas de sobrevida variam de acordo com o centro de transplantes e com o tempo de acompanhamento, sendo que, no primeiro ano, situa-se em torno de 75%, no terceiro ano 58% e em cinco anos 44% (DEMEIO & GINNS, 2001). O obstáculo maior para a sobrevida a longo prazo permanece sendo a rejeição crônica pulmonar, que pode levar à inviabilização do enxerto (SHREENIWAS *et al.*, 1996; ARCASOY & KOTLOFF, 1999). Já, a sobrevida a curto prazo depende da ocorrência de três eventos adversos que podem ocorrer nas primeiras horas ou dias, após reperfusão do enxerto: lesão pulmonar induzida pela isquemia e reperfusão (I/R); insuficiência aguda do enxerto e rejeição hiperaguda (DEMEIO & GINNS, 2001; DE PERROT *et al.*, 2003). A lesão de I/R é a principal causa de morbidade e mortalidade nas primeiras semanas após a realização do transplante pulmonar (KING *et al.*, 2000). É caracterizada por um quadro de piora progressiva das trocas gasosas, redução da complacência pulmonar e infiltrado peri-hilar ou difuso ao Raio-X de tórax, com padrão similar ao da Síndrome de Angústia Respiratória Aguda (SARA). No exame histológico aparecem dano alveolar inespecífico e edema pulmonar (DE PERROT, LIU *et al.*, 2003). Em 15% dos casos, ocorre lesão pulmonar grave (CHRISTIE *et al.*, 1998). Quanto maior for a gravidade da lesão de I/R, tanto maior será a chance do paciente necessitar de altas frações inspiradas de oxigênio (FiO<sub>2</sub>), de suporte ventilatório mecânico prolongado, de terapia farmacológica e, em casos extremos, de oxigenação de membrana extra-corpórea (DE HOYOS *et al.*, 1993; GLASMMAN *et al.*, 1995; KHAN *et al.*, 1999). As disfunções pulmonares associadas com a lesão pulmonar aguda (LPA) e a lesão de isquemia e reperfusão (I/R) após transplante pulmonar possuem fatores clínicos e fisiopatológicos em comum. Esta semelhança permite inferir que alternativas terapêuticas eficazes em pacientes com SARA podem ter aplicabilidade em pacientes submetidos a transplante de pulmão (BUCHANAN *et al.*, 1996; ANDRADE, 2001).

A progressiva melhora da sobrevida pós-transplante permanece encorajando pesquisadores a buscar novas estratégias de prevenção da lesão de I/R. A maioria dos novos estudos versa sobre a avaliação e seleção dos doadores, aperfeiçoamento das técnicas de preservação do enxerto, conhecimento dos mecanismos inflamatórios e imunológicos envolvidos na lesão de I/R, bem como avanços nas técnicas de imunossupressão. Não obstante, a experiência e a padronização das condutas adotadas pela equipe multiprofissional são também fatores preponderantes para o desenvolvimento e aplicabilidade clínica do transplante de pulmão na atualidade (DEMEO & GINNS, 2001).

Pouco se tem investigado em relação ao uso sistemático da ventilação mecânica com pressão positiva e de modos ventilatórios no pós-operatório imediato e sua potencial influência na sobrevida do paciente submetido ao transplante de pulmão. As tentativas de encontrar a melhor forma de ventilar tem por objetivo reduzir o barotrauma, o volumotrauma e, principalmente, o biotrauma, capazes de gerar repercussões sistêmicas que podem contribuir com a morbimortalidade dos pacientes críticos (HICKLING *et al.*, 1994; DREYFUSS & SAUMON, 1998; HUDSON, 1999). Uma vez que a quase totalidade dos receptores de transplantes permanecem em ventilação mecânica no pós-operatório, por períodos variáveis, de acordo com o tipo de transplante, doença de base e a gravidade da lesão de isquemia e reperfusão, o modo ventilatório eventualmente pode desenvolver um papel na evolução clínica dos transplantados.

Baseados na hipótese de que o modo ventilatório pode interferir no desempenho do enxerto pulmonar, foram testados em modelo experimental de transplante pulmonar unilateral em animal de médio porte, o modo de ventilação gasosa que melhor se ajusta à manutenção de adequada troca gasosa e de mecânica, após a reperfusão do enxerto pulmonar. Assim sendo, o presente estudo foi desenhado com o intuito de averiguar-se, comparativamente, o impacto da ventilação controlada a volume (VCV) versus a ventilação controlada a pressão (PCV) em modelo canino de transplante pulmonar unilateral, utilizando-se pulmões com tempo de isquemia de 3 horas pós-parada cardiocirculatória, onde a lesão de reperfusão pós-enxerto tem se mostrado intensa (KOHMANN *et al.*, 1999).

## OBJETIVOS

## **1. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GERAL**

Avaliar a influência do modo ventilatório no desempenho funcional pós-operatório dos enxertos pulmonares em modelo canino de transplante pulmonar unilateral de doadores de pulmão pós - parada cardiocirculatória.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Comparar a influência da ventilação controlada a volume (VCV) com a ventilação controlada a pressão (PCV) no desempenho funcional dos enxertos pulmonares ao longo de 6 horas após a reperfusão, através de:

- Avaliar o efeito do modo ventilatório sobre a mecânica respiratória
- Avaliar o efeito do modo ventilatório sobre as trocas gasosas
- Avaliar as alterações histopatológicas encontradas nos pulmões dos animais e sua eventual correlação com o modo ventilatório.



## REVISÃO DA LITERATURA

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 1. EVOLUÇÃO DOS ESTUDOS REALIZADOS NESSE MODELO EXPERIMENTAL

Desde 1993, nosso grupo desenvolveu e vem aperfeiçoando o modelo experimental de transplante pulmonar unilateral em cães utilizando doadores após parada cardiocirculatória e tempo de isquemia normotérmica de 3 horas. Estudos prévios utilizando esse modelo experimental permitiu-nos avanços significativos na investigação, desde as técnicas de preservação do enxerto até a aplicação de ventilação líquida parcial (VLP), na busca de reduzir as seqüelas da lesão de I/R (KOHMANN *et al.*, 1995). Em estudo concluído em 1998, foi avaliada, durante 6 horas após o transplante de pulmão, a eficiência da perfusão pulmonar anterógrada versus a retrógrada na preservação pulmonar neste modelo experimental. Ficou demonstrada, por medidas de gases arteriais e dosagem de ATP intracelular, a melhor viabilidade pulmonar com o uso de perfusão retrógrada hipotérmica (KOHMANN, LIMA E SILVA *et al.*, 1999). Em 2000, novamente foi demonstrada a superioridade da via de perfusão retrógrada de solução preservadora através da administração pelo átrio esquerdo com drenagem pela artéria pulmonar em relação à perfusão tradicionalmente feita pelo átrio esquerdo (CARDOSO, 2000). Este método tem como vantagem a perfusão da circulação brônquica, através das anastomoses naturais entre as circulações brônquica e pulmonar, minimizando os fenômenos de lesão de reperfusão através da lavagem e eliminação dos neutrófilos remanescentes na circulação pulmonar. Os resultados deste estudo demonstraram que o desempenho pulmonar pós-reperfusão ainda sofria com os efeitos da intensa peroxidação lipídica e formação de radicais livres, sendo passíveis de melhora com outras medidas.

Em decorrência dessas experiências, além de substituir a solução de preservação do Euro-Collins para o Perfadex<sup>®</sup> (Pharmacia-Suécia), concentraram-se maiores atenções ao manejo hemodinâmico e respiratório no perioperatório. Considerou-se, a partir daí, a hipótese de que as condições consideradas ótimas de preservação e uma técnica mais eficiente de reperfusão não seriam suficientes para conter os mecanismos acima citados.

Mais recentemente, introduziu-se a VLP, utilizando compostos de perfluorocarbono (PFC) administrados diretamente na via aérea, como uma nova

alternativa na busca de minimizar a lesão pulmonar e melhorar a resposta respiratória nas trocas gasosas após a reperfusão do pulmão transplantado. Em estudo preliminar em cães, demonstrou-se o efeito benéfico da VLP na manutenção de uma adequada pressão parcial de oxigênio ( $\text{PaO}_2$ ) em relação ao grupo que recebeu apenas ventilação mecânica convencional a volume. Entretanto, a retenção progressiva de dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) e a presença de edema pulmonar, no decorrer das 6 horas de avaliação após a reperfusão, sugeriram limitações não resolvidas do emprego da VLP (ANDRADE *et al.*, 2000).

Em seqüência, foi ampliada a amostragem e introduzido maior refinamento na monitorização da troca gasosa e da mecânica respiratória (ANDRADE, 2001) (ANDRADE *et al.*, 2004). Foram estudados 12 cães receptores anestesiados, pneumonectomizados e submetidos a transplante pulmonar esquerdo. O perfluorocarbono utilizado, o Perfluorodecalin ® ( $15 \text{ mL.kg}^{-1}$ ), foi introduzido pelo tubo orotraqueal nos animais, mantidos sob ventilação controlada a volume, com fração inspirada de oxigênio ( $\text{FiO}_2$ ) de 1,0 e pressão positiva no final da expiração (PEEP) de  $5 \text{ cmH}_2\text{O}$ , durante 6 horas de avaliação após transplante pulmonar. O grupo submetido à ventilação mecânica convencional, com volumes corrente expirados mantidos em  $20 \text{ mL.kg}^{-1}$  de peso apresentou resultados funcionais superiores e manteve boa viabilidade pulmonar quando comparado à VLP. Esses resultados com o uso da VLP foram conflitantes com os da literatura internacional, uma vez que a VLP não melhorou as trocas gasosas após a lesão de isquemia e reperfusão pós-transplante de pulmão. No estudo de Itano e colaboradores (ITANO *et al.*, 1999), a diferença alvéolo-arterial e a relação ventilação/perfusão ( $\text{V}'/\text{Q}'$ ) foram significativamente menores no grupo com VLP de cães submetidos a transplante de pulmão quando comparados com o grupo submetido a ventilação gasosa convencional. O tipo do PFC utilizado pode ter sido um dos fatores responsáveis pelos resultados obtidos, pois existem variações na composição do PFC disponível e utilizado nos trabalhos científicos (ANDRADE *et al.*, 2002). Sem possibilidade de testar outro tipo de PFC, devido à sua indisponibilidade no nosso meio, optou-se pela investigação de técnicas alternativas para garantir a viabilidade pulmonar após a realização de transplante de pulmão. Assim sendo, decidiu-se aprimorar o modelo e testar novas estratégias ventilatórias.

## **2. VENTILAÇÃO MECÂNICA - DOS EFEITOS BENÉFICOS À LESÃO PULMONAR INDUZIDA PELA VENTILAÇÃO MECÂNICA.**

Embora a ventilação mecânica com pressão positiva intermitente seja um dos recursos mais frequentemente utilizados em anestesia e terapia intensiva, *per se* não é uma modalidade terapêutica dirigida para a causa do quadro clínico em si (KOLOBOW *et al.*, 1987); mais propriamente é voltada para a manutenção de condições respiratórias adequadas, na expectativa de que o tratamento etiológico logre êxito e seja possível o retorno da ventilação espontânea do paciente em condições satisfatórias.

Os benefícios da ventilação mecânica com pressão positiva são evidentes desde a epidemia de poliomielite de Copenhague em 1952, quando ela teve um papel relevante na redução da mortalidade desses doentes. A aplicação de pressão positiva melhora a troca gasosa, diminui o trabalho respiratório, pode melhorar a relação  $V'/Q'$  e diminuir o *shunt* intrapulmonar que, por sua vez, aliviam a hipoxemia e diminuem a hipercapnia. Inicialmente, a inversão da fisiologia do processo da respiração espontânea trouxe preocupações com relação às repercussões hemodinâmicas, fato que ocupou durante décadas os pesquisadores e os clínicos (MAGNAY, 2001). Manejar adequadamente os parâmetros a serem ajustados no ventilador e monitorar o resultado na oxigenação e na ventilação eram desafios característicos de uma época em que os equipamentos eram escassos para acompanhar os resultados obtidos com a instalação da prótese ventilatória. (TERZI & CARVALHO, 2000).

Por décadas, a preocupação principal foi a de garantir um volume corrente suficiente para minimizar qualquer risco de hipoxemia e de uma frequência respiratória (fR) segura que não permitisse a retenção de  $CO_2$ , isto é, garantir uma eficiente troca gasosa. A explosão do uso da ventilação mecânica e dos recursos necessários para a implementação de sua aplicabilidade se deu na década de 1960. A assistência ventilatória expandiu-se e passou a incluir pacientes com diversas doenças e seqüelas, principalmente os pacientes com doenças pulmonares graves (TOBIN, 2001).

Com a ampliação do uso da ventilação mecânica, surgiram complicações relacionadas a altas pressões exercidas sobre as vias aéreas, necessárias para garantir uma ventilação alveolar adequada (PETERSEN & BAIER, 1993; PINGLETON, 1995). A incidência de barotrauma elevou-se ainda mais com a aplicação de PEEP, que embora

resultasse em melhora da PaO<sub>2</sub>, aumentava ainda mais as pressões nas vias aéreas, além de diminuir o débito cardíaco e a oferta de oxigênio (GAMMON *et al.*, 1995; SCHNAPP *et al.*, 1995).

Em 1967, com a descrição da SARA, uma lesão alveolar aguda e grave que desencadeia edema pulmonar não cardiogênico (ASHBAUGH *et al.*, 1967), a ventilação com pressão positiva tornou-se um recurso terapêutico praticamente indispensável. Com o uso indiscriminado, em pouco tempo a riqueza dos seus benefícios começou a ser questionada. Resultados desalentadores surgiram na literatura demonstrando que o suporte ventilatório não era tão inócuo como dantes imaginado. Em 1974, em modelos em animais, foi evidenciado que a ventilação mecânica com alto gradiente de pressão transpulmonar era responsável pela piora do edema e da extensão de uma lesão pulmonar (WEBB & TIERNEY, 1974). No mesmo experimento, concluiu-se que a combinação de um nível de PEEP funcionava como medida protetora de lesão pulmonar por reduzir o edema pulmonar. Uma década depois, pesquisadores confirmaram que uma lesão pulmonar aguda, caracterizada por edema intersticial pulmonar e alveolar, semelhante ao encontrado na SARA, ocorria em animais que recebiam altas pressões de insuflação (DREYFUSS *et al.*, 1985; KOLOBOW, MORETTI *et al.*, 1987). Outro experimento, em modelo em ratos, verificou que, além dos efeitos das altas pressões nas vias aéreas, os efeitos de altos volumes correntes e da PEEP também eram deletérios. Nesse caso, o volume, não mais a pressão, causava mais lesão pulmonar e ainda, confirmou que a PEEP exercia um efeito de proteção, com ausência de edema alveolar e sem lesão epitelial nos casos ventilados com altas pressões e altos volumes (DREYFUSS & SAUMON, 1998). Em 1994, foi demonstrado que baixos volumes pulmonares pioravam lesões pulmonares devido à alternância de abertura e fechamento das vias aéreas e de ductos alveolares, se os níveis de PEEP fossem fixados abaixo do ponto de inflexão inferior (P<sub>flex-inf</sub>) da curva pressão x volume (PV) (MUSCEDERE *et al.*, 1994).

Com as evidências fortalecidas da existência de lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica (LPIV), verificou-se ainda que ela se tornava mais relevante na presença de lesão pulmonar pré-existente (DREYFUSS *et al.*, 1995). A ventilação mecânica também pode causar perda do surfactante e a conversão do surfactante de grandes para pequenos agregados, cuja função torna-se deficiente, alterações estas que não são evitadas pela aplicação de PEEP (ITO *et al.*, 1997). A possibilidade da conversão

do estímulo mecânico de algumas estratégias ventilatórias *per se* poder levar a alterações bioquímicas e moleculares, o que foi demonstrado pela primeira vez por Tremblay e colaboradores (TREMBLAY *et al.*, 1997). Em 1997, este estudo examinou o efeito de diversas estratégias ventilatórias, inclusive as potencialmente lesivas, nos mediadores inflamatórios em pulmões sadios e sépticos. Foram observados aumentos de diferentes citocinas em lavado pulmonar e de expressão tissular na resposta imediata do gene *c-fos*. Este estudo sugeriu um novo mecanismo de lesão pulmonar, na qual, uma cascata inflamatória pode anteceder à lesão mecânica. A ventilação mecânica passa a ser o pivô do início ou da propagação de uma resposta inflamatória sistêmica, levando os pacientes a uma insuficiência de múltiplos órgãos (SLUTSKY & TREMBLAY, 1998).

Os estudos realizados em animais suscitaram diversas dúvidas com relação à ocorrência de LPIV em humanos. Os altos volumes correntes (eg 45 mL.kg<sup>-1</sup> de peso corporal) usados nos experimentos pareciam não corresponder à realidade do uso da clínica da ventilação mecânica que, habitualmente, é utilizada com V<sub>T</sub> na faixa de 10 a 12 mL.kg<sup>-1</sup>. Entretanto, a heterogeneidade das lesões pulmonares na SARA, com algumas regiões totalmente colapsadas ou inundadas de líquidos e outras menos comprometidas, que respondem a manobras de recrutamento, foi o elo dos resultados experimentais com as características de "*baby lungs*" da SARA (DREYFUSS & SAUMON, 1998). Desta forma, algumas regiões do pulmão poderiam efetivamente estar expostas a hiperdistensões alveolares localizadas, o que reproduzia, em tese, o volumotrauma característico da LPIV (HUDSON, 1999). Os primeiros fortes indícios da ocorrência clínica da LPIV deu-se em 1999, quando Ranieri e colaboradores (RANIERI *et al.*, 1999) demonstraram, num ensaio clínico, que as citocinas que se encontravam elevadas em lavados broncoalveolares e no plasma de pacientes com SARA recebendo ventilação mecânica convencional, reduziam de forma significativa seus níveis em 24 a 36 horas após a introdução de uma estratégia de ventilação protetora. O grupo controle recebeu a terapia convencional, realizada com o objetivo de garantir adequada oxigenação - SaO<sub>2</sub> de 90% e ventilação - PaCO<sub>2</sub> de 35 - 40 mmHg, com P<sub>PLAT</sub> < 35 mmHg e PEEP ajustado para otimizar a SaO<sub>2</sub>, sem provocar piora do débito cardíaco. No grupo da estratégia protetora, o volume corrente foi ajustado para que a P<sub>PLAT</sub> ficasse abaixo do ponto de inflexão superior da curva PV e o PEEP ajustado acima do P<sub>flex-inf</sub>. Em média, os pacientes da estratégia protetora receberam quase a metade do volume corrente em

relação ao grupo controle ( $7,6 \text{ mL.kg}^{-1}$  versus  $11,1 \text{ mL.kg}^{-1}$ ), menores pressões de platô ( $24,6 \text{ cm H}_2\text{O}$  versus  $31,0 \text{ cm H}_2\text{O}$ ) e, níveis mais elevados de PEEP ( $14,8 \text{ cm H}_2\text{O}$  versus  $6,5 \text{ cm H}_2\text{O}$ ), com uma  $\text{FiO}_2$  de  $0,7$  versus  $0,9$ , respectivamente. A redução encontrada nos marcadores inflamatórios, fator de necrose tumoral alfa ( $\text{TNF-}\alpha$ ) e interleucina (IL): IL-8, e IL-6, suportam de forma indireta, mas convincente, a ocorrência de lesão celular causada pelo método de ventilar. Acrescenta ainda, que os pacientes que receberam a estratégia protetora tiveram 28 dias de aumento da sobrevivência. As observações de Ranieri e colaboradores (RANIERI, SUTER *et al.*, 1999) sustentam a hipótese de que LPIV pode causar biotrauma associado com uma tempestade de mediadores que é responsável pela disfunção de outros órgãos, com subsequente síndrome de sepse, insuficiência de múltiplos órgãos e morte (SLUTSKY & TREMBLAY, 1998; TREMBLAY & SLUTSKY, 1998). Estes dados atestam de forma inequívoca que a troca gasosa em pacientes com doença pulmonar afeta o desfecho (MONTGOMERY *et al.*, 1985) (HICKLING, WALSH *et al.*, 1994; SUTHERLAND *et al.*, 1995; SLUTSKY, 1999).

Tornou-se aparente que, embora a ventilação mecânica seja essencial para sustentar a vida de pacientes com SARA, o modo específico de ventilar pode causar ou sustentar lesão pulmonar e estratégias para reduzir a mortalidade associada com LPIV devem ser estimuladas (TOBIN, 2001) (MALARKKAN *et al.*, 2003).

Quase concomitantemente, estudos sobre SARA do *National Institutes of Health* (NIH) e *National Heart, Lung, and Blood Institute*, (ARDS, 2000) suspenderam uma investigação em 861 pacientes com SARA que comparava  $V_T$  de  $6 \text{ mL.kg}^{-1}$  e  $12 \text{ mL.kg}^{-1}$  por ter sido demonstrado um benefício na sobrevivência dos pacientes ventilados com baixos  $V_T$ , com redução da mortalidade de 31% a 40% no grupo de pacientes tratados com a estratégia de baixos  $V_T$ . Isto reforçou as evidências da existência de LPIV em humanos com SARA e que, portanto, ela deve ser evitada ou minimizada.

Atualmente, as estratégias protetoras para pacientes com SARA que possuem adequado grau de evidência científica são a redução no volume corrente, níveis de PEEP ajustados acima do ponto de inflexão inferior (Pflex-inf) da curva PV e da pressão de platô que não deve ultrapassar  $32 \text{ cmH}_2\text{O}$  (ARDS, 2000; TOBIN, 2000) (WARE & MATTHAY, 2000). Ainda, tem sido postulado que a abertura e fechamento cíclicos (recrutamento e desrecrutamento) das unidades pulmonares em pacientes com SARA que são ventilados com PEEP insuficiente podem potencializar a lesão pulmonar iatrogênica.

Portanto, sugere-se, para limitar o grau de lesão pulmonar na SARA, que sejam utilizadas estratégias ventilatórias que evitem a superdistensão global de unidades pulmonares e colapso alveolar no final da expiração. Isto pode ser conseguido com o uso de baixos  $V_T$ , VCV com padrão de fluxo inspiratório desacelerado ou com PCV (MARIK & KRIKORION, 1997) e níveis de PEEP fixados acima do  $P_{flex-inf}$  (AMATO *et al.*, 1995). O padrão de fluxo desacelerado em ambas as técnicas de ventilação resulta em fluxos mais laminares ao final da inspiração e numa melhor distribuição da ventilação em pacientes que apresentam diferenças marcantes de resistência de uma região pulmonar para outra (AL-SAADY & BENNETT, 1985).

Muitas questões permanecem sem respostas com relação à LPIV, suas conseqüências e as probabilidades de ocorrer em outros tipos de lesão aguda pulmonar além da SARA. Ademais, vários recursos definidos nas estratégias protetoras preconizadas por vários autores (AMATO *et al.*, 1998; RANIERI, SUTER *et al.*, 1999) podem não ser válidos para pacientes com outros tipos de lesão pulmonar como, por exemplo, na lesão de isquemia e reperfusão (I/R) após transplante pulmonar.

Repensar a forma convencional de aplicar a ventilação mecânica implica em verificar a eficácia de outros recursos e estratégias em diversos modelos de lesão pulmonar aguda. O manejo ventilatório da lesão de I/R, de intensidade variável e geralmente progressiva após o implante de enxerto pulmonar, é um dos desafios a serem testados. A semelhança das lesões de I/R com as da SARA tem estimulado alguns autores a testarem o uso de estratégias protetoras (DE PERROT *et al.*, 2002) além de outros recursos alternativos como a ventilação líquida parcial em modelos experimentais de transplante de pulmão (ITANO, AOE *et al.*, 1999; ANDRADE, 2001).

Dentre as novas estratégias e recursos de aplicar a ventilação mecânica oferecidos nos modernos ventiladores, optou-se por comparar os efeitos da forma mais convencional de realizar ventilação mecânica, ventilação controlada a volume (VCV) com um modo de introdução mais recente na maioria dos ventiladores em anestesia, a ventilação controlada a pressão (PCV) no pós-operatório imediato em modelo experimental realizado em animais de médio porte, de alotransplante pulmonar unilateral de doadores pós-parada cardiorespiratória.



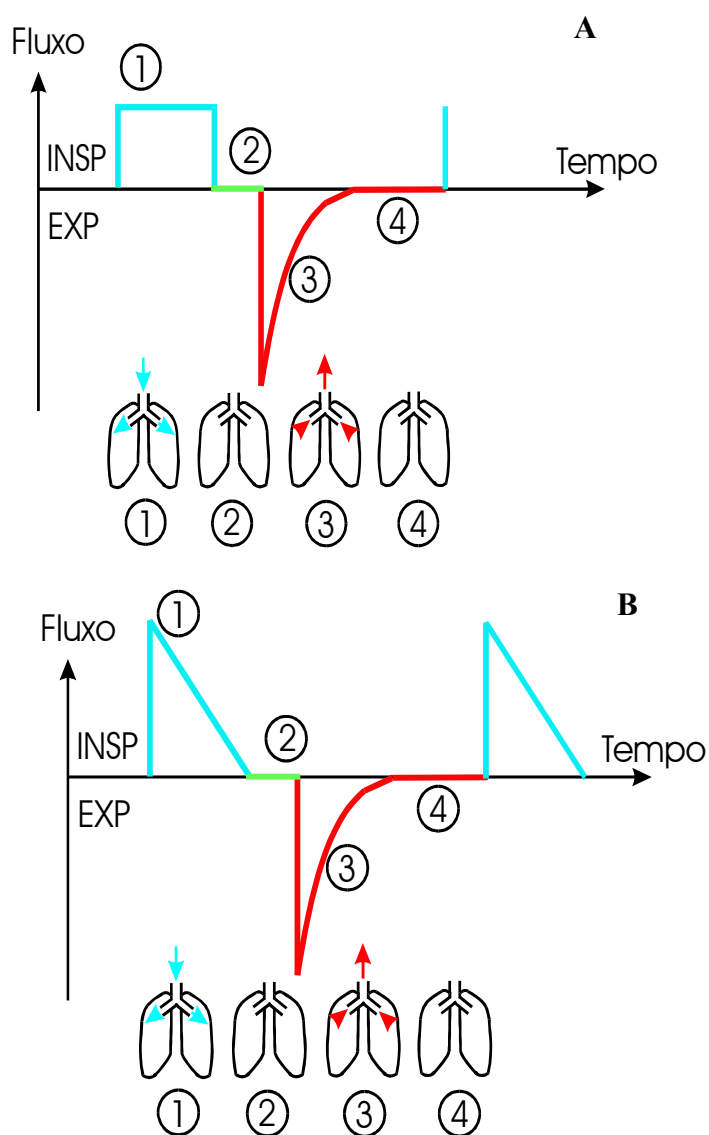
### **3. ASPECTOS MECÂNICOS E FUNCIONAIS DOS MODOS VENTILATÓRIOS CONTROLADO A VOLUME (VCV) E CONTROLADO A PRESSÃO (PCV).**

Na evolução tecnológica dos ventiladores, foram incorporados dispositivos sofisticados para progressivamente garantir uma melhor interação entre o ventilador e o paciente. Surgiram diferentes modos de ventilar e de realizar ventilação assistida, além de recursos para melhorar a sincronização do paciente com o ventilador (TOBIN, 2001). Na década de 1980, popularizaram-se os ventiladores microprocessados, os quais permitiam a seleção de diferentes modos ventilatórios e de formas de onda de fluxo inspiratório, incluindo um novo modo ventilatório que recebeu o nome de ventilação controlada por pressão (PCV) (TERZI & CARVALHO, 2000). Com relação ao modo VCV, que habitualmente promove uma onda de fluxo inspiratório com padrão constante (onda quadrada), o modo PCV veio acrescentar um novo padrão de fluxo inspiratório denominado de desacelerado ou descendente.

Um ventilador deve ser capaz de inflar os pulmões do paciente (fase inspiratória), permitir o esvaziamento dos pulmões (fase expiratória), ter meios de deter o processo de inspiração para iniciar a expiração e de terminar a expiração para iniciar nova fase inspiratória. Isto é, um ventilador gera um ciclo respiratório completo. Artificialmente, pode ser incorporado ao ciclo respiratório um tempo em que não se permita que ocorra fluxo aéreo, tanto na duração do tempo inspiratório, denominado de pausa inspiratória, como na expiração, pausa expiratória (BONASSA, 2000). A pausa inspiratória torna a distribuição dos gases intrapulmonares mais homogênea, através de ventilação colateral, sobretudo nos locais em que a ventilação se faz com menor velocidade, na pequena via aérea e em regiões em que há algum grau de obstrução (GATTINONI *et al.*, 1987). Para exercer estas funções, quatro grandezas físicas estão envolvidas: volume (V), fluxo (V'), pressão (P) e tempo (t). Tradicionalmente, até três dessas grandezas podem ser controladas para garantir a liberação do volume minuto desejado pelo operador. Entretanto, dois controles são excludentes de ajustes simultâneos, a pressão e o volume. De acordo com os ajustes, quando se controla o  $V_T$  a ser liberado, a PPI resultante nas vias aéreas é consequência. Ao contrário, quando se ajusta a PPI, o  $V_T$  liberado é consequência (SHAPIRO & PERUZZI, 2000). Novos modos ventilatórios têm sido adicionados aos

tradicionais e podem permitir combinações conjugadas de controles como volume alvo, pressão controlada e ciclagem a tempo, como no modo PRVC (Ventilação com pressão regulada, volume controlado), presente no ventilador Servo A300 (GULDAGER *et al.*, 1997; MARRARRO, 1998).

O ventilador insufla intermitentemente um determinado volume de gás, volume corrente liberado pelo ventilador, a uma determinada frequência respiratória (fR) durante o tempo inspiratório (tI). Durante a expiração, que ocorre passivamente, é exalado o volume corrente expirado durante o tempo expiratório (tE). A relação do tI e tE (relação I:E) tem um papel fundamental na determinação da magnitude do fluxo inspiratório e expiratório. A taxa de pico de fluxo determina o fluxo inspiratório máximo liberado pelo ventilador durante a inspiração. Desta forma, a magnitude do fluxo é um dos fatores dominantes na determinação do volume de gás que alcançará os alvéolos no tI pré-fixado que sofrerá influências diretas da resistência e da complacência total do sistema respiratório (POMPÍLIO & CARVALHO, 2000). Ao se aumentar a fR, mantendo-se a relação I:E fixa, ocorre redução do tI e portanto, aumento do fluxo:  $(V' = V_T \cdot tI^{-1})$  o que gera maior turbulência e maiores PPI. Os modernos ventiladores proporcionam o controle da forma da onda de fluxo que penetra nas vias aéreas. Os padrões de fluxos liberados podem ser: constante, acelerado, desacelerado, que, por sua vez, geram formas de ondas de fluxos dos tipos: quadrada, descendente (rampa) ou senoidal (sinusoidal) (POMPÍLIO & CARVALHO, 2000; CARRARETTO, 2002). Habitualmente, no modo PCV, o fluxo é desacelerado e a forma da onda de fluxo gerada é descendente; no modo VCV com fluxo constante, a forma de onda é quadrada (**Figura 1**). Alguns estudos afirmam que o padrão descendente pode distribuir melhor a ventilação alveolar mais do que outros tipos de onda de fluxo (ABRAHAM & YOSHIHARA, 1990; RAU, 1993).



**Figura 1** – Formas das ondas fluxo x tempo dos modos de ventilação controlada a volume VCV (A) e da ventilação controlada a pressão PCV (B).

1- fluxo inspiratório; 2- fluxo zero, o que significa um tempo de pausa inspiratória; 3- fluxo expiratório; 4- final da expiração, o fluxo expiratório vai a zero.

A força exercida pelos mecanismos de funcionamento dos ventiladores gera pressões sobre a via aérea (TOBIN, 2001). A pressão máxima que se estabelece nas vias aéreas do paciente, quando seus pulmões são insuflados com o volume corrente, é denominada de pressão de pico (PPI) ou pressão inspiratória máxima ou pressão de boca, que pode ser mensurada na porção proximal do tubo endotraqueal e retrata a pressão diferencial entre boca e alvéolo, necessária para vencer a resistência do sistema respiratório (pulmão-tórax) e do circuito ventilatório do equipamento. A PPI varia em função de parâmetros inerentes tanto ao paciente quanto ao ventilador, entre eles a complacência pulmonar, a resistência das vias aéreas e o fluxo inspiratório. Mantido o mesmo volume corrente inspiratório, quanto maior for a resistência, menor for a complacência e mais elevado for o fluxo inspiratório, maior será a pressão gerada pelo aparelho. Em condições normais de mecânica respiratória, a PPI não ultrapassa 15 ou 20 cmH<sub>2</sub>O. Os limites normalmente tolerados situam-se na faixa de 30 a 35 cmH<sub>2</sub>O (TOBIN, 2001). Em pulmões doentes, com lesões pulmonares graves, na busca de otimizar a troca gasosa, a PPI pode alcançar valores entre 45 – 50 cmH<sub>2</sub>O (DELLA ROCCA *et al.*, 2002). A elevação da pressão de insuflação pode causar complicações potencialmente graves conseqüentes ao barotrauma, tais como pneumotórax, enfisema de mediastino e subcutâneo, entre outras. Por este motivo, a maioria dos ventiladores inclui dispositivos de segurança, que interrompem a inspiração ao detectar níveis críticos de pressão (limite da pressão máxima na via aérea ou da pressão de pico inspiratória). Habitualmente, o limite de pressão máxima é estabelecido pelo operador de acordo com a situação clínica do paciente.

No decurso da inspiração, as pressões intrapulmonares progressivamente se elevam até o ponto de equilíbrio, momento em que então cessa o fluxo aéreo. A pressão de vias aéreas medida ao final de uma pausa inspiratória é denominada de pressão de platô ou platô inspiratório ( $P_{PLAT}$ ).

Durante a expiração, o fluxo de gás da boca até o alvéolo ocorre até que o gradiente de pressão deixe de existir. Isto ocorre quando as pressões alveolares igualam-se à pressão atmosférica ou para valores superiores à pressão atmosférica (pressão positiva) que oferece resistência à saída do fluxo expiratório. A pressão positiva da via aérea medida ao final de expiração é denominada de PEEP.

Os efeitos indesejáveis no sistema cardiovascular durante ventilação controlada são basicamente resultantes da pressão positiva elevada dentro dos pulmões. Esta elimina total ou parcialmente a pressão subatmosférica normalmente presente dentro do tórax. A extensão em que isto ocorre depende da pressão gerada no interior dos pulmões e da complacência pulmonar. A magnitude da pressão positiva e o tempo durante o qual ela atua, estes dois fatores são estimados pela pressão média das vias aéreas ( $P_{média}$ ). A  $P_{média}$  é calculada como a pressão de via aérea abaixo da curva pressão-tempo, dividida pelo tempo de um ciclo respiratório. Os fatores que influenciam a  $P_{média}$  são a magnitude e o padrão do fluxo inspiratório, a PPI, a relação I:E, a duração das pausas inspiratória e expiratória e o nível de pressão no final da expiração. O fluxo lento diminui a relação I:E e a  $P_{média}$ , conseqüentemente, reduz o risco de barotrauma e reduz as repercussões cardiovasculares. As pausas inspiratória e expiratória e a PEEP podem aumentar a  $P_{média}$  pelo prolongamento do tempo em que a pressão positiva permanece nas vias aéreas (CARVALHO & MANGIA, 2000).

Algumas diferenças na regulagem e no comportamento dos modos VCV e PCV, são relevantes para o entendimento dos seus prováveis efeitos na respiração. No VCV, o volume corrente é pré-fixado juntamente com a frequência ventilatória e a relação I: E. O ventilador gera um fluxo que é interrompido ao final da inspiração. Se existir a programação de uma pausa inspiratória, o fluxo cessa antes do término do tempo inspiratório programado. Após o término da fase inspiratória ( $t_I$  + pausa inspiratória), ocorre a ciclagem para a fase expiratória que, na maioria dos ventiladores microprocessados, se processa por volume/tempo. No modo VCV, o volume inspirado a cada instante é determinado exclusivamente pelo fluxo. O ciclo será finalizado quando o volume inspirado atingir o valor de volume controlado programado. O ajuste da  $fR$  repercute sobre o controle do fluxo inspiratório. Para um mesmo  $V_T$  na mesma relação I: E, quando se aumenta a  $fR$ , o ventilador automaticamente busca aumentar o fluxo inspiratório na tentativa de garantir o volume pré-fixado (volume controlado). A redução do  $t_I$  e a conseqüente elevação do fluxo inspiratório provoca, por vezes, maiores pressões sobre as vias aéreas, principalmente em situações de baixa complacência, gerando uma distribuição inadequada do fluxo para os alvéolos com constante de tempo elevada. A PPI resultante será decorrente das interferências das propriedades mecânicas, como as alterações sobre a resistência e a complacência (BATES *et al.*, 1985; BONASSA, 2000).

No modo PCV, o parâmetro pré-fixado é a pressão máxima nas vias aéreas, ou seja, a pressão de pico nas vias aéreas (PPI). Outros parâmetros a serem ajustados são o  $t_I$  ou a relação I: E e a  $f_R$ . O modo PCV tem a vantagem de permitir aos clínicos que a pressão de distensão pulmonar e o tempo inspiratório sejam titulados, permitindo a determinação e a manutenção da PPI (MARIK & KRIKORION, 1997). Para impedir superdistensão alveolar e reduzir o gradiente de pressão transpulmonar, a pressão inspiratória deve ser fixada para manter a PPI em valores inferiores a 35 cmH<sub>2</sub>O (PEEP + Pressão inspiratória < 35 cmH<sub>2</sub>O) quando possível, e sempre menor do que 40 cmH<sub>2</sub>O. Uma pressão de 20 cmH<sub>2</sub>O é um ponto de partida conveniente para dar início à regulação do PCV ou, para outros autores, ajusta-se a PPI, de forma a garantir um volume corrente mínimo desejável (VALIATTI, 1999). Ao contrário do VCV, em que a demanda de fluxo (*peak flow*) tem que ser monitorada e ajustada, no PCV, ajusta-se a pressão inspiratória. O ventilador constantemente ajustará o fluxo para que a PPI seja mantida durante todo o ciclo respiratório. O ventilador controla a válvula de fluxo de forma a manter a pressão na via aérea constante no valor programado durante a fase inspiratória. A cada instante, o fluxo será resultante do nível de pressão controlada programada e da mecânica respiratória do paciente (BONASSA, 2000). O fluxo é proporcional ao gradiente da pressão gerada entre a via aérea e o interior dos pulmões e inversamente proporcional à resistência das vias aéreas. Assim sendo, no início da fase inspiratória, o gradiente é alto e o fluxo é máximo, fazendo com que a pressão controlada seja atingida. À medida que o volume intrapulmonar aumenta, o gradiente de pressão diminui e o fluxo sofre uma desaceleração para permitir o controle da pressão (pressão controlada). Quando esta pressão é atingida, o fluxo diminui gradativamente (fluxo desacelerado), o suficiente para manter a pressão durante toda a fase inspiratória. O  $V_T$  resultante será variável e sofrerá influências da pressão regulada, do  $t_I$  e das variações da complacência e resistência. (BONASSA, 2000). As vias aéreas que estão abertas e têm menores resistências receberão quantidades maiores de fluxo aéreo e alcançarão o equilíbrio com a pressão pré-fixada mais rapidamente do que as vias aéreas com resistências maiores. Quando as vias aéreas abertas estiverem cheias e as pressões pulmonares alcançarem o equilíbrio com a pressão pré-fixada, o fluxo desacelerará, enquanto as vias aéreas com resistências mais elevadas continuarão a receber fluxo. O fluxo dentro dos pulmões continua, até que ocorra equilíbrio da PPI com todas as unidades pulmonares (a onda de fluxo desacelerado

chega a zero) ou, o tempo inspiratório ajustado termine a fase inspiratória antes que a pressão tenha se equilibrado com todas as unidades alveolares (onda de fluxo desacelerado não alcança o valor zero). Quando o fluxo inspiratório chega a zero, significa que a pressão dentro do pulmão é igual à pressão fixada no ventilador. É essencial que o tempo inspiratório seja suficiente para que ocorra o equilíbrio da PPI com todas as vias aéreas, sadias e doentes. Em LPA, as diferentes constantes de tempo das unidades alveolares geram a necessidade de elevados tempos inspiratórios e, em algumas situações, é necessário inverter a relação I:E. A inversão da relação I:E, leva a um aumento da  $P_{média}$ , responsável direta pelo aumento da ventilação alveolar e da oxigenação (ARMSTRONGJR & MACINTYRE, 1995). Para avaliar a adequacidade do tempo expiratório, deve ser observada a curva fluxo x tempo (**Figura 1**). Esta onda mostra se o paciente teve tempo suficiente para expirar ao nível de PEEP pré-ajustada, antes que o ventilador inicie o novo ciclo respiratório. Quando a expiração começa, o gás sai rapidamente dos pulmões, devido ao elevado gradiente de pressão existente entre os pulmões e a pressão atmosférica. Como o gás continua a sair, o gradiente pressórico torna-se menor e o fluxo desacelera. A exalação continuará até que a pressão nos pulmões alcance a pressão atmosférica mais o nível de PEEP pré - ajustado ou, o tempo inspiratório pré-ajustado manda que a próxima inspiração se inicie antes que a expiração se complete. É essencial certificar-se de que o fluxo expiratório alcança o valor zero, de que não existe alçaponamento de ar, que tem como consequência a geração de PEEP intrínseca ou auto-PEEP, com repercussões hemodinâmicas indesejáveis (MARINI *et al.*, 1989; MARIK & KRIKORION, 1997).

#### 4. APLICAÇÃO CLÍNICA E EXPERIMENTAL DOS MODOS VENTILATÓRIOS – VCV *versus* PCV.

A principal diferença entre os modos VCV e PCV reside no formato de onda de fluxo inspiratório. Os trabalhos publicados avaliam essas diferentes ondas de fluxo na mecânica ventilatória e na troca gasosa em pacientes em ventilação mecânica analisando variáveis como PPI, P<sub>média</sub>, P<sub>PLAT</sub>, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> e na distribuição de gases (**Quadro 1**).

Os primeiros trabalhos clínicos, foram publicados na década de 60, feitos por Bergman (BERGMAN, 1967; 1969) avaliando a distribuição dos gases, conforme a variação da onda de fluxo, em pacientes saudáveis durante anestesia geral. Alguns estudos da década de 90 que comparam VCV e PCV com enfoque na diferença de onda de fluxo mostraram pequena diferença entre os modos ou não foram conclusivos com relação ao benefício de se usar uma das formas de onda de fluxo (MUÑOZ *et al.*, 1993; LESSARD *et al.*, 1994; MARKSTROM *et al.*, 1996). Entretanto, a questão permaneceu em aberto e outras pesquisas mostraram resultados opostos (ABRAHAM & YOSHIHARA, 1990; DAVIS JR *et al.*, 1996).

Outra questão com relação ao modo de realizar a ventilação mecânica reside em estabelecer que grupo de pacientes se beneficiaria de cada tipo de modalidade ventilatória. Tugrul e cols (TUGRUL *et al.*, 1997) correlacionaram os valores de PaO<sub>2</sub> nos pacientes ventilados com PCV e VCV aos testes de função pulmonar, e encontraram uma correlação significativa dos pacientes que melhoraram com PCV com os testes de função respiratória realizados no pré-operatório. Demonstraram que pacientes com doença pulmonar restritiva beneficiam-se de um fluxo desacelerado por melhorar a oxigenação e a distribuição alveolar.

Especificamente com relação à influência do VCV versus PCV na troca gasosa, poucos estudos apontam benefícios no PCV sobre a relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (ABRAHAM & YOSHIHARA, 1990; DAVIS JR, BRANSON *et al.*, 1996). Outros autores não encontraram diferenças estatisticamente significantes entre os dois modos ventilatórios (MERCAT *et al.*, 1993; MUÑOZ, GUERRERO *et al.*, 1993; RAPPAPORT *et al.*, 1994) (LESSARD, GUÉRNOT *et al.*, 1994; MANG *et al.*, 1995).

Com relação à eliminação de CO<sub>2</sub> e redução do espaço morto fisiológico (relação V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub>), o modo PCV teria, teoricamente, maiores chances de promover menores níveis de PaCO<sub>2</sub> e menor V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub> por sua propensão em promover melhor distribuição dos gases



intra-alveolares. Entretanto, a maioria dos estudos não evidencia qualquer diferença significativa entre VCV e PCV. MERCAT, 1993; SHARMA, 1996, POLESE, 1997. (ABRAHAM & YOSHIHARA, 1990; LESSARD, GUÉRNOT *et al.*, 1994; DAVIS JR, BRANSON *et al.*, 1996).

Embora resultados conflitantes sejam freqüentes na literatura, as pesquisas sobre a importância da forma da onda de fluxo inspiratório ou da aplicação dos modos ventilatórios VCV e PCV permanecem estimulando diversos pesquisadores. .

**Quadro 1-** Estudos realizados com padrões de fluxo constante ou modo VCV e de fluxo desacelerado ou modo PCV. Influência do padrão de fluxo ou do modo ventilatório nas pressões de vias aéreas, distribuição de gases, oxigenação, ventilação e outras observações. Resultados parciais dos estudos com ênfase nos dados obtidos com o uso de Relação I:E de 1:2, baixos níveis de PEEP. Adaptado e atualizado de Rau IJ, 1993 (RAU, 1993).

Investigador	Gerador & Fluxo	Modelo	PPI	Pmédia	PaO <sub>2</sub>	PaCO <sub>2</sub>	Outras observações
Bergman (1967) (BERGMAN, 1967)	Manley Ventilator	Pacientes anestesiados	_____	_____	Sem diferença	↓ com curva inspiratória prolongada	3 ondas inspiratórias: 2 pressão positiva ( # duração tI) 1 pressão negativa
Lyager (1968) (LYAGER, 1968)	Engstrom Bird Mark 8, Bennet PR-2	Modelo pulmão	_____	_____	_____	_____	Distribuição dos gases pior com onda ascendente
Bergman (1969) (BERGMAN, 1969)	Ventilador Engstrom	7 pacientes - anestesia saudáveis	Sem diferença	Sem diferença	_____	_____	4 tipos de ondas de pressão inspiratória Sem diferença na distribuição de gases
Adams e cols (1970) (ADAMS <i>et al.</i> , 1970)	Gerador de fluxo	Modelo experimental em cães	_____	Mais alta com onda descendente	Sem diferença	Sem diferença	_____
Jansson & Jonson (1972) (JANSSON & JONSON, 1972)	_____	Simulação em computador	Mais baixa com onda descendente,	Mais alta com onda descendente;	_____	_____	Mais uniforme com descendente
Johansson & Löfstrom (1975) (JOHANSSON, 1975)	Servo 900C	Pacientes em UTI com LPA	Mais baixa com onda descendente,	Mais alta na onda ascendente	maior com onda ascendente _____	PaCO <sub>2</sub> maior PCV	Aumento da complacência PCV Sem # distribuição. gases 3 tipos de ondas
Johansson & Lofstrom (1975) (JOHANSSON & LOFSTROM, 1975)	Servo-Siemens900C.	10 Pacientes saudáveis durante anestesia	Mais baixa com onda descendente	Mais alta com onda descendente	maior fluxo constante	PaCO <sub>2</sub> menor fluxo constante	3 tipos de ondas aumento complacência fluxo desacelerado
Baker et al (1977) (BAKER <i>et al.</i> , 1977)	Gerador de fluxo	Modelo experimental em cães	_____	Mais alta com onda descendente	Melhor com descendente	Melhor com onda descendente	V <sub>D</sub> /V <sub>T</sub> , C.mais favorável com onda descendente ↓ espaço morto com fluxo desacelerado
Modell & Cheney (1979) (MODELL & CHENEY, 1979)	Emerson 3PV	Lesão pulmonar em cães	_____	_____	10% aumento na O <sub>2</sub> com descendente	_____	_____



Investigador	Gerador & Fluxo	Modelo	PPI	Pmédia	PaO <sub>2</sub>	PaCO <sub>2</sub>	Outras observações
RAPPAPORT, 1994 (RAPPAPORT, SHPINER <i>et al.</i> , 1994)	Siemens-Elema Servo 900c	Pacientes com LPA	Menor com PCV			Melhor eliminação de CO <sub>2</sub>	Melhora complacência estática Menos dias de ventilação mecânica com PCV
Lessard e cols (1994) (LESSARD, GUÉRNOT <i>et al.</i> , 1994)	Servo- Siemens900C	9 pacientes com SARA	Maior com VCV	Maior com PCIRV	Não houve melhora PCV ou PCIRV	Sem diferença	Comparou PCV – VCV e PCV relação I:E invertida (PCIRV) e VCV
Mang and Kacmarek, (1995) (MANG, KACMAREK <i>et al.</i> )	Servo 900C	Experimental, 12 ovelhas com LPA	Sem diferença	Sem diferença	Sem diferença	Sem diferença	Sem # variáveis hemodinâmicas Compara PCV com VCV com # relação I:E e níveis de PEEP
Davis e cols (1996). (DAVIS JR, BRANSON <i>et al.</i> , 1996)	Hamilton Veolar 25	Pacientes.com SARA	Menor com onda desacelerada	Maior com PCV	Maior PCV	Tendência a V <sub>D</sub> /V <sub>T</sub> e PaCO <sub>2</sub> ser menor com PCV	As vantagens da PCV podem ser semelhantes a VCV com onda desacelerada
Markstrom e cols (1996) (MARKSTROM, LICHTWARCK-ASCHOFF <i>et al.</i> , 1996)	Servo 300	Experimental 13 porcos com déficit surfactante	Sem diferença	Sem diferença	Maior com PCV	Sem diferença	_____
Polese e cols (1997) (POLESE <i>et al.</i> , 1997)	Nellcor Puritan- Bennett PB – 7200e	8 pacientes em pós de cirurgia cardíaca	Menor com fluxo constante		Sem diferença	Sem diferença	Diferenças nas pressões são devidas aos componentes resistivos dos tubos endotraqueais
Tugrul e cols (1997) (TUGRUL, CAMCI <i>et al.</i> , 1997)	Servo- Siemens900C	48 pacientes anestesiados toracotomia ventilação monopulmonar	Menor com PCV	Maior PCV	Melhor com PCV	Sem diferença	melhor distribuição dos gases com PCV
Weiswasser e cols, 1998 (WEISWASSER <i>et al.</i> , 1998)	não cita Ventilação volume controlada x pressão limitada	22 porcos LPA – deficiência de surfactante Uso de perfluorcarbono	_____	_____	_____	_____	complacência dinâmica melhor no grupo a volume nos animais com lesão, sem diferente no grupo sem LPA
Fujino Y e cols (FUJINO <i>et al.</i> , 1999)	Nellcor Puritan- Bennett PB – 7200e	Experimental, 10 ovelhas com LPA	Sem diferença	melhor com VCV 1:1 comparado com VCV I:E mais longa ou PCV	Sem diferença	_____	Maior V <sub>D</sub> /V <sub>T</sub> Melhor oxigenação com VCV R I:E de 1:1

Investigador	Gerador & Fluxo	Modelo	PPI	Pmédia	PaO <sub>2</sub>	PaCO <sub>2</sub>	Outras observações
Valiatti (1999) [Valiatti, 1999 #117]		20 pacientes com LPA	> VCV	> PCV	Sem diferença	Sem diferença	
Esteban e cols. 2000 (ESTEBAN <i>et al.</i> , 2000)	não cita	70 pcte.com SARA,avaliados 21 dias	_____	_____	Sem diferença	_____	Mortalidade VCV 78% x 51% PCV, análise multivariada mostrou relação insuficiência múltiplos órgãos. Incidência barotrauma igual
Carraretto AR,(2002) (CARRARETTO, 2002)	ventilador Ohmeda 7900 <sup>®</sup> ,	16 cães anestesiados	Sem diferença	Sem diferença	Sem diferença	PCV maior estabilidade	Alterações do pneumoperitônio PCV menor variação nos valores do pH do sangue arterial
Yang & Yang (2002)(YANG & YANG, 2002)	Ventilador microprocessado-model PB-7200; Puritan-Bennett	Randomizado 54 paciente com DPOC		Sem diferença	Sem diferença	PCV diminuição PaCO <sub>2</sub>	Aumento na # pressão alvéolo-arterial de O2 fluxo desacelerado
Pinheiro e cols (2002) (PINHEIRO <i>et al.</i> , 2002)	Bird 8400Sti	7 cães com lesão pulmonar induzida	Sem diferença	Sem diferença	Sem diferença	Sem diferença	Não houve diferença na mecânica pulmonar
Castellana e cols (2003)(CASTELLANA <i>et al.</i> , 2003)	Não cita	61 pacientes, pós-operatório de cirurgia revascularização de miocárdio	_____	_____	Sem diferença	Sem diferença	

## 5. LESÃO DE ISQUEMIA E REPERFUSÃO (I/R), FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO, PATOGÊNESE E PADRÃO HISTOLÓGICO.

A lesão de isquemia e reperfusão (I/R) compreende uma série de fenômenos que decorrem da recirculação do sangue (reperfusão) em um órgão cuja circulação sanguínea tenha sido interrompida temporariamente (isquemia). A lesão de I/R associada ao transplante pulmonar consiste de alterações morfológicas, funcionais e radiológicas que ocorrem no período precoce do pós-transplante (KHAN, SALLOUM *et al.*, 1999). Clinicamente, ela se apresenta como hipoxemia; ao Raio-X, como infiltrado pulmonar no enxerto, nas primeiras 72 horas pós – transplante. O diagnóstico é usualmente feito de acordo com os seguintes critérios: 1- Rx de tórax mostrando infiltrado alveolar e ou intersticial; 2- pressão de oclusão da artéria pulmonar <12 mmHg; 3- hipoxemia ( $FiO_2 > 30$  para manter a  $PaO_2$  de 65 mmHg); 4 – nenhuma evidência de infecção ou rejeição (ANDERSON *et al.*, 1995). Em adição à hipoxemia, a lesão de I/R pode estar associada à hipotensão sistêmica, hipertensão pulmonar e redução do débito cardíaco. Entretanto, a lesão de I/R é um diagnóstico de exclusão. No diagnóstico diferencial devem ser incluídos a rejeição, a infecção e o edema pulmonar cardiogênico. Essa síndrome clínica também conhecida como edema de reimplantação tem a fisiopatologia e o quadro clínico idênticos ao da SARA, requerendo ventilação mecânica, terapia farmacológica e, ocasionalmente, oxigenação extra-corpórea (KHAN, SALLOUM *et al.*, 1999; KING, BINNS *et al.*, 2000).

A lesão de I/R refere-se a um edema pulmonar não cardiogênico resultante da lesão capilar (CHRISTIE, BAVARIA *et al.*, 1998). A lesão é produzida pela isquemia pulmonar, mas se manifesta quando a circulação pulmonar é restabelecida. O aumento da permeabilidade capilar, cuja graduação será diretamente proporcional ao grau do dano isquêmico, pode variar do simples edema intersticial até a ruptura vascular com hemorragia (DE PERROT, LIU *et al.*, 2003).

Além do tempo decorrido entre a morte do doador e o momento da reperfusão, a lesão pode ser agravada por outros fatores que ocorrem no doador antes da extração dos órgãos, tais como o tempo de morte cerebral, hipotensão, trauma, pneumonia, aspiração, ventilação mecânica (KING, BINNS *et al.*, 2000; DE PERROT, LIU *et al.*, 2003). É

provável que o edema pulmonar seja multifatorial, refletindo mais do que um edema pós-reperfusão como inicialmente descrito (ANDERSON, GLAZER *et al.*, 1995).

Evidências clínicas e experimentais sugerem que a lesão de I/R ocorre em um padrão bifásico. Na fase inicial da reperfusão, depende primariamente das características do doador; na fase mais tardia, que ocorre durante as primeiras 24 horas, depende de fatores ligados às condições do receptor. Baseados nessas constatações, vários estudos concentraram-se em adicionar substâncias, tais como as prostaglandinas, às soluções de preservação e no momento da reperfusão dos enxertos pulmonares, no intuito de se minimizarem estes efeitos (DE PERROT, LIU *et al.*, 2003).

A patogênese da lesão de I/R não está completamente esclarecida; entretanto, várias citocinas e a geração de radicais livres de oxigênio durante a reperfusão do enxerto têm sido implicadas dentre as suas causas (KHAN, SALLOUM *et al.*, 1999). Sabe-se hoje, que a chamada toxicidade pelo oxigênio, através da produção dos chamados radicais livres de oxigênio, desempenha papel fundamental na gênese e manutenção da lesão de reperfusão. Além da geração de radicais livres, fatores vasculares e celulares têm um papel central no processo inflamatório subsequente aos eventos iniciais da lesão de isquemia e reperfusão. As células endoteliais que formam uma vital e dinâmica estrutura essencial para a homeostase vascular, parecem ser particularmente vulneráveis aos efeitos deletérios da hipóxia (isquemia) e reoxigenação (reperfusão). Os neutrófilos também desempenham um papel fundamental na lesão de I/R. Eles são capazes de liberar toxinas lesivas à membrana endotelial. Foi demonstrado que o mecanismo da lesão causada pelos neutrófilos está envolvido com a produção de metabólitos do oxigênio. Dentre os mecanismos propostos, a produção de radicais livres irá determinar lesão endotelial direta pelos ânions superóxido, induzindo a um aumento da aderência de neutrófilos através da ativação de seus mecanismos quimiotáticos. Por sua vez, estes neutrófilos ativados irão encarregar-se de agravar a lesão endotelial. Outros fatores: ativação de leucócitos e plaquetas e produção de complementos estão implicados na fisiopatologia da lesão de I/R (DE PERROT, LIU *et al.*, 2003). O sucesso dos esforços empreendidos para prevenir ou manejar esse depende da proteção realizada durante a reperfusão tanto do epitélio da via aérea como do endotélio vascular (BUCHANAN, MAUNEY *et al.*, 1996). Trabalhos antigos na década de 60 e 70 desenharam uma ligação entre a rejeição do enxerto pulmonar e a disfunção de surfactante (THOMAS & JOLLY, 1968). Evidência adicional

sobre a constituição anormal do surfactante após transplante, semelhante às encontradas nos modelos experimentais de SARA foi publicada por Veldhuizen e cols (VELDHUIZEN *et al.*, 1993). Em modelo canino, eles encontraram que a troca gasosa sofria prejuízos após 12 horas de estocagem fria, concluindo que a reposição de surfactante poderia ter um importante papel no tratamento da lesão de I/R, assim como ocorre em pacientes com SARA. Ambas, SARA e I/R são caracterizadas por interrupção da barreira capilar- endotelial e vazamento de proteínas plasmáticas para dentro do alvéolo. Essas proteínas, incluindo albumina, fibrina, fibrinogênio e hemoglobinas têm sido mostradas como tendo profundo efeito inibitório na função do surfactante. A combinação de surfactante exógeno e óxido nítrico na I/R melhora a complacência pulmonar, a oxigenação e reduz o extravasamento de neutrófilos (WARNECKE *et al.*, 2001).

Entre os principais mecanismos envolvidos na lesão de isquemia e reperfusão pós-transplante, muitos dos quais comuns a outras condições clínicas como choque e SARA, incluem-se, indução de uma resposta imune não específica com liberação de citocinas pró-inflamatórias, ativação de macrófagos e neutrófilos, ativação do sistema do complemento e geração de radicais livres de oxigênio (MORARD, 2003) (**Figura 2**). Sabe-se hoje, também, que os mediadores inflamatórios liberados como consequência da reperfusão de um órgão ou região, podem ativar células endoteliais em órgãos distantes que não estavam expostos a lesão isquêmica. Essa resposta distante à isquemia e reperfusão é frequentemente observada no pulmão e no sistema cardiovascular, e poderá resultar em lesão microvascular sistêmica, característica da síndrome de resposta inflamatória sistêmica e da insuficiência de múltiplos órgãos que respondem por 30 – 40% da mortalidade em unidades de terapia intensivas (MORARD, 2003).

O principal achado histológico da lesão de I/R é o dano alveolar difuso, característica limitada e estereotipada da reação pulmonar a uma agressão aguda (TRAVIS *et al.*, 2002). O termo “padrão de lesão aguda pulmonar” engloba as várias manifestações histológicas e enfatiza seu início precoce em relação às lesões, dias a semanas, e explica sua uniformidade temporal. Relaciona-se a um evento lesivo ocorrendo num ponto específico do tempo. A informação cronológica é muito importante na avaliação da biópsia do pulmão isto é, o que aparece no microscópio varia com o intervalo decorrido entre a lesão e a biópsia e com a localização da lesão. As alterações



produzidas podem envolver do epitélio à necrose endotelial e colapso alveolar e, eventualmente, a produção de fibroblastos (KATZENSTEIN & ASKIN, 1990). Os achados histológicos mais comuns da lesão de I/R são o edema alveolar e intersticial, hemorragia alveolar e acúmulo de neutrófilos dentro dos tecidos.

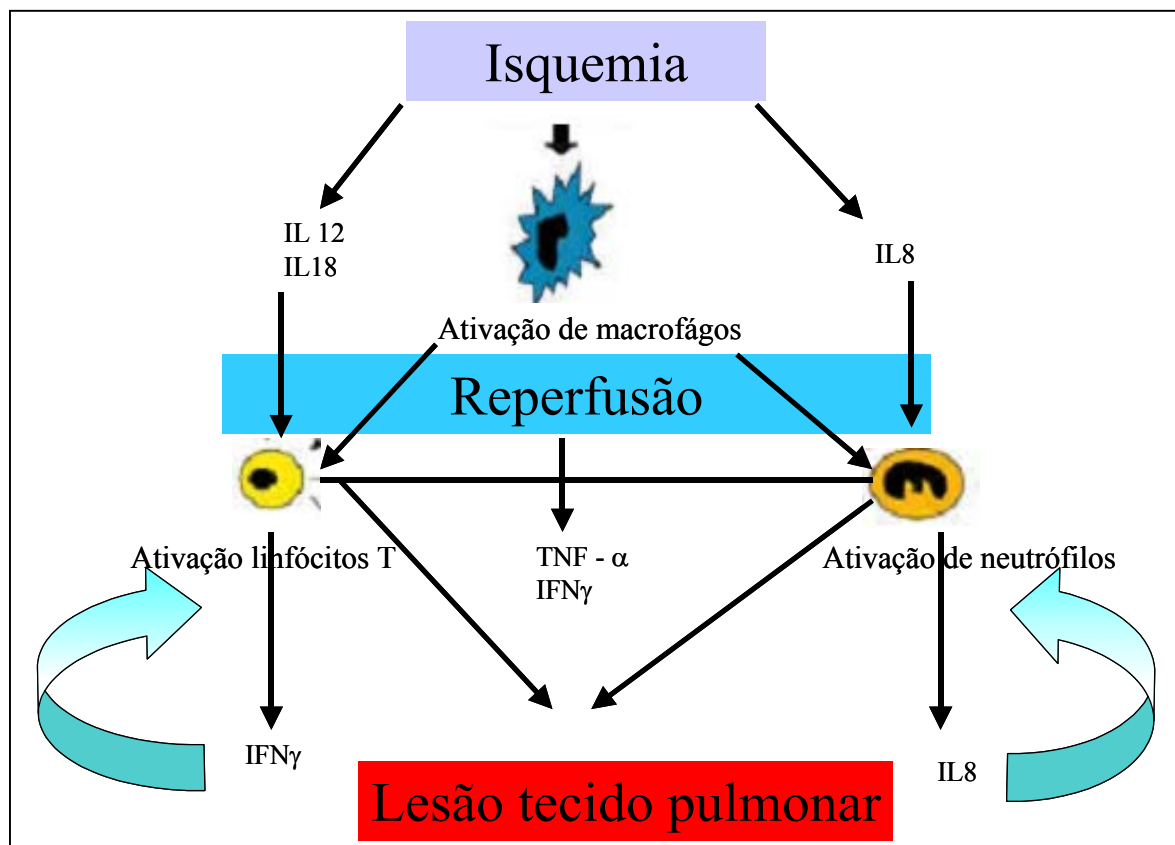
Numa fase aguda ou estágio exsudativo, é caracterizado por edema, exsudação e membrana hialina; na fase tardia (1 a 2 semanas), ocorrem proliferação e organização, com predomínio de fibrose. As alterações mais precoces consistem de edema intersticial e intra-alveolar com graus variados de hemorragia intra-alveolar e depósito de fibrina. A membrana hialina, embora seja a marca histológica desta fase, se desenvolve vários dias mais tarde, de 3 a 7 dias.

O processo destrutivo pode cessar ou recuperar-se a qualquer momento, sem completar os estágios de organização. A separação em dois estágios é teórica, pois o tempo preciso de início da lesão é difícil de se determinar e a lesão alveolar pode perpetuar-se por longos períodos da lesão inicial. Vários fatores combinados podem levar a este padrão de lesão, como sepse, toxicidade ao oxigênio, etc.

Numerosos estudos experimentais mostram a importância da lesão das células epiteliais e do endotélio na patogênese do dano alveolar difuso, embora a susceptibilidade de cada um desses tipos de célula varie de acordo com a espécie. A lesão endotelial resulta em vazamento de fluidos capilares para dentro do interstício e eventualmente para dentro dos espaços alveolares. Este aumento da permeabilidade capilar ocorre em todos os tipos de lesão pulmonar aguda. A destruição do alinhamento de células alveolares e o exsudato intra-alveolar formarão a membrana hialina. A membrana basal epitelial fica desnuda, mas permanece intacta, formando uma moldura para o reparo pulmonar, iniciado pela proliferação de pneumócitos tipo II. Colapso e coalescência dos alvéolos ocorrem nessas aéreas e provocam a aparência de espessamento intersticial. A inflamação intersticial acompanha essas alterações e é seguida de proliferação de fibroblastos.

O mecanismo preciso da lesão celular é incerto, mas os neutrófilos são vistos como parcialmente responsáveis. A ativação de complemento estimula os neutrófilos, os quais se aderem aos capilares pulmonares, quando substâncias que lesam diretamente o endotélio são liberadas e atraem outras células inflamatórias. Toxinas circulantes e plaquetas colaboram na produção e no aumento da lesão.

A lesão de I/R é a principal causa de morbidade e mortalidade nas primeiras semanas após a realização do transplante pulmonar e sua gravidade interfere no tempo necessário de suporte ventilatório mecânico no pós-operatório. A estratégia ventilatória usada nesta fase pode influenciar a intensidade da lesão de I/R.



**Figura 2** – Mecanismos envolvidos na lesão de isquemia e reperfusão pós-transplante. Ativação de macrófagos com indução de uma resposta imune não específica com liberação de citocinas pró-inflamatórias (fator de necrose tumoral alfa-  $\text{TNF}\alpha$ , interferon gama -  $\text{IFN}\gamma$ , interleucinas – IL8, 12 e 18) , ativação de neutrófilos e linfócitos T que culminam em lesão pulmonar.

## MATERIAL E MÉTODOS

### 3. MATERIAL E MÉTODOS

#### 1 – ANIMAIS E AMBIENTE

Este estudo foi realizado no Laboratório de Cirurgia Experimental Jean Carlo Kohmann da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA), após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal do Programa de Pós-Graduação em Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul,

Foram estudados 40 cães adultos, mestiços, não condicionados, selecionados aleatoriamente e com peso entre 15 e 30 kg, em jejum de sólidos e líquidos por 12 horas, provenientes do canil da Secretaria de Saúde de Porto Alegre. Todos os animais receberam tratamento humanitário de acordo com os “Princípios de Cuidados com Animais de Laboratório” formulados pela *National Society for Medical Research* dos EUA e “Guia para Cuidados e Uso de Animais de Laboratório” publicado pelo *National Institutes of Health* (NIH, publicação número 85-23, revisada em 1985, EUA).

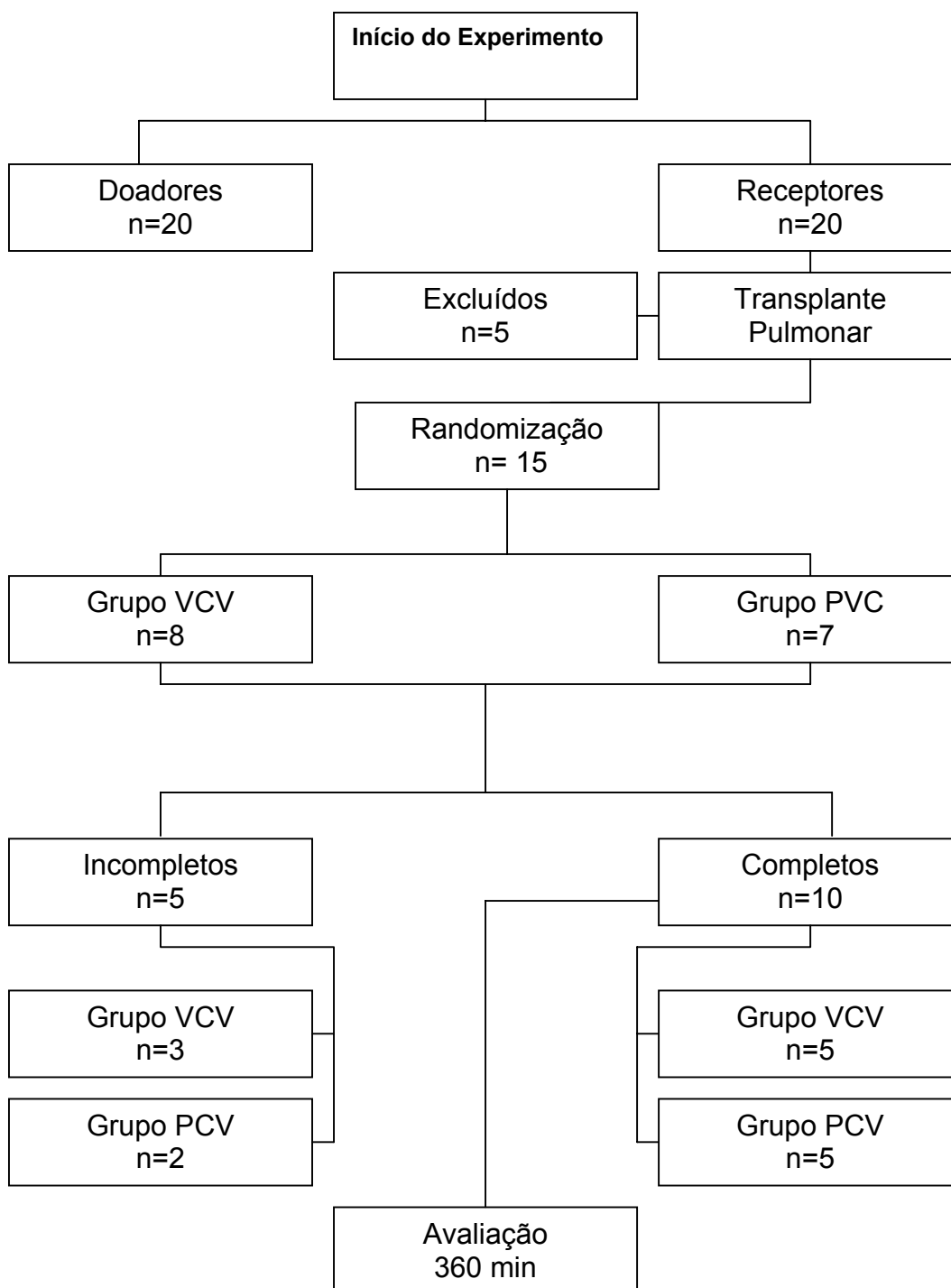
A cada experimento, os cães chegavam ao laboratório aos pares. Metade desses cães (n = 20) foram selecionados, por sorteio, doadores de pulmão e os demais, denominados receptores, foram submetidos a transplante de pulmão unilateral esquerdo.

Os critérios de exclusão para os animais receptores foram animais que morreram antes de completar o transplante de pulmão, impossibilidade de cumprir alguma etapa da coleta de dados, seja por defeito de equipamento, seja por ausência de fármacos, impossibilidade de colher sangue venoso misto, sangramento estimado sendo superior a 30% da volemia.

A randomização foi realizada após o término do transplante de pulmão, de acordo com o modo ventilatório a ser testado: Grupo VCV - ventilação controlada a volume (VCV) ou Grupo PCV - ventilação controlada a pressão (PCV). Cinco cães foram excluídos por não completarem a cirurgia. Oito cães foram randomizados para o Grupo VCV e sete cães para o grupo PVC.

Foram definidos como casos incompletos, cães que morreram antes de completar as 6 horas de avaliação pós-operatória. Dez cães completaram o experimento. A **Figura 3** mostra a representação esquemática do experimento.

A incidência de óbito foi calculada através da relação entre os animais que se mantiveram vivos ( $n = 10$ ) durante o período integral de avaliação (360 min) em relação ao número total de animais que sofreram randomização ( $n=15$ ) porém não completaram a avaliação. Na ocorrência de morte foram anotadas as causas prováveis.



**Figura 3** - Representação esquemática do experimento com o número de animais que completaram ou não o período de 360 minutos de avaliação.

## 2 – SEQUÊNCIA EXPERIMENTAL NOS ANIMAIS DOADORES

Cães doadores adultos foram submetidos a punção de veia periférica e a anestesia induzida com tiopental sódico a 2,5%<sup>®</sup> (Laboratório Abbott – Indústria Americana – São Paulo - SP) com doses variando de 10-15 mg.kg<sup>-1</sup> IV e fentanil<sup>®</sup> (Cristália – Indústria Brasileira – Itapira, SP) de 2- 4 µg.kg<sup>-1</sup> IV. Os animais foram então intubados por via oro-traqueal, conectados ao Aparelho de anestesia - Survival 8500<sup>®</sup> e ao ventilador Narcolog<sup>®</sup> (Narcosul Aparelhos Científicos Ltda – Porto Alegre – RS, Brasil) sob ventilação controlada a volume (VCV) com os seguintes parâmetros: Fração Inspirada de Oxigênio (FiO<sub>2</sub>) = 1.0; Volume Corrente (V<sub>T</sub>)=15 mL.kg<sup>-1</sup>; Frequência Respiratória (fR) = 20 ciclos.min<sup>-1</sup>; Relação do tempo Inspiratório: tempo Expiratório (Relação I:E) de 1:2. A seguir, foi coletada amostra de sangue arterial por punção da artéria femoral direita para análise de gases sanguíneos basais dos doadores em Analisador de gases sanguíneos - ABL 5<sup>®</sup> (Radiometer- Copenhague - Dinamarca). Os cães foram anticoagulados com heparina na dose de 5 mg.kg<sup>-1</sup> IV, e sacrificados com dose letal de tiopental sódico de 65 mg.kg<sup>-1</sup> IV. Depois de constatada a parada cardiocirculatória, foi retirado, através de minitoracotomia direita, um fragmento do lobo inferior do pulmão esquerdo (Amostra A). Os animais foram mantidos em ventilação mecânica a temperatura ambiente, com os mesmos ajustes do ventilador por 180 min.

Aproximadamente 30 min antes de completar o período de isquemia normotérmica, foi realizada uma esternotomia mediana com exposição do tronco da artéria pulmonar, átrio esquerdo, traquéia retropericárdica e veias cavas. Após oclusão das cavas, os pulmões dos animais foram perfundidos por via retrógrada com solução de Perfadex<sup>®</sup> (Pharmacia-Suécia) 50 mL.kg<sup>-1</sup> a 4°C administrada por canulação do átrio esquerdo com drenagem por incisão no tronco da artéria pulmonar, como descrito por Kohmann et al (KOHMANN, LIMA E SILVA *et al.*, 1999). A pressão de perfusão de 35cmH<sub>2</sub>O foi obtida por elevação do frasco de perfusão. Não foram utilizados vasodilatadores pulmonares. Ao término da perfusão, as veias cavas, a aorta ascendente e a traquéia foram seccionadas, sendo os pulmões hiperinsuflados com volume corrente 50% superior ao inicial. Após extração do bloco cardio-pulmonar, este foi acondicionado e imerso em solução salina a 4°C e extraído outro fragmento do lobo inferior do pulmão

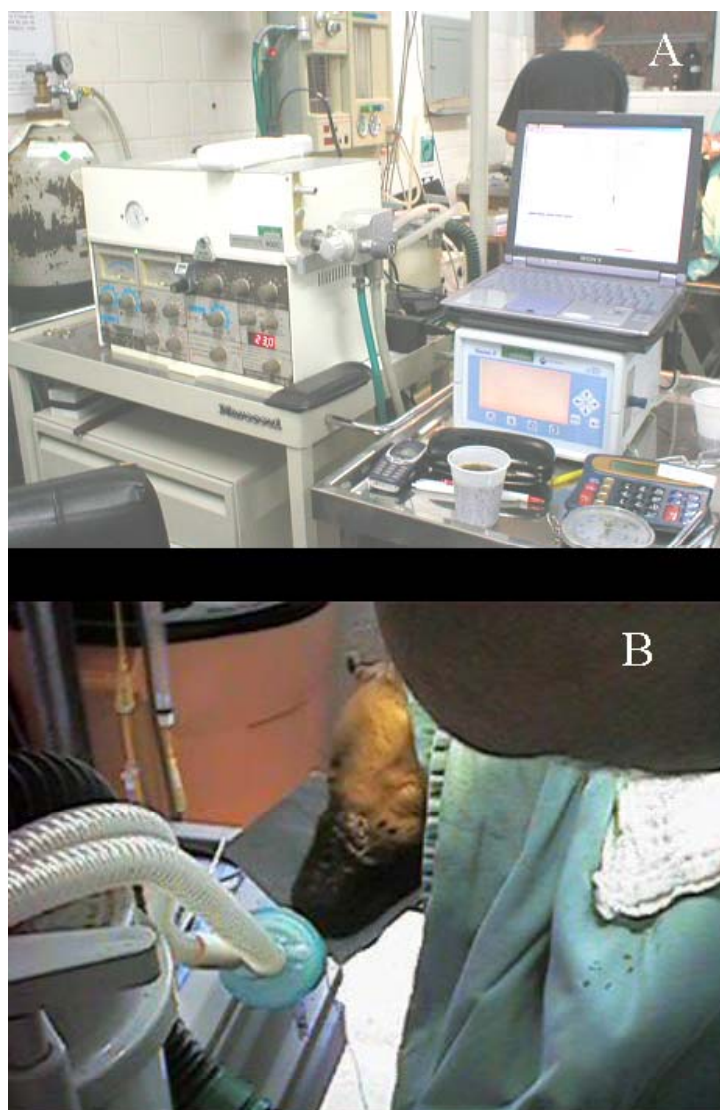
esquerdo (Amostra B). Após um período de isquemia fria média de 2 horas, o pulmão esquerdo foi dissecado e preparado para ser transplantado no receptor.

### 3 – SEQÜÊNCIA EXPERIMENTAL NOS ANIMAIS RECEPTORES

#### Preparo e indução anestésica

Os animais receptores foram puncionados com cateter tipo *extracath* 20 gauge<sup>®</sup> (Abbott) para obtenção de um acesso venoso periférico. Em seguida, foram submetidos à indução anestésica com tiopental sódico a 2,5%<sup>®</sup>, 10 a 15 mg.kg<sup>-1</sup> IV, fentanil<sup>®</sup> 2 µg.kg<sup>-1</sup> IV e pancurônio<sup>®</sup> 0,2 mg.kg<sup>-1</sup> IV. Os animais foram intubados por via orotraqueal sob visão direta com tubos traqueais (Rush<sup>®</sup> - Alemanha) com balonete e diâmetro interno de 9,5 mm. Os balonetes foram insuflados com ar até que não ocorresse vazamento detectável. Os animais foram ventilados com Ventilador Eletrônico - Servo 900-C<sup>®</sup> (Siemens Elema - Suécia). O ventilador foi conectado ao tubo endotraqueal através de um circuito respiratório sem absorvedor de gás carbônico, valvular, composto por: tubos corrugados de PVC de 1,20 m de comprimento e diâmetro interno de 18 mm. A capacidade total do sistema era de 360 mL e a complacência de 0,25 mL.cmH<sub>2</sub>O<sup>-1</sup>. O circuito respiratório incorporava um filtro de vias aéreas, marca Portex<sup>®</sup>, e um transdutor de fluxo, localizado na porção proximal do tubo endotraqueal, do Monitor Gráfico de Ventilação - Tracer 5<sup>®</sup> (Intermed Equipamento Médico Hospitalar Ltda.–São Paulo, Brasil), ligado a microcomputador Sony Vaio<sup>®</sup> (Sony - EUA) que registrava as curvas de pressão (P), fluxo (V') e volume (V) versus tempo (t); curva pressão x volume (curva de complacência) e curva fluxo x volume, através de software específico (**Figura 4**). Todos os animais foram ventilados com o mesmo circuito respiratório.

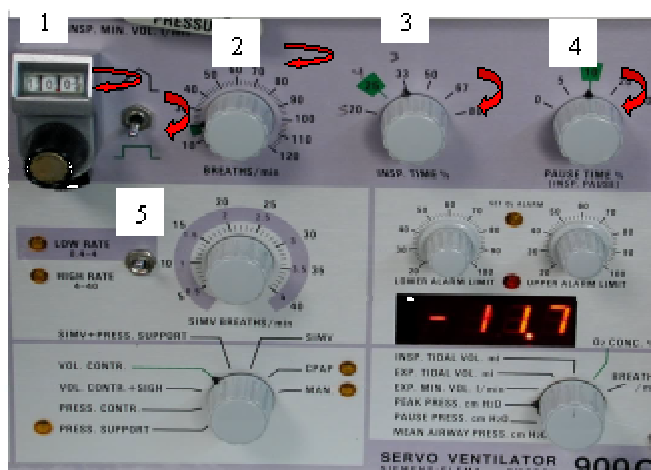




**Figura 4** - Ventilador Eletrônico - Servo 900-C (A), circuito respiratório com filtro de via aérea e transdutor de fluxo do Monitor Gráfico de Ventilação (Tracer 5 ® Intermed) ligado a microcomputador (B).

A partir deste momento, o modo adotado foi a ventilação controlada a volume (VCV), com a seguinte regulagem: V'E de 300 mL. kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup>, no controle do ventilador denominado de *Preset Insp. min Vol* (L.min<sup>-1</sup>), suficiente para gerar um V<sub>T</sub> de 15 mL.kg<sup>-1</sup>; fR de 20 ciclos. min<sup>-1</sup>; sendo ajustado no ventilador o valor de 25% no controle denominado de percentual tempo inspiratório (*% Insp Time*) e de 10% no controle denominado tempo de pausa (*Pause time %*). Portanto, a duração total do ciclo respiratório resultante foi de 3 segundos e tempo inspiratório total (tI) de aproximadamente um segundo; correspondente à soma do percentual do tempo inspiratório mais o percentual do tempo de pausa (35% da duração total do ciclo). A Relação I:E resultante desta regulagem foi de 1:2 (SIEMENS., 1990). Outros parâmetros fixados foram: PEEP de 5 cmH<sub>2</sub>O; como limite de pressão nas vias aéreas, o valor de 50 cmH<sub>2</sub>O, no controle denominado *Upper Press Limit* e padrão de onda de fluxo do tipo constante. O limite máximo aceitável para a P<sub>PLAT</sub> foi de 32 cmH<sub>2</sub>O. A FiO<sub>2</sub> foi mantida em 1,0 durante todo o procedimento. O modo VCV com a regulagem descrita foi definido como o modo padrão (**Figura 5**).

Após a indução da anestesia, todos os acessos vasculares foram obtidos por dissecação cirúrgica. Foram isoladas e cateterizadas a artéria e a veia femorais, para monitorização contínua de pressão arterial média (PAM) e coleta de sangue arterial, e colocação de cateter de artéria pulmonar® (Edwards Swan-Ganz, cateter de termodiluição, 4 Fr, 50 cm, Baxter – Edwards, Irvine, CA), respectivamente. O correto posicionamento do cateter de Swan-Ganz foi confirmado pela análise das curvas de pressão, e posteriormente verificado pela inspeção visual, durante a cirurgia. A temperatura ambiente foi mantida entre 20° e 25°C, utilizando um aparelho de ar condicionado. Foi realizada vesicostomia para manutenção de sonda vesical.



**Figura 5** – Painel do ventilador Servo com os controles manipulados para regulagem do modo Ventilação Controlada a Volume (VCV). Controle 1 - *Preset Insp. min Vol*, ajuste do volume minuto em  $L \cdot \text{min}^{-1}$ , controle 2 – *breaths/min* para regulagem da frequência respiratória, controle 3 - *% Insp Time*, regulagem do % de tempo inspiratório; controle 4 – *Pause time %*, ajuste do % de tempo de pausa; controle 5 – opção pela forma de onda de fluxo, onda do tipo quadrada.

### Manutenção da anestesia

A manutenção da anestesia foi realizada com infusão contínua de midazolam® (Cristália) de  $0,005$  a  $0,5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ , fentanil de  $0,1$  a  $1,0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  e pancurônio na dose de  $1$  a  $2 \text{mg} \cdot \text{h}^{-1}$ . O ajuste das doses de infusão foi realizado manualmente, pela regulagem do gotejamento em microgotas. Ao final da cirurgia foi anotado o consumo de fármacos anestésicos e adjuvantes.

A reposição hídrica foi realizada com a administração de solução cristalóide, soro fisiológico a  $0,9\%$ , aquecido em estufa a  $37^\circ\text{C}$ , infusão média de  $4 \text{mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  com ajustes de acordo com a avaliação clínica da intensidade de sangramento, estabilidade hemodinâmica, manutenção da diurese no mínimo  $1,0 \text{mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ . Foi utilizado Soro glicosado a  $0,5\%$  para diluição de anestésicos e drogas vasoativas. Foram registradas a quantidade de líquidos administrados e a diurese total.

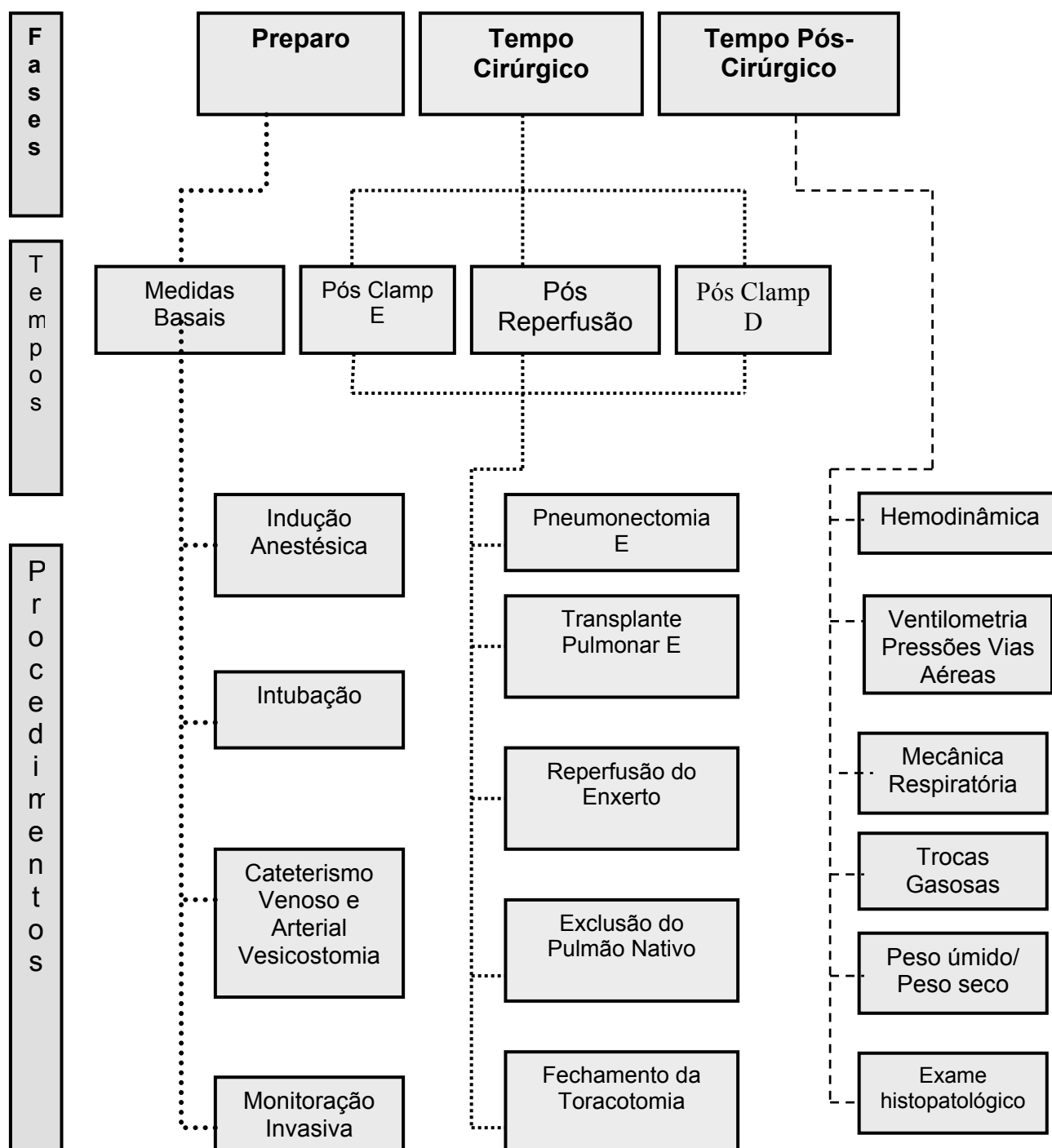
### **Técnica do transplante pulmonar unilateral esquerdo e tempos de avaliação.**

O preparo dos cães foi realizado com o animal posicionado em decúbito dorsal horizontal e, após quinze minutos da instalação da ventilação mecânica, foram obtidos os dados basais de hemodinâmica, troca gasosa, ventilação e mecânica pulmonar - Tempo zero (**basal**). Logo após o término da fase de preparo, os cães foram posicionados em decúbito lateral direito para a realização da toracotomia póstero-lateral esquerda, seguida de pneumonectomia esquerda com isolamento de artéria pulmonar e árvore brônquica direita. O enxerto foi então implantado, utilizando-se técnica previamente descrita (JONES *et al.*, 1988; KESHAVJEE *et al.*, 1989; KOHMANN, LIMA E SILVA *et al.*, 1999). A ordem de realização das anastomoses foi, respectivamente: átrio esquerdo, artéria pulmonar e brônquio principal esquerdo. Quinze minutos após o clampeamento da artéria pulmonar esquerda, foram realizadas novas medidas - Tempo um (**pós -clamp E**). Nova biópsia pulmonar foi realizada no lobo inferior esquerdo do pulmão transplantado (Amostra C). Ao se completarem as anastomoses, o pulmão transplantado foi reperfundido por abertura dos clampes vasculares, tendo sido aguardados 15 minutos para a estabilização, sendo coletados novos dados hemodinâmicos, ventilatórios e hemogasométricos - Tempo dois - (**pós-rep.**). A seguir, a artéria pulmonar direita e os brônquios principais direito e do lobo superior direito, foram ligados, transferindo-se assim a totalidade do débito ventricular direito para o pulmão transplantado. Esta manobra objetivou manter-se o animal totalmente dependente do pulmão transplantado. Cerca de 15 minutos após estas manobras, novas medidas foram obtidas - Tempo três - (**pós-clamp D**). Procedeu-se à síntese da parede torácica por planos e após, os cães foram colocados em decúbito dorsal horizontal. Neste momento os animais que sobreviveram foram randomizados e divididos em 2 grupos de estudo: Grupo VCV – ventilação controlada a volume (VCV) e Grupo PCV –ventilação controlada a pressão (PCV). Trinta minutos após as últimas medidas - Tempo quatro (30 min), foram iniciados os registros das variáveis hemodinâmicas, de mecânica respiratória e das trocas gasosas. A partir deste ponto, deu-se o início do tempo diagramado para a realização desse estudo. Este procedimento foi repetido a cada 30 minutos – Tempos de 60 a 360 min, até o sacrifício do animal. O tempo total de observação foi de 360 minutos.

Em todas as etapas do experimento estiveram envolvidos sete pesquisadores: quatro envolvidos com o procedimento cirúrgico, dois avaliadores, responsáveis pela

coleta de amostras sanguíneas e pelo registro dos dados em planilhas específicas e o responsável pelos procedimentos de anestesia, manejo hemodinâmico, respiratório e ajustes ventilatórios. A seqüência de coleta de dados foi mantida constante. O primeiro pesquisador era responsável pelo registro dos dados respiratórios na seguinte seqüência:  $V'E$ ,  $V_T$ ,  $fR$ ,  $PPI$ ,  $P_{média}$  e  $PEEP$ . Após 5 segundos de pausa, ajuste manual no controle direto do ventilador Servo 900-C, anotava-se a  $P_{PLAT}$ . Em seguida, anotavam-se os valores de mecânica respiratória: complacência dinâmica ( $C_{dyn}$ ) e complacência estática ( $C_{st}$ ). Simultaneamente, o segundo pesquisador registrava o ritmo cardíaco, a  $FC$ , a  $PAM$  e a  $PAP$  e em seguida, coletava-se a amostra de sangue arterial, analisada imediatamente e, posteriormente a amostra de sangue venoso misto do ramo distal do cateter de artéria pulmonar

A **Figura 6** mostra o desenho esquemático das fases do experimento, os tempos de registro de todas as variáveis monitorizadas e os procedimentos realizados em cada fase.



**Figura 6** – Fases do experimento com tempos em que foram realizadas as medidas das variáveis monitorizadas e os procedimentos executados em cada fase.

### Ajuste da ventilação mecânica nos grupos de estudo

O ventilador Servo 900-C foi calibrado mensalmente pelo serviço de engenharia Biomédica da FFFCMPA e, a cada experimento, a acurácia de suas medidas foram conferidas com o Monitor Gráfico de Ventilação - Tracer 5®, o qual estava dotado de certificação de calibração emitido pela empresa. Não foram aceitas medidas de ventilometria e de pressões de vias aéreas que diferissem entre si em mais ou menos 10%. Após a definição do modo ventilatório pela randomização dos receptores que sobreviveram ao transplante de pulmão, o ventilador Servo 900- C ® foi ajustado para liberar os parâmetros ventilatórios de acordo com o modo em estudo: VCV ou PCV (SIEMENS., 1990).

Para o grupo VCV, a regulagem dos parâmetros do modo VCV foi mantida a mesma definida como modo padrão, descrita previamente. Para o grupo PCV, a regulagem do modo de ventilação pressão controlada, constou do ajuste direto no painel do ventilador, no controle denominado *Insp Press Level above PEEP*, o nível de PPI para inicialmente a obtenção de um volume corrente expirado de aproximadamente 15 mL.kg<sup>-1</sup> de peso. Todos os demais parâmetros foram regulados de forma idêntica aos ajustados no modo VCV. Neste regime de trabalho, o padrão da onda de fluxo é do tipo desacelerada. A curva fluxo x tempo do monitor Trace 5,0 foi monitorada para garantir que o fluxo inspiratório alcançasse zero ao final da inspiração (**Figura 7**).

O parâmetro ventilatório fixo foi o volume corrente, em 15 mL.kg<sup>-1</sup>. No decorrer do experimento foram feitos ajustes na frequência respiratória ( de 20 a 30 ciclos.min<sup>-1</sup>), buscando garantir um volume minuto em 300 mL.kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup>, limite de pico de pressão inspiratória de até 50 cmH<sub>2</sub>O, desde que a pressão de platô permanecesse inferior a 32 cmH<sub>2</sub>O, e uma PaO<sub>2</sub> maior que 200 mmHg. Para evitar ajustes da fR superior a 30 ciclos.min<sup>-1</sup> foi tolerado níveis de hipercapnia, variação da PaCO<sub>2</sub> entre 50 e 80 mmHg (DELLA ROCCA, COSTA *et al.*, 2002). Na presença de hipoxemia, foram realizadas manobras de recrutamento alveolar utilizando-se um acréscimo de 50% no volume corrente expirado e PPI de 35 cmH<sub>2</sub>O, por 5 segundos.



**Figura 7** – Painel do ventilador Servo com os controles manipulados para regulagem do modo Ventilação Controlada a Pressão (PCV). Controle 1 - *Insp Press Level above PEEP* - ajuste do nível de pressão de pico inspiratório (PPI); controle 2 – *breaths/min* para regulagem da frequência respiratória, controle 3 - *% Insp Time* para regulagem do % de tempo inspiratório; controle 4 – *Pause time %* para ajuste do % de tempo de pausa.

### Monitorização trans e pós-operatória

Foram monitorizados o ritmo e a frequência cardíacos (FC), de forma não invasiva e contínua, com Monitor Cardíaco® (Anamed – São Paulo – Brasil); utilizando-se três eletrodos cardíacos fixados com pontos cirúrgicos à pele do dorso dos cães. Os cateteres posicionados na artéria femoral e na artéria pulmonar foram conectados a um monitor de pressões, composto de dois canais para pressão invasiva p23XL (Medscope, Gould Instruments Systems -EUA). Os transdutores de pressão foram calibrados e zerados, ao nível do átrio direito, antes de se iniciarem as medições da PAM e da PAP. Com a monitorização hemodinâmica, buscou-se controlar e manter em níveis fisiológicos aceitáveis para a espécie canina a PAM entre 60 a 110 mmHg, a PAP entre 15 a 20



mmHg, a FC entre 60 a 120 bat.min<sup>-1</sup> (MASSONE, 1999) e o ritmo cardíaco em sinusal. A volemia dos cães foi estimada em 80 mL.kg<sup>-1</sup> (FLECKNELL, 1993).

Foram anotados dados referentes à temperatura corporal através da monitorização da temperatura esofágica – Tesof com termômetro eletrônico modelo TE-804-S ® (Narcosul Aparelhos Científicos Ltda, Porto Alegre – RS).

Para minimizar a perda calórica dos cães, além da manutenção da temperatura ambiente entre 20 e 25° C, as extremidades e a cabeça do cão foram envolvidas com algodão, ataduras de crepe ou pedaços de plástico. Os líquidos infundidos foram aquecidos a 37° C em estufa elétrica. Após o término da cirurgia do transplante de pulmão, a iluminação com a luz do foco cirúrgico e bolsas de água quente sobre o corpo do animal foram utilizadas na tentativa de restaurar os níveis de temperatura corporal.

Os valores das variáveis monitoradas da ventilometria, volume corrente expirado ( $V_T$ ) e volume minuto expirado ( $V'E$ ) e das pressões das vias aéreas, pressão de pico nas vias aéreas ( $P_{PI}$ ), pressão de platô ( $P_{PLAT}$ ) e pressão média nas vias aéreas ( $P_{média}$ ) foram extraídos das medidas realizadas pelo transdutor de fluxo do ventilador SERVO 900C. A leitura da  $P_{PLAT}$  foi realizada após a obtenção de um de tempo de pausa inspiratória de 5 segundos, realizada manualmente no controle direto no painel do ventilador SERVO 900-C. A espirometria contínua foi realizada através do Monitor Gráfico de Ventilação - Tracer 5®, conectado ao computador Sony. Nos tempos programados para coleta de dados, foram registrados os valores da complacência dinâmica ( $C_{dyn}$ ) e da complacência estática ( $C_{st}$ ) do sistema respiratório.

As variáveis de mecânica respiratória também foram calculadas, para efeitos comparativos, utilizando-se os dados mensurados pelo ventilador SERVO 900 C e usando-se as equações descritas no apêndice (**anexo 1**).

A troca de gases foi avaliada por medidas intermitentes de sangue arterial e de sangue venoso misto, realizadas com o analisador de gases ABL 5 Radiometer ®. A oxigenação foi estudada através das seguintes variáveis: índice de oxigenação ( $PaO_2/FiO_2$ ),  $PvO_2$  e pelas diferenças entre as medidas da  $SaO_2$  e a  $SvO_2$  ( $SaO_2 - SvO_2 = \Delta SO_2$ ). Estabeleceu-se como alvo desejável a manutenção da relação  $PaO_2/FiO_2 > 200$  mmHg. A ventilação foi avaliada pelos níveis de  $PaCO_2$  e  $PvCO_2$ . Os valores considerados adequados da  $PaCO_2$  foram de 45 a 50 mmHg, hipercapnia leve. Para a

avaliação do estado ácido – básico, foram anotados os valores de pH, íon bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) e de excesso de base (BEa) no sangue arterial.

### **Diagnóstico e manejo das alterações respiratórias e hemodinâmicas**

As alterações hemodinâmicas e respiratórias encontradas variaram em razão direta com os eventos cirúrgicos, principalmente durante a realização do transplante e com o aumento da intensidade da lesão de I/R. No decorrer do tempo de avaliação, dos 30 aos 360 min após o transplante foram registradas as principais alterações hemodinâmicas, de ritmo cardíaco e respiratórias. O **Quadro 2** relaciona os parâmetros, limites aceitáveis utilizados para o diagnóstico das alterações hemodinâmicas e respiratórias e condutas terapêuticas adotadas.

Foi considerado o resultado de  $\text{PaO}_2$  e da  $\text{PaCO}_2$  da última gasometria arterial realizada, aos 360 min de avaliação, para categorizar o desempenho na oxigenação e na ventilação de cada cão. O desempenho na oxigenação foi considerado pior quando a  $\text{PaO}_2$  foi inferior a 200 mmHg; médio, se a  $\text{PaO}_2$  estivesse entre 200 e 300 mmHg e melhor, se a  $\text{PaO}_2$  permanecesse maior que 300 mmHg. O desempenho na ventilação foi definido em pior se a  $\text{PaCO}_2$  se mantivesse em valores superiores a 55 mmHg; médio, se a  $\text{PaCO}_2$  ficasse entre 55 e 50 mmHg e o melhor desempenho se a  $\text{PaCO}_2$  fosse menor ou igual a 50 mmHg.

**Quadro 2** – Parâmetros, limites aceitáveis utilizados para o diagnóstico das alterações hemodinâmicas e respiratórias e as condutas adotadas no manejo terapêutico.

ALTERAÇÃO	DIAGNÓSTICO	CONDUTAS
Hipoxemia	PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg SaO <sub>2</sub> < 90%, SvO <sub>2</sub> < 60% ΔSO <sub>2</sub> > 30%	Aspiração do tubo endotraqueal Manobra de recrutamento alveolar. Medidas para aumentar o débito cardíaco. Infusão de líquidos e de inotrópicos.
Hipocarbia	PaCO <sub>2</sub> < 35 mmHg	Não corrigida
Hipercarbia	PaCO <sub>2</sub> > 50 mmHg	Aumento da frequência respiratória em um, com, a cada ciclagem do ventilador, variação máxima de 20 a 30 ciclos. min <sup>-1</sup> . Tolerado hipercapnia de 50 - 80 mmHg.
Hipotensão sistêmica	PAM < 60 mmHg	Administração de líquidos. Redução da infusão de anestésicos Suspensão no uso de vasodilatadores Uso de vasopressores
Hipertensão sistêmica	PAM > 110 mmHg	Aumento da infusão de anestésicos. Restrição hídrica. Uso de β-bloqueador
Hipertensão pulmonar	PAP > 20 mmHg ou > 30% da PAM	Uso de Inotrópicos e/ou de diurético
Hipovolemia	PAP < 10 mmHg Oligúria Grande sangramento > 30% da volemia	Administração de líquidos. Otimização do débito cardíaco
Hipervolemia	PAP > 20 mmHg, poliúria, edema pulmonar	Uso de diurético Otimização do débito cardíaco
Acidose metabólica	pH < 7,2, BEa < 5, HaCO <sub>3</sub> < 15 mEq PaCO <sub>2</sub> normal ou diminuído	Otimização hemodinâmica Correção da hipoxemia Reposição com bicarbonato de sódio 8,4%.
Acidose respiratória	pH < 7,2, DB < 5 HaCO <sub>3</sub> < 15 mEq PaCO <sub>2</sub> > 45 mmHg	Correção da hipercarbia
Alcalose respiratória	pH > 7,5, BEa > 5,0 HaCO <sub>3</sub> normal ou diminuído, PaCO <sub>2</sub> < 35 mmHg	Não corrigida
Alcalose metabólica	pH > 7,5, BEa > 5,0 HaCO <sub>3</sub> > 25, PaCO <sub>2</sub> normal ou aumentado	Administração de líquidos
Oligúria	Diurese abaixo de 0,5 mL.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup>	Aumento da infusão de líquidos. Otimização da hemodinâmica Uso de diurético.
Bradycardia	FC < 60 bpm	Redução da infusão de anestésicos. Uso de anticolinérgico.
Taquicardia	FC > 120 bpm	Aumento da infusão de anestésicos e uso de β bloqueador.
Disritmias supraventriculares ou ventriculares	Diagnóstico pelo ECG	Tratamento de acordo com o tipo de distúrbio de condução e disponibilidade de fármacos

#### **4 - TÉCNICA DE SACRÍFICIO DOS ANIMAIS E OBTENÇÃO DA RELAÇÃO PESO ÚMIDO/PESO SECO DOS ENXERTOS PULMONARES**

No final do período de avaliação (360 minutos), novo fragmento pulmonar foi retirado para análise microscópica do lobo inferior do pulmão transplantado (Amostra D). Em seguida, os animais foram sacrificados com uma dose letal de tiopental sódico ( $65 \text{ mg.kg}^{-1}$ ).

A relação peso úmido/peso seco foi determinada nos pulmões transplantados dos 10 animais que foram submetidos ao estudo, como forma de avaliação indireta do edema pulmonar pós reperfusão.

Após o sacrifício, o pulmão transplantado era extraído, exsangüinado e pesado em balança de precisão para determinação do peso úmido. Em seguida, o pulmão era desidratado em uma estufa a  $80^{\circ}\text{C}$  por 72 horas, e novamente pesado para determinação do peso seco e da relação peso úmido/peso seco.

## 5 - ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA

Foram obtidas amostras de tecido pulmonar do pulmão esquerdo do doador nos seguintes momentos: após a parada cardiocirculatória do doador [amostra A], após o tempo de isquemia normotérmica (amostra B), após a reperfusão [amostra C] e no final da avaliação, após 360 minutos [amostra D]. Estas amostras foram obtidas do lobo inferior esquerdo e imediatamente fixadas em formalina tamponada (tampão fosfato, pH= 12) por 60 horas. Após fixação, as amostras foram seccionadas horizontalmente em fatias de 1cm. O tecido foi emblocado em parafina e efetuados cortes de 5 micra, corados pela técnica de hematoxilina-eosina. A avaliação histopatológica foi realizada por um patologista (JK), cego ao protocolo do experimento e da região da amostra. Cada amostra foi analisada sobre campo de baixo e alto poder e as alterações inflamatórias, intensidade e localização das lesões histopatológicas foram avaliadas usando o escore de HIS baseado em seis parâmetros (FUJINO *et al.*, 2000):

- A - edema intra-alveolar, (edema septal, intersticial, linfangiectasias, exsudado intralveolar);
- B - formação de membrana hialina;
- C - hemorragia alveolar;
- D - Recrutamento de granulócitos para dentro de espaços aéreos, neutrófilos em espaços aéreos; infiltrado inflamatório intersticial; marginação neutrocitária vascular;
- E - colapso alveolar focal ou consolidação;
- F - descamação epitelial/necrose de via aérea ou alvéolo; ruptura de septos.

Cada parâmetro foi avaliado semi quantitativamente quanto à intensidade da lesão usando a seguinte escala: grau 0 = ausente, grau 1 = leve, grau 2 = moderado, grau 3 = acentuado.

## 6 - MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Os dados coletados foram armazenados em planilha eletrônica (Microsoft Excel®). A análise estatística foi realizada por programa estatístico (SPSS – versão 10.0). Para comparação dos grupos entre si, foi utilizado o teste paramétrico “*t de Student*” para amostras independentes e os valores obtidos foram descritos por média e desvio padrão da média.

As medidas hemodinâmicas estudadas, de mecânica respiratória e de troca gasosa, avaliada pela análise de gases arteriais e venosos mistos, foram comparadas entre os grupos VCV e PCV dos 30 aos 360 min após o término do transplante pela análise de variâncias (ANOVA) para medidas repetidas, tendo como o grupo a intervenção, o modo ventilatório e como desfecho as medidas de troca gasosa e de mecânica respiratória, seguidas do teste de comparações múltiplas das diferenças mínimas significativas (LSD). Os resultados foram representados graficamente ou em tabelas por média  $\pm$  desvio padrão da média (DP). Para análise de todos os momentos os resultados foram apresentados por média e erro padrão (EP).

A análise de sobrevida durante a cirurgia foi realizada através de curvas de Kaplan-Meier, comparadas pelo teste de log-rank. Também foi realizada a regressão de Cox para estimativa de risco.

As características histopatológicas foram descritas na forma de freqüências absolutas e relativas e comparadas entre os grupos, a amostra inicial (A) com a amostra final (D), pelo teste exato de Fisher.

Para o cálculo de poder da amostra de 80%, para uma diferença de médias de 30% foi utilizada a variável  $\Delta\text{SO}_2$ . O resultado apontou uma amostra de 5 animais por grupo.

O nível de significância estatística definido foi de  $\alpha = 0,05$ .

## RESULTADOS

## 5. RESULTADOS

### 1 - DADOS DOS ANIMAIS EXCLUÍDOS E INCOMPLETOS

Dos 20 cães receptores que iniciaram o experimento, cinco foram excluídos por não terem sobrevivido ao transplante. Outros cinco animais morreram antes de completar 360 min de observação. Destes, três eram do grupo VCV e morreram aos 150, 210 e 330 min de avaliação pós TX, dois animais pertenciam ao grupo PCV e morreram aos 30 min e aos 270 min de observação. As causas dos óbitos foram, principalmente, sangramento excessivo e/ou instabilidade hemodinâmica progressivamente mais grave. Os dados da gasometria arterial obtidos no pré-transplante e no momento em que ocorreu o óbito estão descritos na **Tabela 1**.

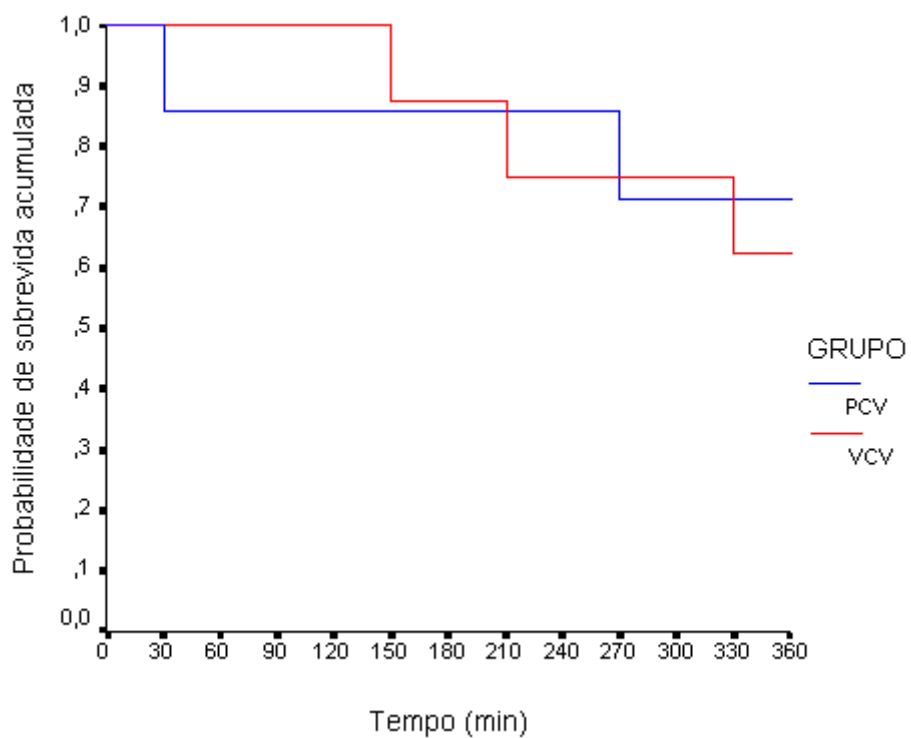
**Tabela 1** – Valores do pH, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> e PaCO<sub>2</sub> do sangue arterial pré-transplante (basal) e no momento do óbito nos animais receptores (final). (média ± desvio padrão).

Cães incompletos (n=5)	pH	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mm Hg)	PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)
basal	7,15 ± 0,1	554,0 ± 103,3	52,40 ± 14,5
final	7,06 ± 0,2	113,2 ± 57,3	44,2 ± 17,9

A incidência de óbito antes do término do período de avaliação foi de 33%. As curvas de Kaplan Meyer mostram probabilidades de sobrevida semelhantes (teste de log-rank;  $p = 0,78$ ). Ao final dos 360 min de avaliação pós-operatória, a probabilidade de sobreviver do VCV é de 0,62 e no grupo PCV é de 0,71. A regressão de Cox univariada confirma a ausência de diferença entre os grupos ( $p=0,78$ ). O risco relativo do grupo VCV em relação ao PCV foi de 1,3 (intervalo de confiança de 95%: 0,2 a 7,7) (**Figura 8**).

No apêndice, o **anexo 2** relaciona os dados das trocas gasosas dos cães doadores e receptores dos casos excluídos e os casos incompletos.





**Figura 8** – Curva de Kaplan Meyer dos grupos VCV e PCV submetidos a transplante pulmonar. Ausência de diferenças na probabilidade de sobrevivência entre os grupos.

( $p = 0,78$ )

## 2 - DADOS DO EXPERIMENTO E VARIÁVEIS MONITORADAS DOS ANIMAIS QUE COMPLETARAM O PERÍODO DE AVALIAÇÃO.

### Dados gerais, homogeneidade da amostra e consumo de fármacos.

Dentre os animais sobreviventes ( $n = 10$ ) que completaram o período de avaliação, o tempo total do experimento foi semelhante entre os grupos ( $758,0 \pm 30,9$  min no grupo VCV;  $763,0 \pm 65,0$  min no grupo PCV;  $p = 0,88$ ). O tempo de isquemia total foi semelhante nos dois grupos ( $330 \pm 30,8$  min no grupo VCV;  $355 \pm 25,7$  min no grupo PCV;  $p=0,20$ ). Não houve diferença significativa quanto ao tempo para confecção das anastomoses ( $58,0 \pm 13,0$  min no grupo VCV;  $67,0 \pm 4,5$  min no grupo PCV;  $p=0,20$ ).

As médias do peso corporal dos cães doadores foram similares entre os grupos estudados ( $17,9 \pm 2,4$  kg no grupo VCV;  $17,9 \pm 2,6$  kg no grupo PCV). No apêndice, o **anexo 3** contém os dados da gasometria arterial inicial dos cães doadores. O mesmo ocorreu com o peso dos animais receptores ( $18,6 \pm 2,7$  kg no grupo VCV;  $19,6 \pm 6,3$  no grupo PCV;  $p=0,76$ ). Não houve diferenças significativas no volume total de soluções hidro-eletrolíticas administradas e da diurese. Calcularam-se os valores por quilograma de peso para ambos os parâmetros e a semelhança de comportamento se manteve (**Tabela 2**). O consumo total dos fármacos anestésicos manteve-se similar, tanto na dose total administrada como nos cálculos de consumo por quilograma de peso, na unidade de tempo (**Tabela 3**). A reposição com bicarbonato de sódio, para tratamento de acidose metabólica detectada no decorrer do experimento, revelou um consumo semelhante em ambos os grupos ( $45,0 \pm 15,0$  mEq.L<sup>-1</sup> no grupo VCV;  $66,0 \pm 19,5$  mEq.L<sup>-1</sup> no grupo PCV;  $p=0,09$ ), com tendência a ser algo maior no grupo PCV. O **anexo 4A**, no apêndice, relaciona os dados gerais do experimento, peso dos doadores e receptores, consumo de fármacos, líquidos e diurese.

Os grupos foram homogêneos com relação aos valores das variáveis monitoradas pré - transplante (basal) e pós - transplante como descrito no apêndice, **anexo 4B**.

**Tabela 2** – Volumes da reposição hidro-eletrolítica e da diurese, resultados em média  $\pm$  DP, valores de *p*.

<b>Parâmetros</b>	<b>Grupo VCV</b>	<b>Grupo PCV</b>	<b><i>p</i></b>
Diurese			<i>0,19</i>
Total (mL)	980,0 $\pm$ 535,7	600,0 $\pm$ 271,6	
Diurese – mL.kg <sup>-1</sup>	5,6 $\pm$ 2,8	3,5 $\pm$ 2,0	<i>0,21</i>
Soluções hidro-eletrolíticas			
Total (mL)	3460,0 $\pm$ 939,7	3900,0 $\pm$ 1330,9	<i>0,56</i>
Soluções hidro-eletrolíticas mL.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup>	20,4 $\pm$ 7,8	20,3 $\pm$ 2,9	<i>0,98</i>

**Análise por teste *t* Student .**

**Tabela 3** – Consumo de fármacos anestésicos durante o período de avaliação (360 min), resultados em média  $\pm$  DP, valores de *p*.

<b>Fármacos</b>	<b>Grupo VCV</b>	<b>Grupo PCV</b>	<b><i>p</i></b>
Tiopental			<i>0,37</i>
Consumo total (mg)	309,0 $\pm$ 64,2	371,0 $\pm$ 130,0	
Tiopental mg.kg <sup>-1</sup>	16,6 $\pm$ 2,4	18,8 $\pm$ 2,0	<i>0,15</i>
Midazolam			
Consumo total (mg)	54,6 $\pm$ 8,7	54,4 $\pm$ 15,7	<i>0,98</i>
Midazolam – mg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	0,005 $\pm$ 0,0	0,005 $\pm$ 0,0	<i>0,26</i>
Fentanil			
consumo total (μg)	1860 $\pm$ 263,2	2200 $\pm$ 647,1	<i>0,31</i>
Fentanil - μg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	0,2 $\pm$ 0,0	0,2 $\pm$ 0,0	<i>0,90</i>
Pancurônio			
Consumo total (mg)	8,8 $\pm$ 1,1	9,6 $\pm$ 2,3	<i>0,51</i>
Pancurônio mg.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup>	0,1 $\pm$ 0,0	0,1 $\pm$ 0,0	<i>0,95</i>

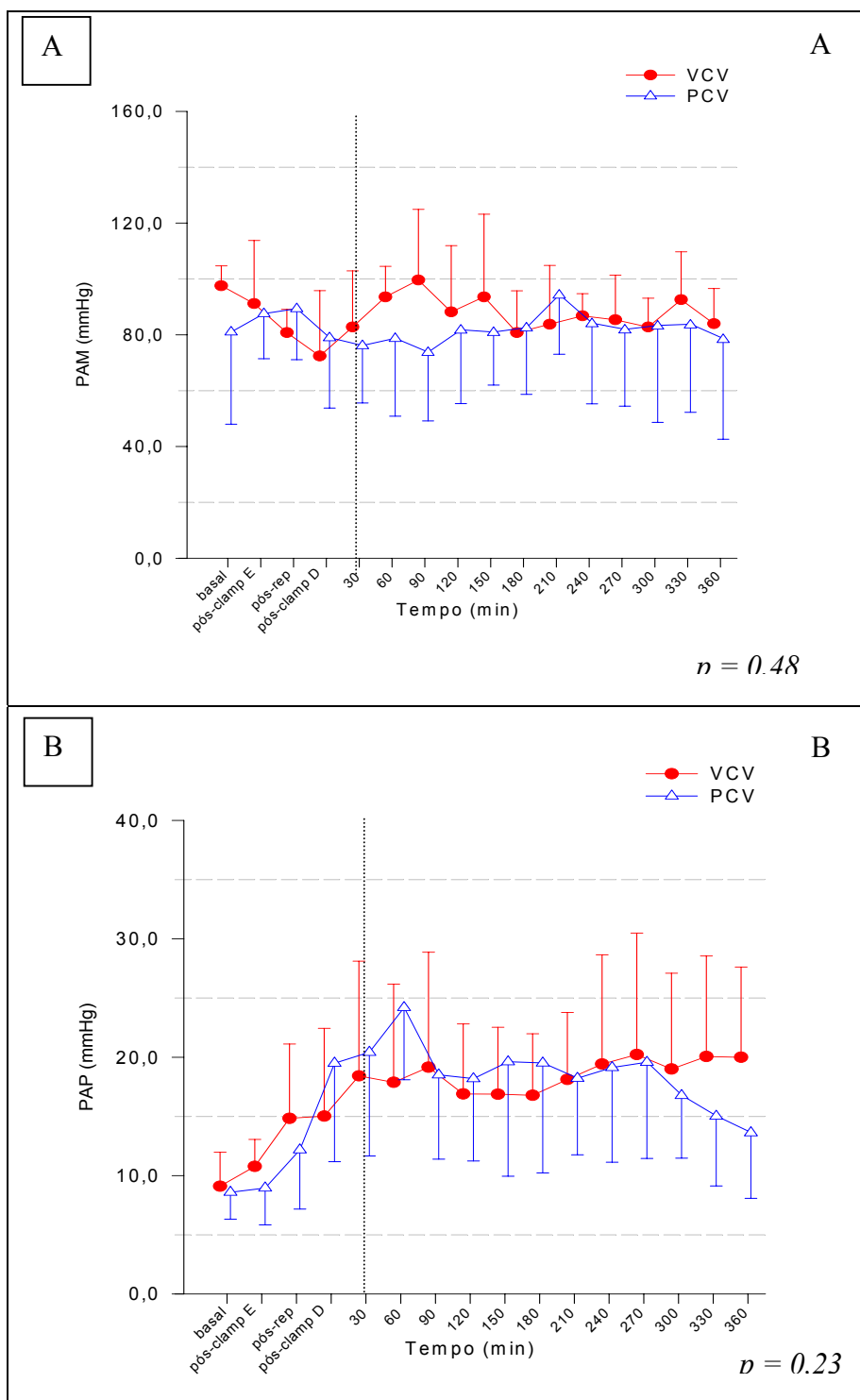
**Análise por teste *t* Student .**

### Variáveis hemodinâmicas e temperatura esofágica

As medidas da pressão arterial média (PAM) obtidas não revelaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ( $p = 0,48$ ). As medidas da pressão média de artéria pulmonar (PAP) foram similares ( $p = 0,23$ ), sem diferenças significativas na variável tempo e entre os grupos (**Figura 9 A e B**). Os valores da frequência cardíaca (FC) entre os grupos não foram diferentes ao longo do experimento ( $p = 0,34$ ); no grupo VCV a média de todos os tempos foi de  $126,9 \text{ bat. min}^{-1}$  e no grupo PCV de  $127,7 \text{ bat. min}^{-1}$  (erro padrão de 7,8).

A temperatura esofágica (Tesof) sofreu queda após o término do transplante pulmonar. Não foi encontrada diferença entre os grupos  $p=0,68$ , a média de todos os momentos foi de  $33,4 \text{ °C}$  no grupo VCV e de  $33,5 \text{ °C}$  no grupo PCV, com erro padrão de  $0,5 \text{ °C}$ . As manobras de aquecimento resultaram em discreto aumento da Tesof, sem diferença no decorrer do tempo ( $p=0,26$ ).

O **anexo 5** do apêndice contém as tabelas e a análise estatística dos dados hemodinâmicos e da temperatura esofágica.



**Figura 9** – Medidas de pressão arterial média (A) (PAM - mmHg) e da pressão média da artéria pulmonar (B) (PAP - mmHg), nos grupos VCV e PCV entre 30 a 360 min do pós-operatório do transplante pulmonar (média  $\pm$  DP).

## Variáveis de Mecânica Respiratória

A ventilometria obtida em ambos os grupos não revelou diferença estatisticamente significativa nos valores do volume corrente expirado  $V_T$ ; no grupo VCV, a média de todos os momentos foi de 287,2 mL e no grupo PCV, de 288,8 mL (erro padrão de 22,4 mL). Não foram observadas diferenças significativas na variável tempo do  $V_T$  ( $p=0,49$ ). Houve tendência para valores superiores de frequência respiratória (fR), no grupo VCV ( $p=0,09$ ), o que demonstrou a maior necessidade de ajustes de fR para manter a  $PaCO_2$  em níveis adequados. A fR aumentou com o tempo, sendo maior nos momentos finais do experimento ( $p=0,01$ ). A média de todos os momentos foi 22,6 ciclos.min<sup>-1</sup> e de 21,6 ciclos.min<sup>-1</sup> para o grupo VCV e PCV, respectivamente, com erro padrão de 0,9 ciclos.min<sup>-1</sup>. **(Figura 10 A e B).**

O volume minuto expirado (V'E) não foi diferente entre os grupos ( $p=0,13$ ), com tendência a atingir maiores valores com a progressão do tempo ( $p=0,06$ ). Os valores de V'E foram semelhantes na média de todos os momentos, sendo de 6,4 L.min<sup>-1</sup> no grupo VCV; e de 6,3 L.min<sup>-1</sup> no grupo PCV, erro padrão de 0,6 L.min<sup>-1</sup>. Os fluxos inspiratórios médios foram calculados e também não diferiram entre os grupos **(Figura 11 A e B)**.

Os valores da pressão inspiratória máxima (PPI) e os da pressão inspiratória de platô ( $P_{PLAT}$ ) não diferiram entre os grupos. As médias de todos os tempos para as medidas de PPI foram de 27,0 cmH<sub>2</sub>O no grupo VCV e de 26,5 cmH<sub>2</sub>O no grupo PCV (erro padrão de 2,2 cmH<sub>2</sub>O). As medidas de  $P_{PLAT}$  foram de 19,4 cmH<sub>2</sub>O e 19,3 cmH<sub>2</sub>O respectivamente para o grupo VCV e PCV, com erro padrão de 1,5 cmH<sub>2</sub>O **(Figura 12 A e B)**. A pressão média de vias aéreas (Pmédia) mostrou valores similares entre ambos os grupos ( $p=0,63$ ), com as médias de todos os momentos de 13,2 cmH<sub>2</sub>O no grupo VCV e de 15,0 cmH<sub>2</sub>O no grupo PCV, com erro padrão de 1,2 cmH<sub>2</sub>O **(Figura 13)**.

O **anexo 6** contém as tabelas e a análise estatística da ventilometria e pressões de vias aéreas.

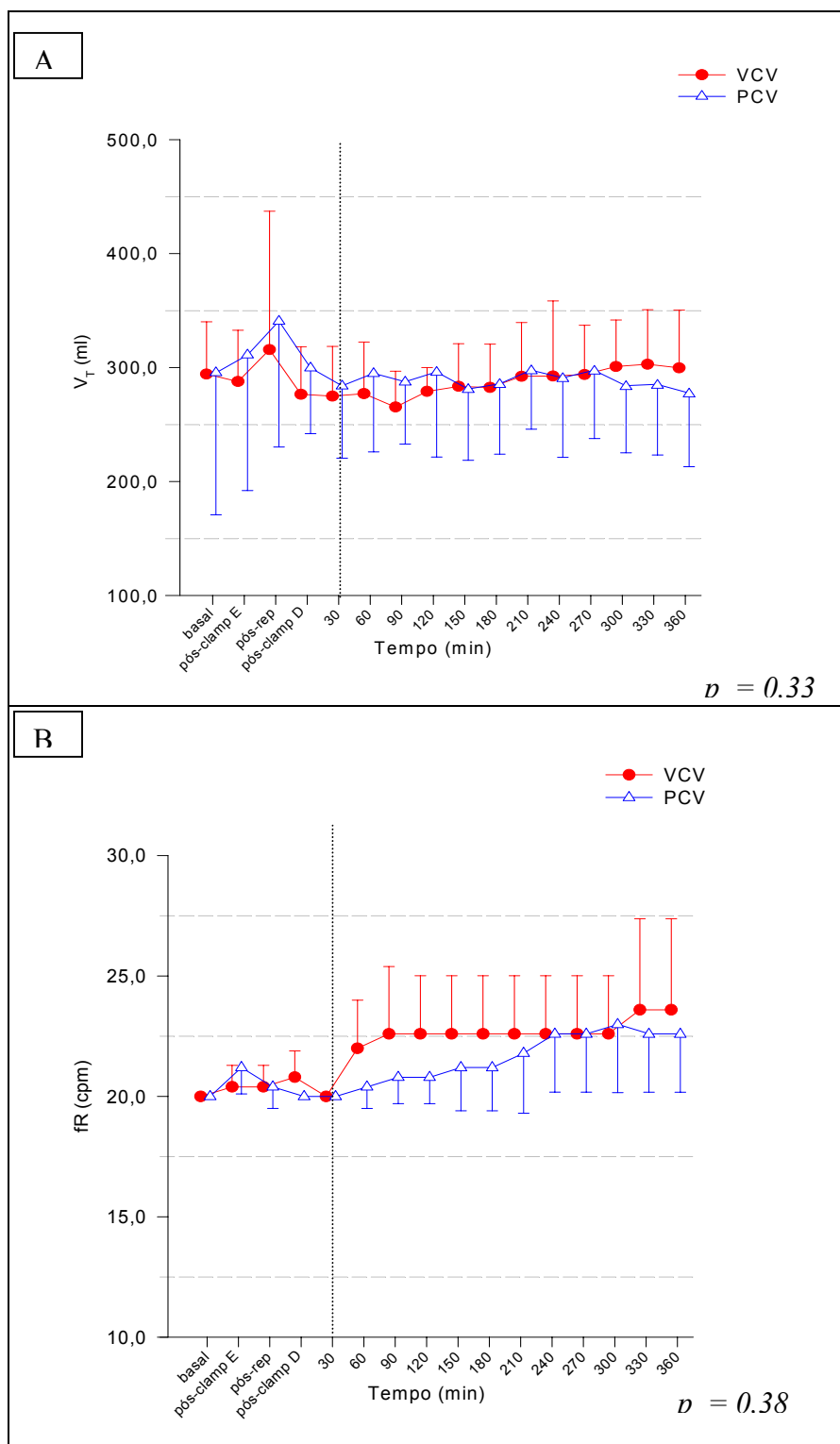
As medidas de complacência dinâmica (C<sub>dyn</sub>-ml.cm<sup>-1</sup>H<sub>2</sub>O) e complacência estática (C<sub>st</sub>-ml.cm<sup>-1</sup>H<sub>2</sub>O) obtidas em ambos os grupos não revelaram diferenças estatisticamente significativas **(Figura 14 A e B)**.

Ao se correlacionar as medidas de complacência obtidas do Monitor Tracer® com aquelas calculadas com os dados obtidos do ventilador Servo 900 C, os resultados foram fortemente correlacionados. O coeficiente de correlação intra classe para as medidas de

complacência dinâmica foi de 0,98 (intervalo de confiança de 95% - 0,95-0,99) e para a complacência estática de 0,98 (intervalo de confiança de 95% - 0,96-0,99)

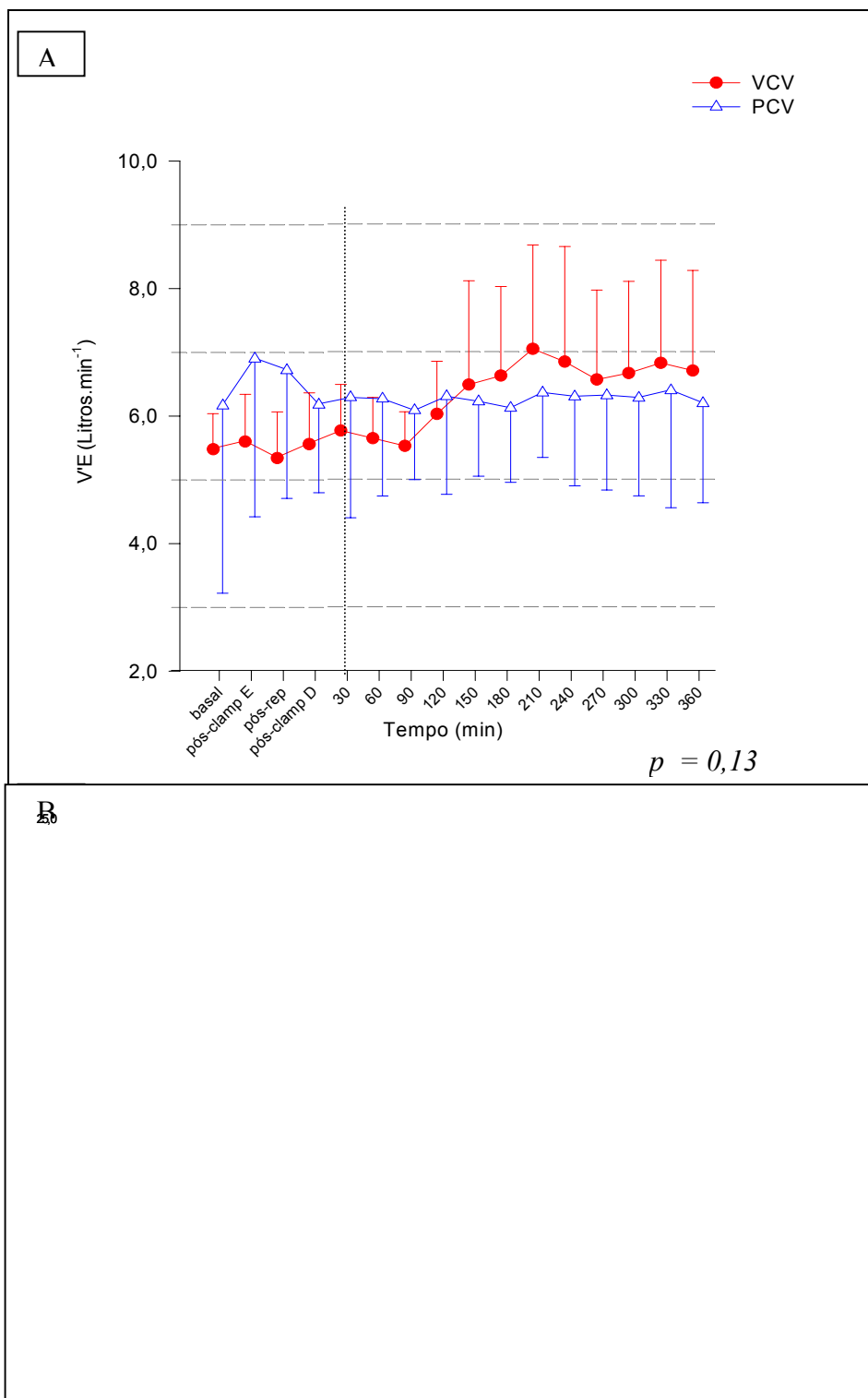
O registro gráfico das curvas de pressão, fluxo e volume versus tempo; curva pressão x volume (curva da complacência) e curva fluxo x volume, obtidas do Monitor Gráfico de Ventilação - Tracer 5 ® (Intermed –São Paulo, Brasil) foram armazenadas em computador pessoal (**Figura 15**).

O **anexo 7 A e B** contém as tabelas e análise estatística da mecânica respiratória, medidas pelo monitor Tracer ® e medidas calculadas com os dados obtidos do ventilador Servo 900-C ®, respectivamente.

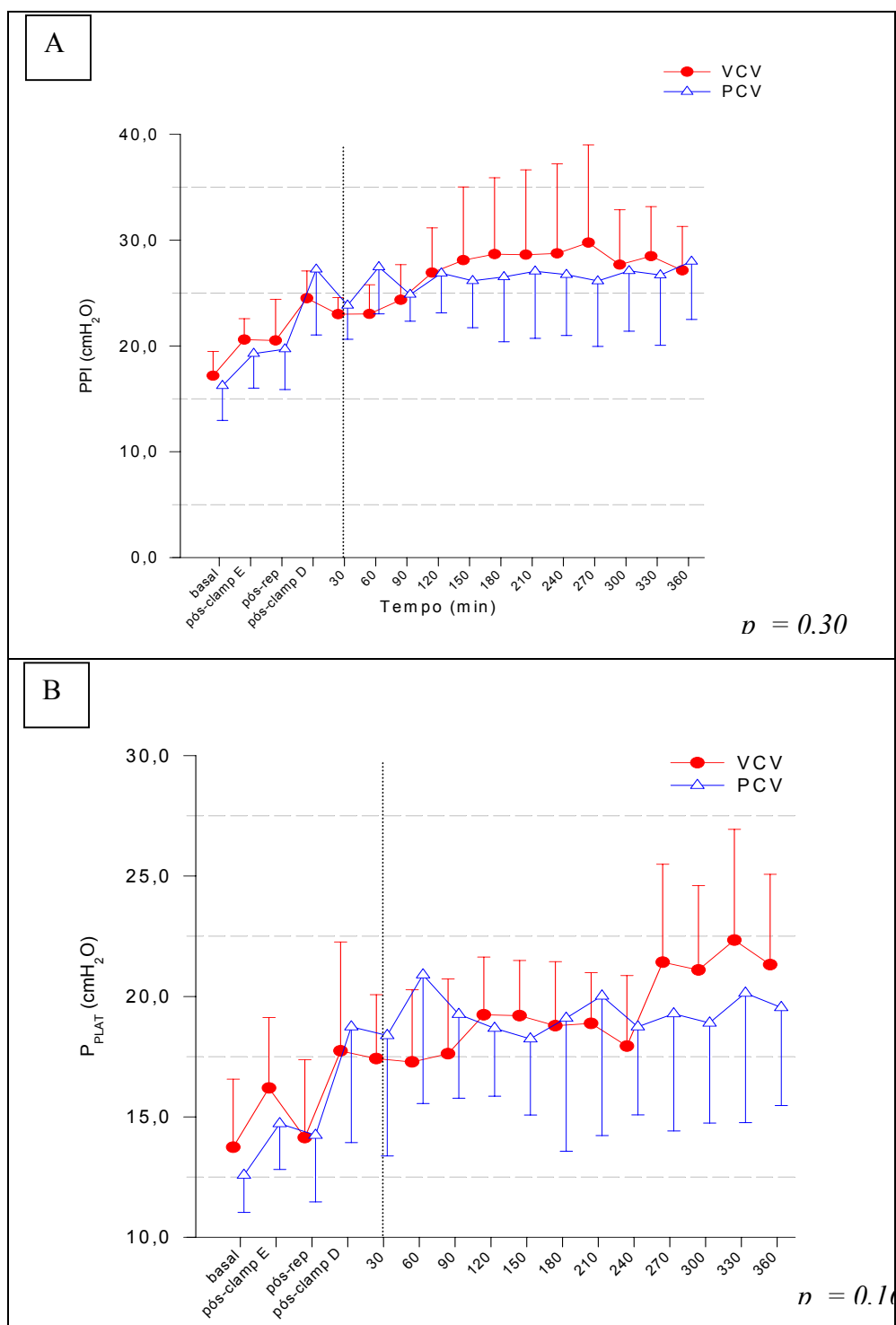


**Figura 10** – Medidas de volume corrente (A) ( $V_T$ - ml) e de frequência respiratória (B) ( $fR$ -  $\text{ciclos}\cdot\text{min}^{-1}$ ), nos grupos VCV e PCV entre 30 a 360 min do pós-operatório do transplante pulmonar (média  $\pm$  DP).

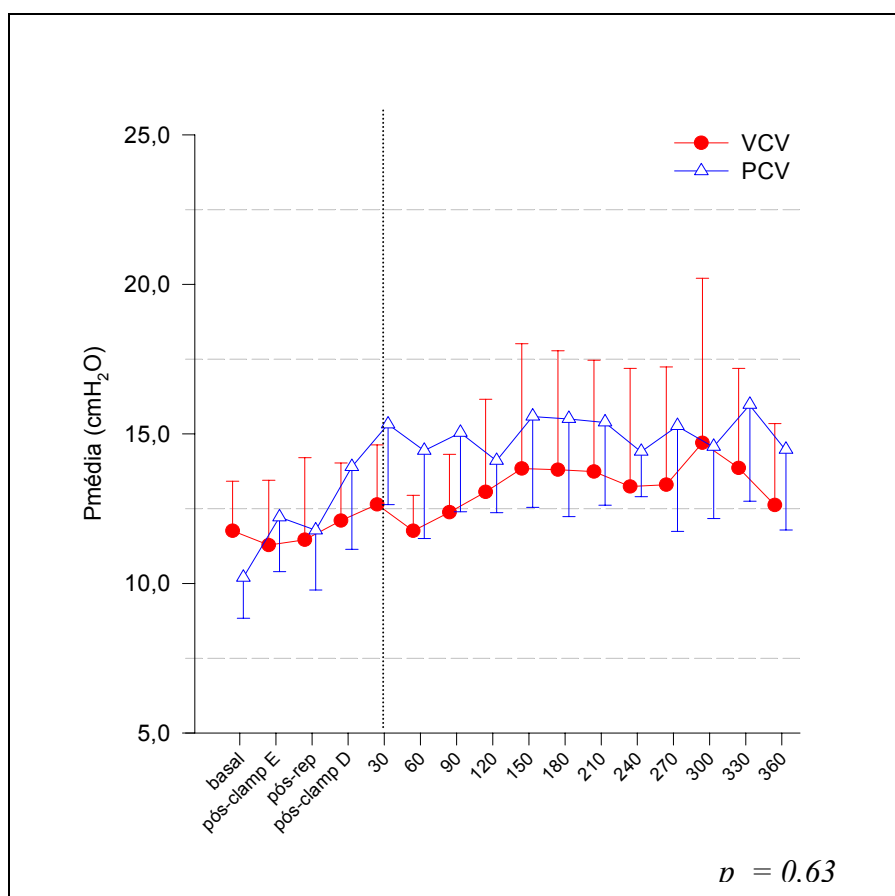




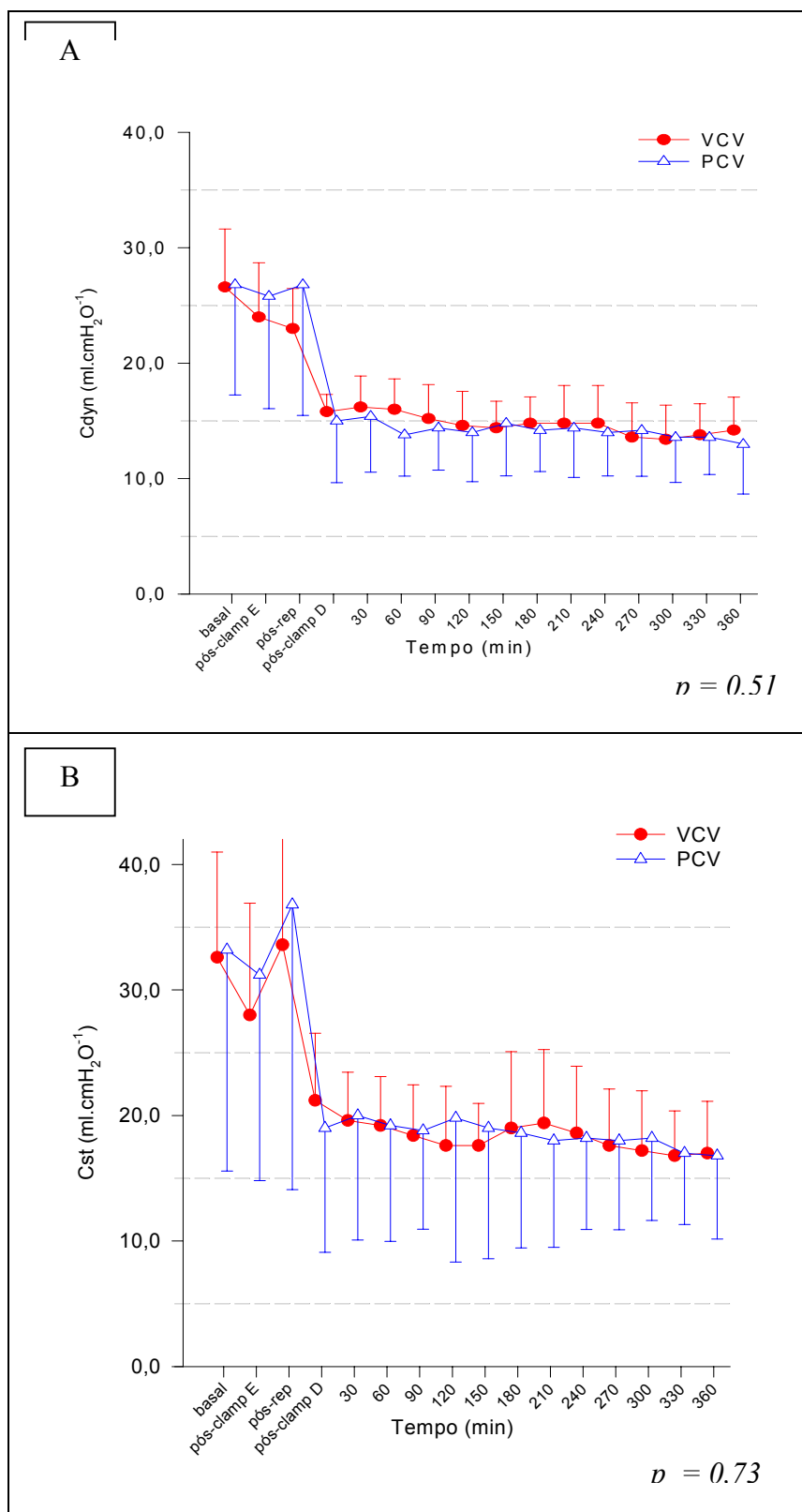
**Figura 11** – Medidas do volume minuto (A) (V'E- L. min<sup>-1</sup>) (A) e dos fluxos inspiratórios médios (B) (L.min<sup>-1</sup>), nos grupos VCV e PCV entre 30 a 360 min do pós-operatório do transplante pulmonar (média ± DP).



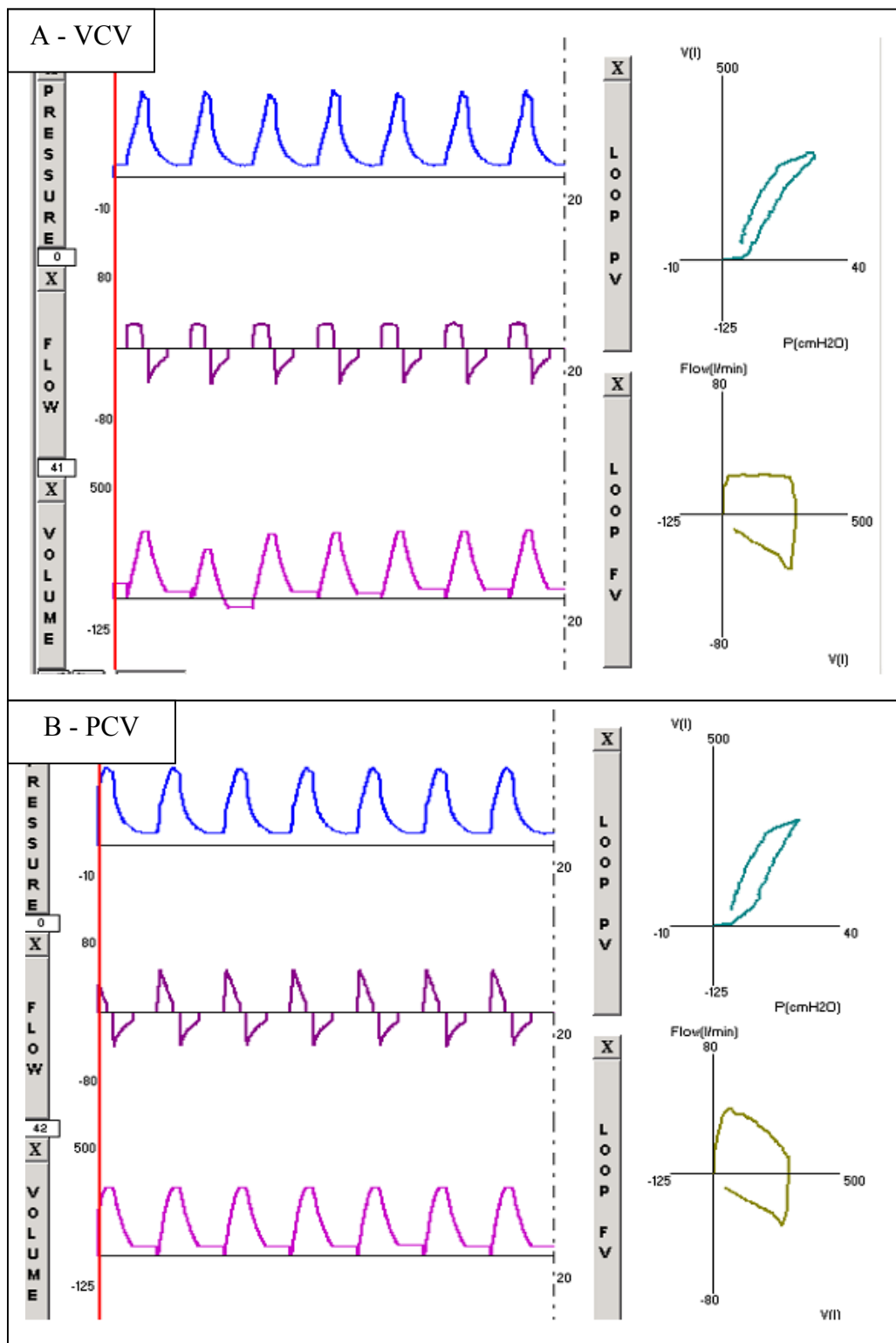
**Figura 12** – Medidas de pressão inspiratória máxima (A) (PPI - cmH<sub>2</sub>O) e pressão de platô (B) (P<sub>PLAT</sub> - cmH<sub>2</sub>O), nos grupos VCV e PCV entre 30 a 360 min do pós-operatório do transplante pulmonar (média ± DP).



**Figura 13** – Medidas de pressão média de via aérea (Pmédia - cm H<sub>2</sub>O), nos grupos VCV e PCV entre 30 a 360 min do pós-operatório do transplante pulmonar (média ± DP).



**Figura 14** – Medidas de complacência dinâmica (A) (Cdyn- mL.cm<sup>-1</sup>H<sub>2</sub>O) e complacência estática (B) (Cst- mL.cm<sup>-1</sup>H<sub>2</sub>O), nos grupos VCV e PCV entre 30 a 360 min do pós-operatório do transplante pulmonar (média ± DP).



**Figura 15** – Registro gráfico das curvas de pressão, fluxo e volume versus tempo; curva pressão x volume (curva da complacência) e curva fluxo x volume, obtidas do Monitor Gráfico de Ventilação - Tracer 5 ® (Intermed –São Paulo, Brasil).

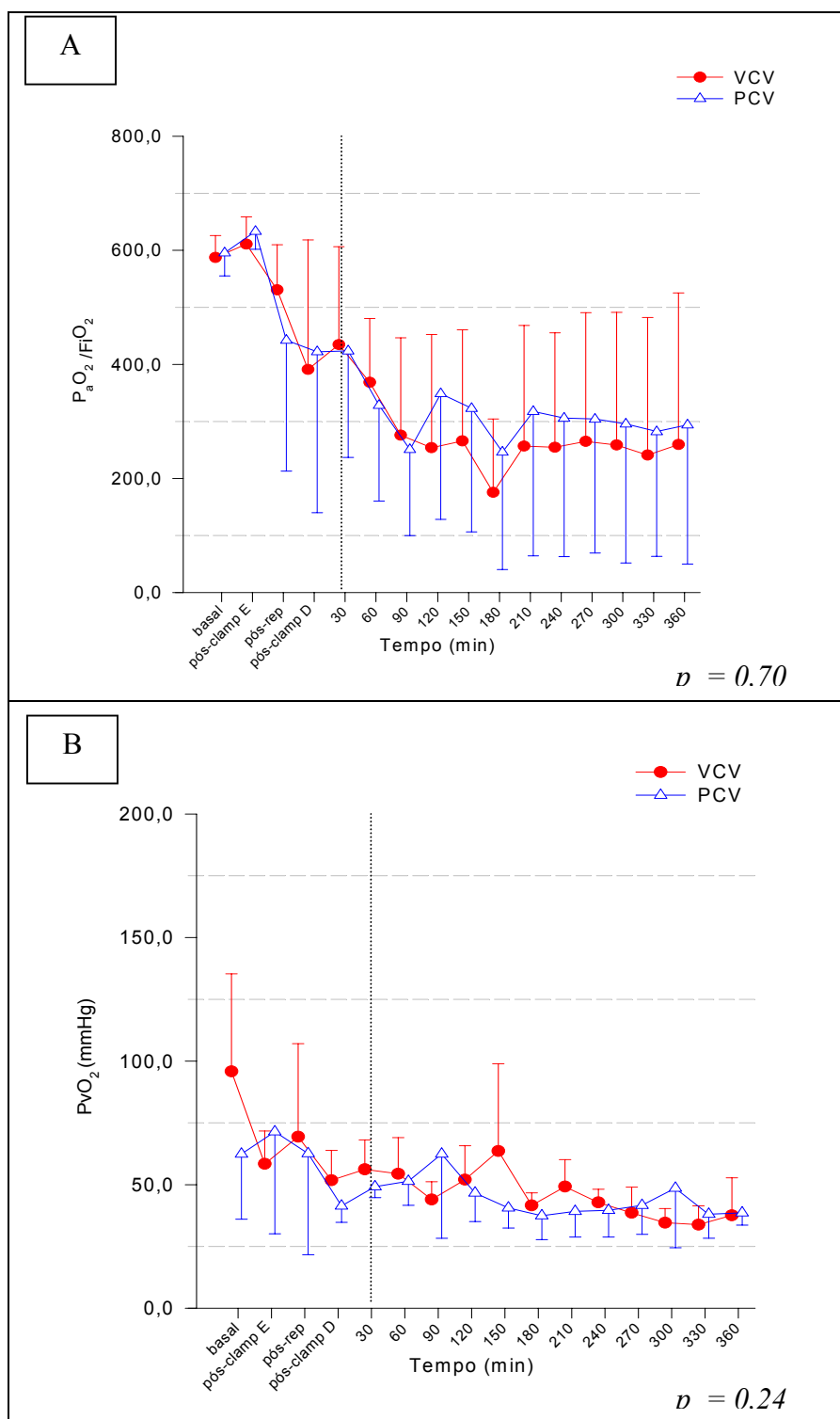
**Análise dos gases sanguíneos arteriais e venosos mistos: variáveis da oxigenação, ventilação e estado ácido básico.**

Todas as variáveis de troca gasosa foram avaliadas pelas gasometrias arterial e venosa mista. A PaO<sub>2</sub> no grupo VCV foi semelhante à do grupo PCV, 275,8 mmHg e 310,1 mmHg, respectivamente na média de todos os momentos, com erro padrão de 82,9 mmHg (**Figura 16 A e B**). Houve tendência a uma diminuição progressiva das pressões parciais em ambos os grupos na variável tempo da PaO<sub>2</sub> ( $p=0,09$ ), até o final do período de avaliação (360 minutos). Os valores de PvaO<sub>2</sub> foram similares em ambos os grupos. Houve uma tendência a uma redução progressiva das PvO<sub>2</sub> na variável tempo ( $p=0,11$ ).

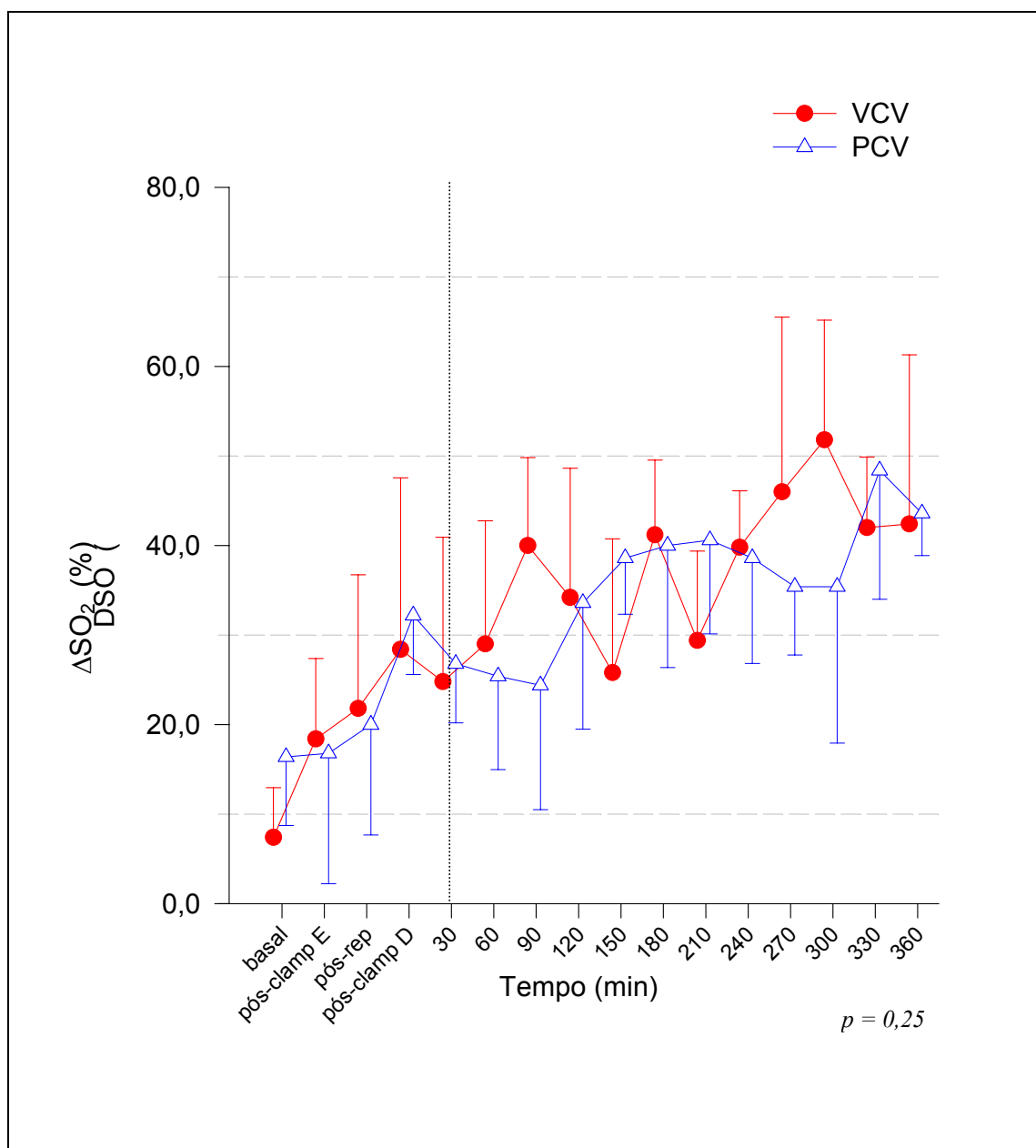
A diferença entre a saturação arterial de O<sub>2</sub> e a saturação venosa mista de O<sub>2</sub> ( $\Delta$ SO<sub>2</sub>) foi semelhante nos dois grupos (**Figura 17**). Foram observadas diferenças significativas na variável tempo da  $\Delta$ SO<sub>2</sub> ( $p=0,04$ ), com um aumento progressivo das medidas até o final do período de avaliação.

Não foram observadas diferenças significativas na PaCO<sub>2</sub> entre os grupos; o mesmo comportamento se repetiu com relação à PvCO<sub>2</sub> (**Figura 18 A e B**). A média e erro padrão da PaCO<sub>2</sub> de ambos os grupos foram: grupo VCV de 52,0 mmHg; grupo PCV=44,6 mmHg, erro padrão de 4,7 mmHg. Não houve diferenças significativas na variável tempo da PaCO<sub>2</sub> ( $p=0,52$ ). Notou-se um aumento progressivo e mantido da PaCO<sub>2</sub> com o decorrer do tempo do experimento.

O pH do sangue arterial (pHa), o pH do sangue venoso misto, as concentrações de bicarbonato no sangue arterial (HaCO<sub>3</sub>) e no sangue venoso misto (HvCO<sub>3</sub>), o excesso de bases no sangue arterial (BEa) e no sangue venoso misto (BEv) não foram significativamente diferentes nos animais de ambos os grupos. O **anexo 8 A,B e C** contém as tabelas e a análise estatística das variáveis da troca gasosa e do estado ácido – básico.

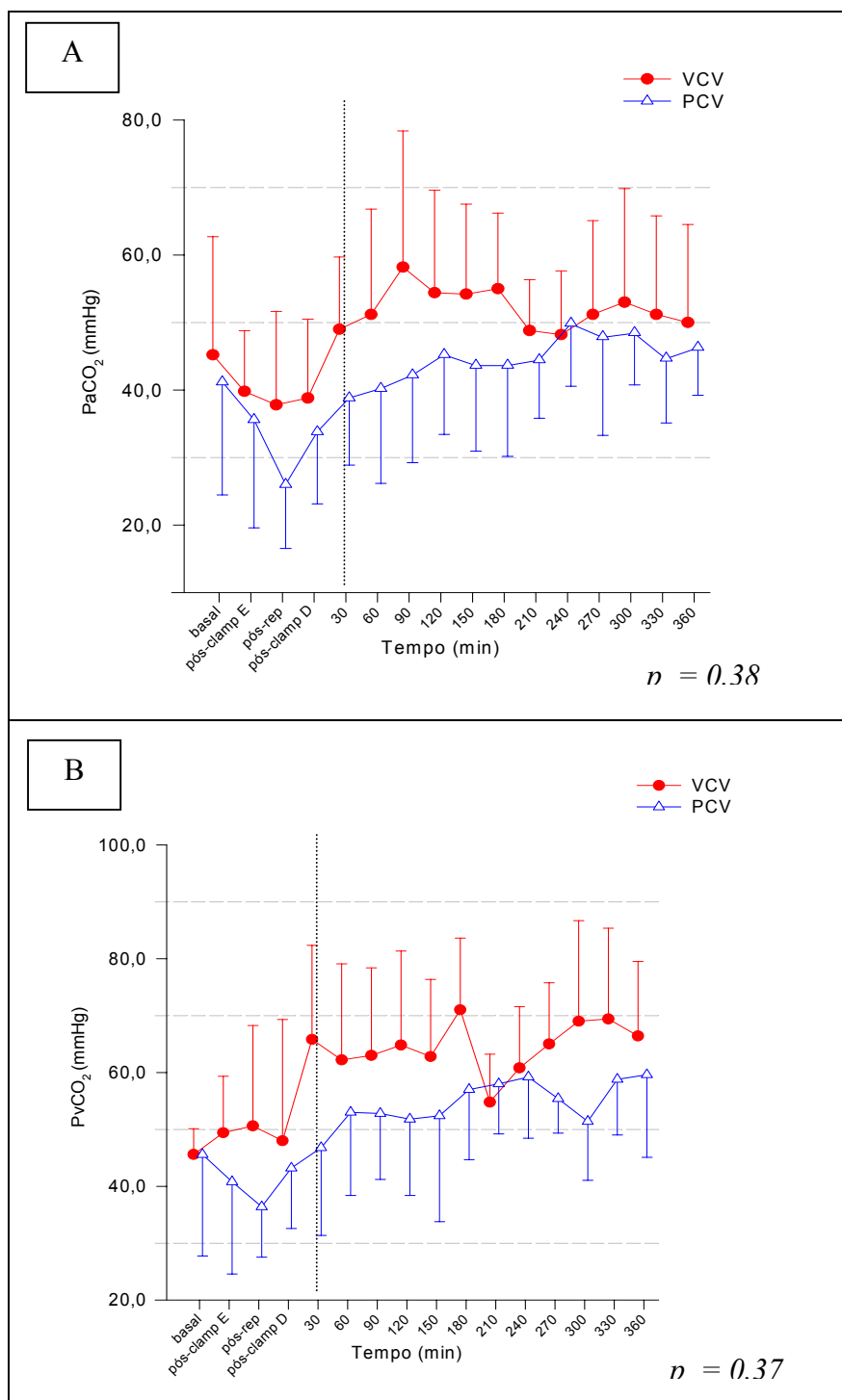


**Figura 16** – Medidas das pressões parciais de oxigênio no sangue arterial (A) ( $P_{aO_2}$  - mmHg) e no sangue venoso misto (B) ( $PvO_2$  - mmHg), nos grupos VCV e PCV entre 30 a 360 min do pós-operatório do transplante pulmonar (média  $\pm$  DP).



**Figura 17** – Diferenças entre saturação arterial (A) e saturação venosa mista (B) ( $\Delta SO_2$  - %), nos grupos VCV e PCV entre 30 a 360 min do pós-operatório do transplante pulmonar (média  $\pm$  DP).





**Figura 18** – Medidas das pressões parciais de dióxido de carbono no sangue arterial (A) (PaCO<sub>2</sub>- mmHg) e no sangue venoso misto (B) (PvCO<sub>2</sub>- mmHg), nos grupos VCV e PCV entre 30 a 360 min do pós-operatório do transplante pulmonar (média ± DP).

### Principais alterações hemodinâmicas e respiratórias, PaO<sub>2</sub> e PaCO<sub>2</sub> ao final do experimento

Todos os cães sofreram importantes alterações hemodinâmicas, de ritmo cardíaco e nas trocas gasosas. Três animais do grupo VCV chegaram ao final do experimento com PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inferior a 200 mmHg, enquanto no grupo PCV dois animais tiveram o mesmo desfecho. Com relação à ventilação, dois cães no grupo VCV e um cão no grupo PCV, apresentaram PaCO<sub>2</sub> maior que 55 mmHg ao final do experimento. A **Tabela 4** demonstra as principais alterações hemodinâmicas e respiratórias, além do desempenho ao final do experimento na oxigenação e ventilação para cada cão que participou do estudo.

**Tabela 4-** Principais alterações hemodinâmicas, respiratórias e desempenho na oxigenação e ventilação ao final do experimento. Resultados descritos para cada animal; no grupo VCV (VCV1 a VCV5), para o grupo PCV (PCV1 a PCV5).

	Principais alterações hemodinâmicas e respiratórias.	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	Desempenho final na Oxigenação	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	Desempenho final na Ventilação
<b>VCV1</b>	<b>1-3-6-7-8-9</b>	65	Pior	71	Pior
<b>VCV2</b>	<b>1-5-7-8-9-0</b>	56	Pior	56	Pior
<b>VCV3</b>	<b>1-2-3-4-8</b>	442	Melhor	45	Melhor
<b>VCV4</b>	<b>4-5-6-7-8-9-0</b>	96	Pior	46	Melhor
<b>VCV5</b>	<b>1-3-5-8</b>	638	Melhor	32	Melhor
<b>PCV1</b>	<b>1-8</b>	489	Melhor	45	Melhor
<b>PCV2</b>	<b>1-3-4-6-8</b>	606	Melhor	37	Melhor
<b>PCV3</b>	<b>1-3-4-5-8-0</b>	229	Médio	57	Pior
<b>PCV4</b>	<b>1-4-5-6-7-8-9-0</b>	50	Pior	46	Melhor
<b>PCV5</b>	<b>1-6-7-8-9</b>	97	Pior	46	Melhor

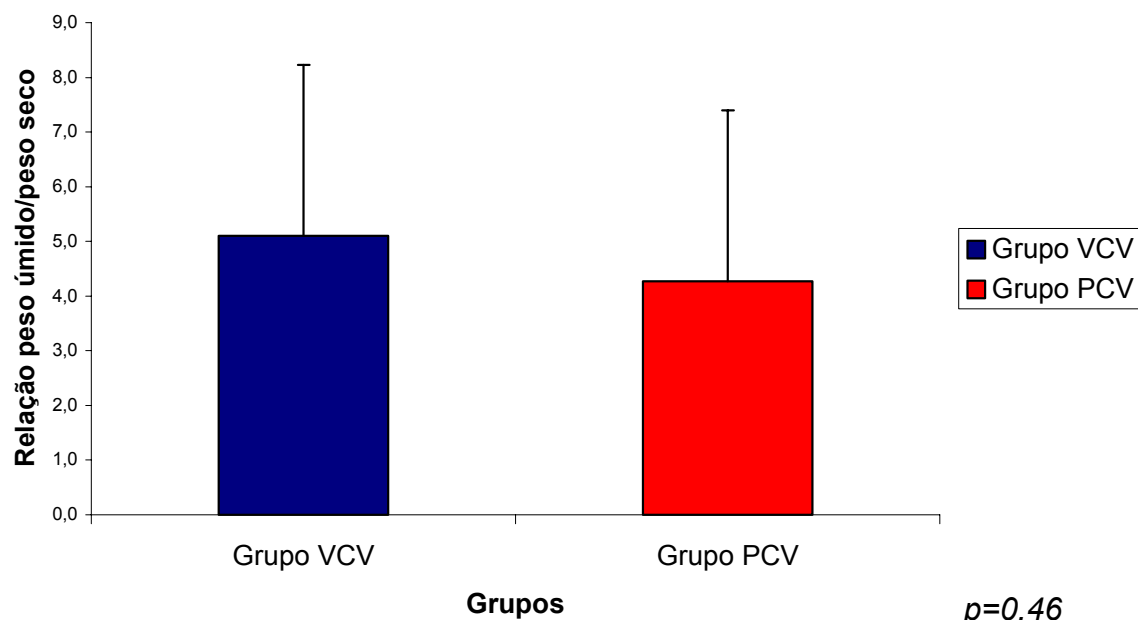
Códigos utilizados para identifica as principais Alterações Hemodinâmicas e Respiratórias: 1-Hipotensão, 2- Hipertensão, 3 – Hipertensão Pulmonar Grave, 4 – Arritmias, 5 - Bradicardia, 6 – Taquicardia, 7 - Hipovolemia = Sangramento Intenso, 8 - Acidose Metabólica, 9 – Hipoxemia, 0 – Hiper carbida.

Desempenho na Oxigenação:  
 Pior – PaO<sub>2</sub> < 200 mmHg;  
 Médio - PaO<sub>2</sub> entre 200 e 300 mmHg,  
 Melhor – PaO<sub>2</sub> > 300 mmHg.

Desempenho na Ventilação:  
 Pior – PaCO<sub>2</sub> > 55 mmHg,  
 Médio - PaCO<sub>2</sub> entre 55 e 50 mmHg,  
 Melhor - PaCO<sub>2</sub> < 50 mmHg

### 3 - RELAÇÃO PESO ÚMIDO/PESO SECO DO ENXERTO

Não houve diferença significativa na relação peso úmido/peso seco entre os grupos respectivamente (**Figura 19**), indicando que não houve diferença de acúmulo de água intrapulmonar (edema) nestes pulmões.



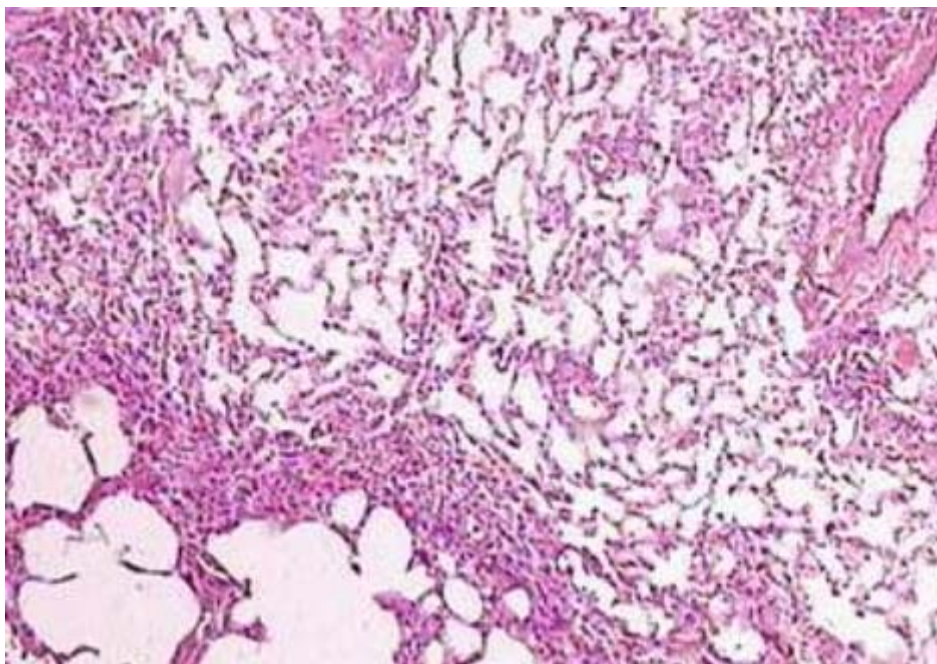
**Figura 19** – Relação entre o peso úmido/peso seco dos enxertos pulmonares após 6 horas da reperfusão. Não houve diferença entre os grupos com relação ao acúmulo de água intrapulmonar.

#### 4 – ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA

Um cão pertencente ao grupo VCV teve as biópsias pulmonares extraviadas e, portanto, não foi possível realizar-se a análise histológica (VCV5). As múltiplas secções dos pulmões revelaram dano alveolar difuso após o término do experimento. A confirmação da existência do padrão de lesão aguda pulmonar foi feita pela presença de edema alveolar (**Figura 20**), áreas de colapsos (**Figura 21**) e hemorragia. A presença de neutrófilos nos espaços alveolares e no interstício, e a marginação neutrocitária demonstram a migração dos neutrófilos na fase inicial da lesão de isquemia de reperfusão (**Figura 22 A e B**). Os septos alveolares se mostravam com rupturas, em dois casos do grupo VCV e um no grupo PCV. Nenhum sinal de membrana hialina foi identificado, parâmetro excluído da tabela das frequências relativas (**Tabela 5**). Em um dos cães foi encontrada área de necrose. Um achado adicional foi a presença de tromboembolismo em dois animais do grupo VCV. Não foi encontrada nenhuma diferença estatística entre os grupos para qualquer das alterações encontradas. O **Quadro 3** contém os resultados da análise histopatológica de cada animal estudado.

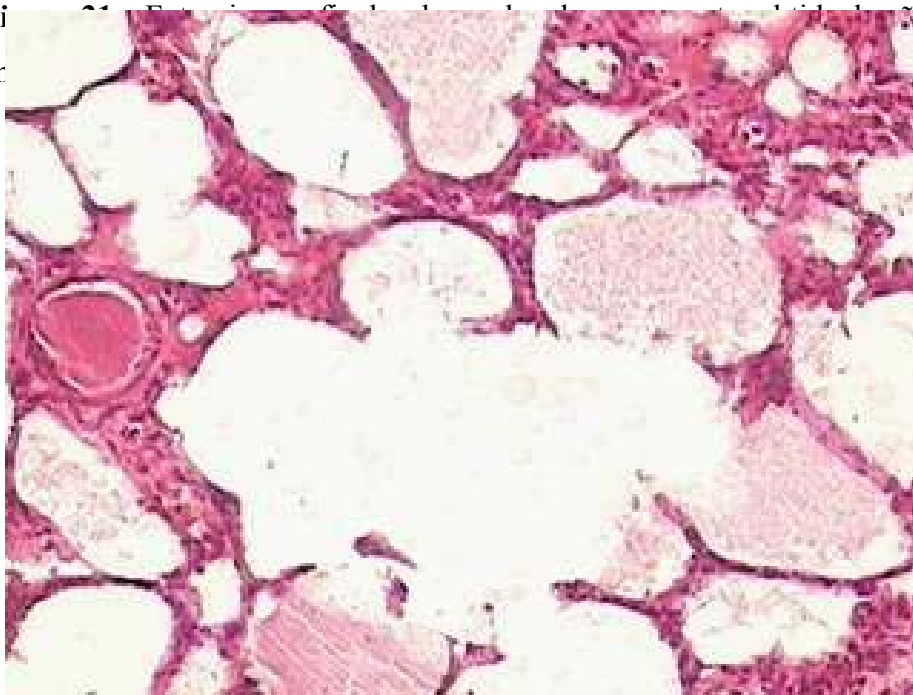
**Tabela 5-** Frequência relativa dos parâmetros histopatológicos encontrados em cada grupo: grupo VCV (n=4) e Grupo de PCV (n=5) nos três fragmentos pulmonares examinados: basal (Amostra A), pós-isquemia (Amostra B), pós-reperfusão (Amostra C) e ao término do período de avaliação aos 360 min (Amostra D)

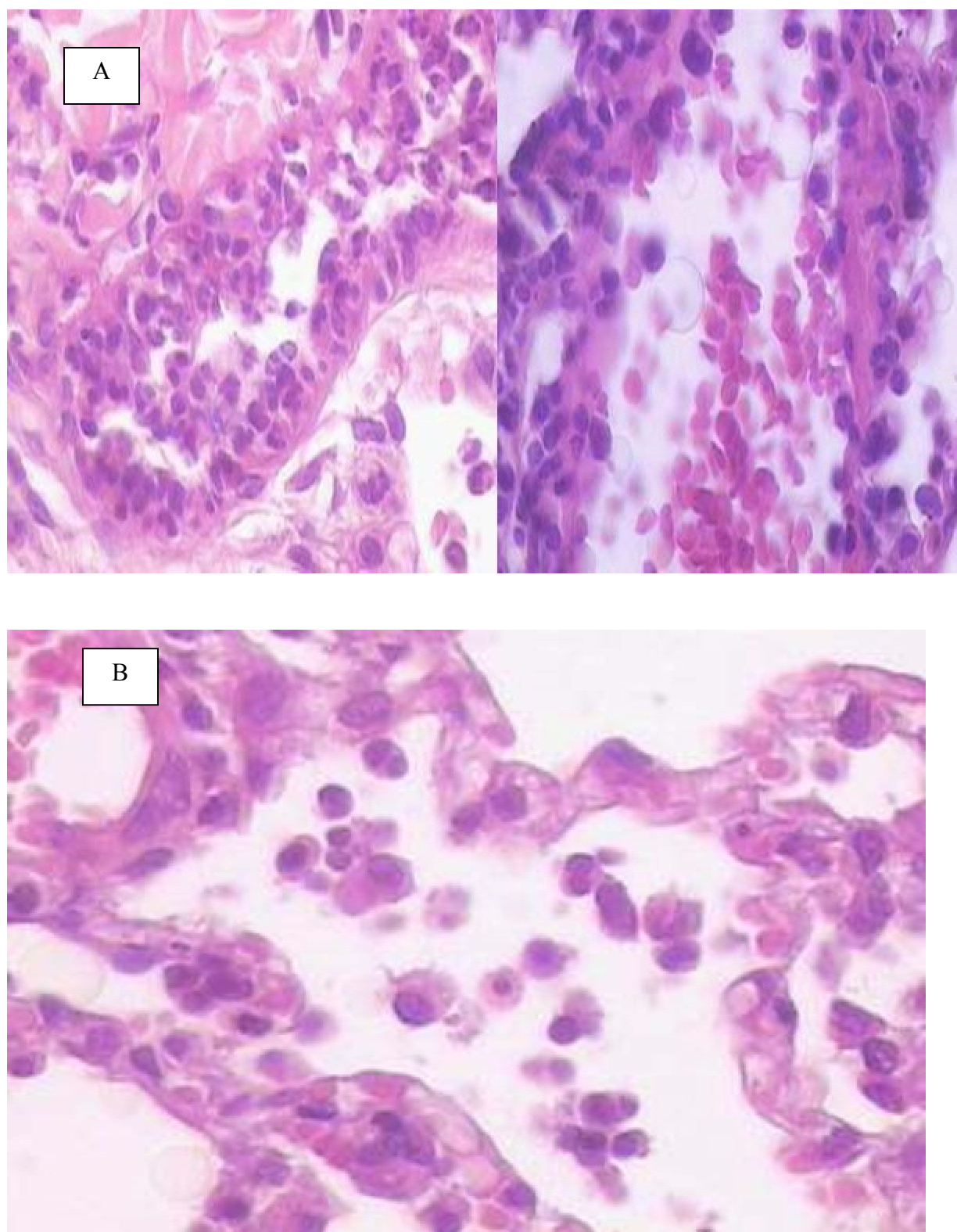
	Grupo VCV (n= 4) (%)				Grupo PCV (n=5) (%)			
	Amostra A Basal	Amostra B Pós- isquemia	Amostra C Pós-rep	Amostra D 360 min	Amostra A Basal	Amostra B Pós- isquemia	Amostra C Pós-rep	Amostra D 360 min
Edema	25	50	0	0	0	0	0	40
Membrana Hialina	0	0	0	0	0	0	0	0
Hemorragia	25	25	0	25	40	20	40	60
Resposta Inflamatória	25	50	100	100	20	40	60	100
Colapso	100	50	100	100	100	60	80	40
Necrose	0		25	25	0		100	40



**Figura 20** –Fotomicrografia de colapso alveolar em amostra obtida do cão pertencente ao grupo PCV - (caso PCV1).

**Figura 21** –Fotomicrografia de colapso alveolar em amostra obtida do cão pertencente ao grupo PCV - (caso PCV1).





**Figura 22** – Fotomicrografia de marginação neutrocitária (A) e neutrófilos em espaços aéreos (B) em amostra obtida do cão pertencente ao grupo PCV (caso PCV3).

**Quadro 3** - Sumário da análise histopatológica, resultado representado para cada animal, grupo VCV (VCV1 a VCV4) e grupo PCV (PCV1 a PCV5).

A - Sumário da análise histopatológica, resultado representado para cada animal, grupo VCV (VCV1 a VCV4).

VCV1 AMOSTRA A		VCV1 AMOSTRA B		VCV1 AMOSTRA C		VCV1 AMOSTRA D	
Alterações histológicas (escore)	Intensidade	Alterações histológicas (escore)	Intensidade	Alterações histológicas (escore)	Intensidade	Alterações histológicas (escore)	Intensidade
Edema (A)	leve	PERDIDA		Neutrófilos em espaços aéreos (D)	leve	Hemorragia (C)	leve
Colapso alveolar (E)	moderado			Colapso alveolar (E)	leve	Neutrófilos em espaços aéreos (D)	leve
				Marginação neutrocitária vascular (D)	leve	Colapso alveolar (E)	moderado
						Marginação neutrocitária vascular (D)	leve
VCV2 AMOSTRA A		VCV2 AMOSTRA B		VCV2 AMOSTRA C		VCV2 AMOSTRA D	
Colapso alveolar (E)	moderado	Neutrófilos em espaços aéreos (D)	leve	Neutrófilos em espaços aéreos (D)	leve	Neutrófilos em espaços aéreos (D)	leve
		Colapso alveolar (E)	acentuado	Colapso alveolar (E)	moderado	Colapso alveolar (E)	moderado
		Marginação neutrocitária vascular (D)	leve	Ruptura de septos (F)	acentuado	<b>Tromboembolismo</b>	
VCV3 AMOSTRA A		VCV3 AMOSTRA B		VCV3 AMOSTRA C		VCV3 AMOSTRA D	
Hemorragia (C)	leve	Edema (A)	leve	Neutrófilos em espaços aéreos (D)	leve	Colapso alveolar (E)	leve
Colapso alveolar (E)	leve	Colapso alveolar (E)	leve	Colapso alveolar (E)	acentuado	Ruptura de septos (F)	leve
		Ruptura de septos (F)	leve				
VCV4 AMOSTRA A		VCV4 AMOSTRA B		VCV4 AMOSTRA C		VCV4 AMOSTRA D	
Colapso alveolar (E)	acentuado	Edema (A)	leve	Colapso alveolar (E)	leve	Colapso alveolar (E)	leve
Marginação neutrocitária vascular (D)	leve	Hemorragia (C)	leve	Marginação neutrocitária vascular (D)	leve	Marginação neutrocitária vascular(D)	moderado
		Marginação neutrocitária vascular (D)	leve			<b>Tromboembolismo</b>	

B - Sumário da análise histopatológica, resultado representado para cada animal, grupo PCV (PCV1 a PCV5).

PCV1 AMOSTRA A		PCV1 AMOSTRA B		PCV1 AMOSTRA C		PCV1 AMOSTRA D	
Alterações histológicas (escore)	Intensidade	Alterações histológicas (escore)	Intensidade	Alterações histológicas (escore)	Intensidade	Alterações histológicas (escore)	Intensidade
Colapso alveolar (E)	acentuado	PERDIDA		Hemorragia (C)	leve	Hemorragia (C)	leve
				Colapso alveolar (E)	moderado	Colapso alveolar (E)	moderado
				Marginação neutrocitária vascular (D)	leve	Marginação neutrocitária vascular (D)	leve
				Ruptura de septos (F)	leve	Ruptura de septos (F)	leve
PCV2 AMOSTRA A		PCV2 AMOSTRA B		PCV2 AMOSTRA C		PCV2 AMOSTRA D	
Hemorragia (C)	leve	Hemorragia (C)	leve	Hemorragia (C)	leve	Hemorragia (C)	leve
Colapso alveolar (E)	leve	Ruptura de septos (F)	leve	Ruptura de septos (F)	leve	Ruptura de septos (F)	leve
						Marginação neutrocitária vascular (D)	moderado
PCV3 AMOSTRA A		PCV3 AMOSTRA B		PCV3 AMOSTRA C		PCV3 AMOSTRA D	
Colapso alveolar (E)	acentuado	Neutrófilos em espaços aéreos (D)	moderado	Colapso alveolar (E)	leve	Edema (A)	moderado
		Colapso alveolar (E)	moderado	Ruptura de septos (F)	leve	Colapso alveolar (E)	moderado
						Marginação neutrocitária vascular (D)	moderado
PCV4 AMOSTRA A		PCV4 AMOSTRA B		PCV4 AMOSTRA C		PCV4 AMOSTRA D	
Hemorragia (C)	leve	Neutrófilos em espaços aéreos (D)	leve	Colapso alveolar (E)	leve	Neutrófilos em espaços aéreos (D)	leve
Colapso alveolar (E)	acentuado	Colapso alveolar (E)	leve	Ruptura de septos (F)	leve	Marginação neutrocitária vascular (D)	leve
Marginação neutrocitária vascular	leve	Ruptura de septos (F)	leve	Marginação neutrocitária vascular (D)	leve		
PCV5 AMOSTRA A		PCV5 AMOSTRA B		PCV5 AMOSTRA C		PCV5 AMOSTRA D	
Colapso alveolar (E)	acentuado	Colapso alveolar (E)	leve	Neutrófilos em espaços aéreos (D)	acentuado	Edema (A)	leve
Marginação neutrocitária vascular (D)	leve			Colapso alveolar (E)	leve	Hemorragia (C)	leve
				Necrose de alvéolos (F)	moderado	Neutrófilos em espaços aéreos (D)	acentuado
				Marginação neutrocitária vascular(D)	moderado		



## DISCUSSÃO

## 6. DISCUSSÃO

Apesar dos transplantes pulmonares serem uma realidade clínica, seu sucesso permanece sujeito às limitações impostas por diferentes fatores, dentre os quais, a escassez de doadores de órgãos ainda figura entre os mais importantes, uma vez que menos de 10% do total de doadores de órgãos possuem pulmões adequados para transplante (KELLER, 1998) (DE PERROT, LIU *et al.*, 2003).

Os determinantes dos resultados obtidos com o transplante pulmonar são multifatoriais, incluindo fatores sócio-demográficos, anestésico-cirúrgicos, biológicos e imunológicos. Por sua vez, a gravidade da lesão de isquemia -reperusão (I/R) e seu manejo clínico são o provável determinante imediato preponderante do sucesso funcional e viabilidade do enxerto, influenciando no tempo de recuperação, bem como na morbimortalidade pós-operatória dos receptores.

No pós-operatório do transplante pulmonar, o paciente usualmente necessitará de ventilação mecânica (CONACHER *et al.*, 1988) (CONACHER, 1988). A forma de aplicá-la e o tempo de suporte ventilatório podem ser extremamente variáveis. Combes e cols (COMBES *et al.*, 2003) demonstraram, em pacientes internados em UTI por mais de 14 dias que, quanto mais longo o tempo na ventilação mecânica, pior será a qualidade de vida com relação à população em geral e tanto maior será a taxa de mortalidade (43%). King e cols (KING, BINNS *et al.*, 2000) demonstraram, em um estudo retrospectivo de 100 pacientes, a importância da intensidade da lesão de I/R, medida pelo grau de infiltrado pulmonar e pela relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  mmHg, que tem, como conseqüências, ventilação mecânica prolongada, maior tempo de permanência na UTI e maiores custos de hospitalização. O resultado final desses eventos é um aumento na mortalidade (40,9%) e na morbidade intra-hospitalar. Em estudo realizado por Lee e cols (LEE *et al.*, 1996), foram avaliados retrospectivamente 69 pacientes submetidos a transplante de pulmão unilateral para identificar preditores da duração de permanência na UTI. A mediana da permanência na UTI foi de 5 dias e esta esteve altamente correlacionada à duração da ventilação mecânica, sendo a relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  menor ou igual a 200 mmHg, o melhor fator preditivo, positivo e negativo, para prever a estadia mais prolongada na UTI.

Geralmente, a escolha inicial do modo ventilatório varia com a familiaridade do

médico assistente com as várias alternativas, local de uso devido às eventuais diferenças de recursos disponíveis no ambiente cirúrgico/unidade de terapia intensiva, e de acordo com os protocolos de padronização institucional vigentes. A opção pela estratégia ventilatória a ser utilizada pode ser um dos determinantes para o melhor desempenho do enxerto na fase aguda da lesão de I/R.

Poucos estudos têm especificamente se preocupado com a estratégia ventilatória aplicada em modelos experimentais ou em estudos clínicos de pacientes submetidos a transplante pulmonar. A maioria dos trabalhos clínicos em transplante de pulmão é de levantamentos retrospectivos com ênfase na taxa de sobrevida, complicações pós-operatórias e recursos para melhorar a preservação do enxerto (LEE, MARTICH *et al.*, 1996; TRULOCK, 1997; ARCASOY & KOTLOFF, 1999; HARRINGER *et al.*, 1999) (DEMEO & GINNS, 2001; SUZANNE *et al.*, 2002).

O presente estudo é, neste sentido, inédito por testar especificamente em modelo experimental de transplante pulmonar em animal de médio porte, qual seria o modo de ventilação gasosa convencional (ventilação controlada a volume - VCV ou ventilação controlada a pressão - PCV) que eventualmente proporcionaria um melhor desempenho do enxerto pulmonar nas primeiras 6 horas de pós-operatório.

A opção pelo modelo experimental de isquemia normotérmica de 3 horas pós-parada cardiocirculatória utilizado no experimento, visou a criação de situação onde a lesão isquemia e reperfusão seria intensa, como já demonstrado previamente (KOHMANN *et al.*, 1997; ANDRADE, MADKE *et al.*, 2000), permitindo assim condições extremas de desarranjo funcional pulmonar pós-reperfusão, nas quais aplicar-se-iam os diferentes modos ventilatórios.

As razões que nortearam nosso estudo basearam-se nas descrições de que o modo ventilatório controlado a pressão se mostrara mais eficaz em pacientes com lesão pulmonar grave (e.g. SARA e outros tipos de lesão pulmonar aguda). Ademais, estudos anteriores que empreendidos no mesmo modelo experimental (KOHMANN, LIMA E SILVA *et al.*, 1999; CARDOSO, 2000; ANDRADE, 2001) sempre utilizaram o modo VCV. Em estudo mais recente, onde foram testados os efeitos da ventilação líquida parcial (ANDRADE, MARTINS *et al.*, 2004) combinada com ventilação controlada a volume, não se atingiram os resultados esperados com a ventilação líquida parcial, fato este que, em parte, poderia ser atribuível ao modo ventilatório utilizado.

Mais uma vez, o modelo usado mostrou-se viável e adequado para a aplicação dos diferentes modos ventilatórios, técnicas de manejo hemodinâmico e respiratório.

A transposição de uma situação experimental para uma situação clínica sempre deve ser feita com cautela. Não obstante, ao passar-se pelo crivo de um modelo experimental de maior porte, tanto maior serão as possibilidades de promover situações mais próximas ao real da espécie humana. O modelo de isquemia e reperfusão grave gerado pela extração pulmonar de doador após 3 horas de parada cardiocirculatória, simula a captação de pulmões de doadores cadáveres cujo produto final poderia ser uma fonte alternativa para o aumento do número de doadores, reduzindo-se assim a escassez de doadores.

O modelo canino de transplante de pulmão é uma alternativa para avaliarem-se os métodos de preservação do enxerto e sua eficácia após o implante. Entretanto, esses modelos são tecnicamente mais complexos, dispendiosos e apresentam problemas logísticos, tais como o manejo pós-operatório do animal receptor, sobretudo quando há necessidade de mantê-lo vivo por períodos mais prolongados. A constatação da relevância desses fatores pode ser mensurada pela sofisticação dos equipamentos, uso de múltiplos, fármacos, manejo hemodinâmico, tempo de experimento. Um modelo experimental que é executado em 12 horas ininterruptas de trabalho fornece um bom indicador de sua complexidade e custo.

Algumas limitações estiveram presentes no modelo escolhido. Para evitar que o receptor sobrevivesse com o pulmão nativo e, a despeito do pulmão transplantado sustentar uma grave lesão isquêmica, foi necessário excluir-se o pulmão nativo tornando possível a avaliação da função do órgão transplantado exclusivamente. A exclusão do pulmão nativo foi obtida através da oclusão arterial pulmonar e do brônquio principal direitos. Criou-se assim, uma situação não fisiológica, em que o pulmão recém transplantado recebeu a sobrecarga gerada pelo desvio completo de todo o débito cardíaco (JONES, HSIEH *et al.*, 1988). Desta forma, houve um risco real de ocorrerem efeitos somatórios aos do edema característico da lesão de I/R, provavelmente agravado pelo aumento da pressão hidrostática intrapulmonar. O conjunto desses fatores contribuiu para a alta morbidade neste experimento, incidência de óbito de 34%. Os animais que não completaram o experimento revelam ou escondem a pluralidade de razões que podem gerar a instabilidade hemodinâmica e morte, eventualmente, um pouco antes de completar

o período de avaliação. Um fator comum foi a presença de hipoxemia grave, sugestiva de lesão pulmonar grave, comprometendo o desempenho funcional do enxerto (**Tabela 1**). A ausência de diferenças entre os grupos VCV e PCV com relação à mortalidade acena em direção a causas não relacionadas especificamente à ventilação mecânica. Neste tema, um único ensaio clínico (ESTEBAN, ALIA *et al.*, 2000) comparou os dois modos ventilatórios com relação à mortalidade intra-hospitalar de 72 pacientes com SARA. Os pacientes do grupo VCV tiveram uma taxa de mortalidade maior do que aqueles pertencentes ao grupo PCV (78% versus 51%). Entretanto, na análise multivariada, a insuficiência de um ou mais órgãos representava os reais fatores de risco para a mortalidade desses pacientes. O modo ventilatório não mostrou relação com o desenvolvimento de insuficiência de órgãos. Os autores concluem, apontando que outros estudos serão necessários para identificar o papel da ventilação mecânica no início e na propagação da resposta inflamatória sistêmica, antes que novas estratégias ventilatórias possam apontar a redução na lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica.

Outra limitação que deve ser enfatizada é que tais procedimentos em modelos experimentais de animais de médio porte carregam em si uma alta mortalidade, fato este que pode estar correlacionado a fatores, tais como: má qualidade do órgão do doador; a qualidade da preservação pulmonar; utilização de animais não condicionados que, usualmente são portadores de doenças e desnutrição. A situação prévia dos doadores é um dos fatores de risco que colabora para o insucesso do transplante (TRULOCK, 1997). Os animais excluídos no início deste experimento (n=5) corroboram com a importância dos fatores acima relacionados: baixo peso, alterações metabólicas e respiratórias no momento basal dos doadores e instabilidade hemodinâmica grave seguida de parada cardíaca no momento após a reperfusão do enxerto. Estes exemplos demonstram as dificuldades de se controlarem todas as variáveis, assim como acontece nos doadores disponíveis, nem sempre ideais para o transplante clínico (TRULOCK, 1997; GROVER *et al.*, 2003).

Ademais, no presente estudo não foram utilizados agentes farmacológicos aditivos, capazes de minimizar o problema da lesão de reperfusão do enxerto: Diversos métodos de proteção pulmonar centrados no binômio isquemia e reperfusão têm sido propostos e testados na literatura, dentre eles o uso de captadores de radicais livres (EGAN *et al.*, 1993), uso de prostaglandinas (PGE1), agentes bloqueadores de canais de

cálcio, surfactante exógeno (BUCHANAN, MAUNEY *et al.*, 1996; WARNECKE, MARTIN *et al.*, 2001), óxido nítrico administrado por via inalatória (BACHA *et al.*, 1996; MEADE *et al.*, 2003), o emprego de perfluorocarbonos líquidos para ventilação líquida parcial (ITANO, AOE *et al.*, 1999; LOEHE *et al.*, 2000), para citar apenas alguns. Anteriormente no mesmo modelo, foi demonstrado que a adição de prostaglandinas não resultava em melhora considerável da qualidade de preservação bem como no desempenho do enxerto até 6 horas após a sua reperfusão (KOHMANN, CASTRO *et al.*, 1995), fato este que provavelmente deveu-se à presença de outros fatores que mantêm em atividade os fenômenos da lesão de I/R. Nossa opção por não se utilizarem substâncias outras que não a própria solução de preservação pulmonar administrada por via retrógrada, adveio da necessidade de minimizarem-se os fatores atenuantes da lesão de reperfusão, permitindo que o modo ventilatório exercesse a maior influência sobre o desempenho funcional dos enxertos.

A grave lesão pulmonar resultante da recirculação do sangue (reperfusão) no enxerto previamente isquêmico após o transplante, permanece sendo o obstáculo de solução mais difícil, exigindo a aplicação de métodos de preservação, estratégias de reperfusão e de ventilação que permitam viabilidade pulmonar. No modelo usado neste experimento, dada a gravidade da lesão de I/R imposta aos pulmões, foi adaptado um modelo canino de transplante pulmonar unilateral esquerdo desenvolvido por Jones et al (JONES, HSIEH *et al.*, 1988), modificando-o através da adição de parada cardiorrespiratória e 3 horas de isquemia normotérmica. Além disto, foram inseridos métodos capazes de minimizar os problemas da preservação. Para tanto, utilizou-se ventilação mecânica durante o período isquêmico com oxigênio a 100%, hiperinsuflação durante a extração, e perfusão com solução preservadora hipotérmica empregada clinicamente (Perfadex<sup>®</sup>) e utilizamo-nos da via de perfusão retrógrada. A preservação pulmonar através da perfusão por via retrógrada pelo átrio esquerdo melhora a função do enxerto, pois promove uma verdadeira “lavagem” da circulação brônquica através das anastomoses naturais entre a circulação brônquica e pulmonar ao nível da circulação venosa pulmonar, promovendo uma melhor distribuição da solução através da circulação pulmonar, até mesmo dispensando o uso de vasodilatadores como pré-requisito básico para obter-se uma boa perfusão (KESHAVJEE *et al.*, 1992; CARDOSO, 2000).

Originalmente, a lesão de I/R fora atribuída a técnicas de preservação do enxerto inadequadas ou prolongados tempos de isquemia antes da implantação. Relatos recentes são incapazes de ligar o baixo desempenho da função pulmonar apenas ao intervalo de isquemia do enxerto ou às novas tecnologias aplicadas à preservação do enxerto (KING, BINNS *et al.*, 2000). Outros fatores causam impacto significativo na sobrevida dos pacientes transplantados, tais como o grau de hipertensão pulmonar pré-existente, o tipo de doença de base do receptor, a qualidade dos doadores de pulmão e o manejo cuidadoso dos pulmões transplantados após a reperfusão para reduzir a intensidade da lesão de I/R e a incidência de disfunção aguda do enxerto, cujas anormalidades estão associadas a hipertensão pulmonar e edema pulmonar rapidamente progressivo (KING, BINNS *et al.*, 2000). A disfunção aguda do enxerto possui uma elevada mortalidade, a qual está estimada em mais de 60% (DEMEO & GINNS, 2001).

Outra questão foi a opção pela utilização da ventilação mecânica durante o período de isquemia normotérmica, usando oxigênio a 100%. Na literatura, estudos metabólicos, morfológicos e funcionais não chegaram a um consenso sobre qual a mistura gasosa ideal para manter os pulmões com lesão isquêmica após a parada circulatória. Em estudo conduzido por Ulicny e cols, (ULICNY JR *et al.*, 1993), não foi encontrada nenhuma diferença nas trocas gasosas em modelo canino de transplante único de pulmão e oclusão hilar do pulmão nativo após 4 horas de período pós-morte de doadores que permaneceram ventilados com 100% de oxigênio ou de nitrogênio. Concluíram que a ventilação mecânica após a parada cardíaca parece conferir uma vantagem funcional independente do suprimento contínuo de oxigênio. Por outro lado, o emprego de soluções de preservação pulmonar extracelulares (e.g. Perfadex<sup>®</sup>) são a preferência da maioria dos centros clínicos de transplante. Experimentalmente, um estudo recente (LOEHE, MUELLER *et al.*, 2000) demonstrou que pulmões de porcos transplantados após 90 minutos de parada cardiocirculatória, seguidos de perfusão hipotérmica com Perfadex<sup>®</sup> e armazenamento por 17 horas a 4°C, apresentavam trocas gasosas adequadas, permanecendo viáveis após 5 horas de reperfusão após transplante.

Após a extração do bloco cardiopulmonar, antes do isolamento cirúrgico do pulmão a ser transplantado, adotou-se a hiperinsuflação pulmonar com oxigênio a 100% pelo fato de que tal manobra visa proteger e prolongar o tempo de isquemia. Van Raemdonck e cols (VAN RAEMDONCK *et al.*, 1997), em modelo experimental de TX

pulmonar em coelhos, demonstraram que o edema pulmonar desenvolvido em pulmões atelectasiados devia-se à utilização da perfusão com a solução de preservação por mais do que 2 horas após a parada cardíaca. Concluíram também que a hiperinsuflação pulmonar pós-morte é tão eficaz quanto a ventilação no que refere ao prolongamento do tempo de isquemia. A insuflação pulmonar estende o período de tolerância para 4 horas, se os pulmões permanecem inflados ou ventilados. Esta insuflação efetuada com oxigênio ou a ventilação realizada com oxigênio ou nitrogênio não mostraram resultados diferentes, quando comparados com insuflação com ar ambiente e que, portanto, a prevenção do colapso alveolar parece ser o fator crítico na proteção de pulmões provenientes de lesão de isquemia normotérmica, independente da liberação de oxigênio.

A opção pelo tempo de 3 horas de isquemia normotérmica fundamentou-se nas experiências prévias obtidas da literatura (KAYANO *et al.*, 1993; ROBERTS *et al.*, 1996) e em experimentos realizados no nosso laboratório, além de considerar-se a possibilidade da doação de órgãos pós-parada cardiocirculatória. Atualmente, aceita-se como seguro um tempo de isquemia de doadores de pulmão ao redor de 6 a 8 horas. Este tempo impõe certas restrições na logística de procurar e distribuir doadores de pulmão. A utilização de doadores após a morte clínica (parada cardiocirculatória) tem sido estudada experimentalmente como alternativa para aumentar o número potencial de órgãos para transplante (AITCHISONA *et al.*, 2001; STEEN *et al.*, 2001). Todos os recursos possíveis de serem aplicados clinicamente podem aumentar o número de doadores viáveis, por permitir a procura de doadores em longas distâncias e promover divisões em dois de pulmões doados entre duas instituições. Na doação pulmonar pós-morte, sempre existe um certo atraso entre a parada circulatória e o início da perfusão com solução hipotérmica nos órgãos. Este intervalo crítico, chamado de isquemia normotérmica, rapidamente leva à lesão tecidual e celular (D'ARMINI *et al.*, 1996), fato que pode determinar disfunção do órgão após a reperfusão.

Assim sendo, este é um modelo extremo de lesão pulmonar que, não obstante, permite uma análise de várias alternativas de manejo hemodinâmico e ventilatório, fornecendo a possibilidade da identificação de qualquer estratégia que promova um impacto significativo e possa interferir no resultado global dos desfechos.

É antiga a preocupação com o papel da ventilação mecânica em pacientes LPA, principalmente em pacientes com SARA (ASHBAUGH, BIGELOW *et al.*, 1967)



(DREYFUSS, SOLER *et al.*, 1995). Sua importância ganhou ainda mais espaço após as publicações que confirmaram a redução da mortalidade com o uso de estratégias ventilatórias protetoras do volumotrauma e, por conseguinte, do biotrauma por ele desencadeado (AMATO, BARBAS *et al.*, 1998; ARDS, 2000). Somou-se o reconhecimento dos riscos da ventilação mecânica, capaz de iniciar ou piorar uma lesão pulmonar, o que levou à identificação da lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica (LPIV) (WEBB & TIERNEY, 1974; DREYFUSS, SOLER *et al.*, 1995). A pesquisa sobre os mecanismos fisiopatológicos da LPIV descreve a complexa interação entre o estresse biofísico e sua participação na liberação de mediadores inflamatórios a níveis celular e molecular (RANIERI *et al.*, 2000).

O conhecimento dos riscos e conseqüências da LPIV mudou a filosofia da terapia respiratória e tem influenciado nas recomendações e padronizações de uso da ventilação mecânica. Não é mais suficiente alcançar valores fisiológicos adequados da troca gasosa, mas procura-se promover uma ventilação o mais atraumática possível para minimizar a lesão pulmonar e os efeitos colaterais em outros órgãos devido à aplicação da ventilação mecânica (TREMBLAY & SLUTSKY, 1998).

Na UTI, pacientes com LPA se beneficiam de ventilação controlada a pressão (ABRAHAM & YOSHIHARA, 1990; ARMSTRONGJR & MACINTYRE, 1995) combinada ou não a estratégias ventilatórias de proteção pulmonar (AMATO, BARBAS *et al.*, 1995). Essencialmente, estas estratégias concentram-se em evitar grandes volumes correntes, manter níveis adequados de PEEP e evitar altos picos de pressão inspiratória (AMATO, BARBAS *et al.*, 1998; FUJINO, GODDON *et al.*, 2000).

O uso do modo PCV reduz os riscos e a incidência de LPIV por promover distribuição mais homogênea do fluxo aéreo e permitir um controle com maior precisão dos níveis máximos de pressão nas vias aéreas (BEALE *et al.*, 1993; ESTEBAN, ALIA *et al.*, 2000; BONETTI *et al.*, 2003). Entretanto, continua sendo a ventilação controlada a volume (VCV), o modo ventilatório mais utilizado nos artigos publicado, quer sejam experimentais (VELDHUIZEN, LEE *et al.*, 1993; ANDRADE, 2001; DE PERROT, IMAI *et al.*, 2002) ou clínicos (CONACHER, MCNALLY *et al.*, 1988; SINGH & BOSSARD, 1997) após a realização de transplante de pulmão, associada ou não a ventilação líquida parcial (ITANO, AOE *et al.*, 1999).

A identificação de diferenças entre a utilização de uma dessas modalidades

ventilatórias pode auxiliar nas decisões clínicas dos anesthesiologistas e dos intensivistas, que terão subsídios para escolher, entre os métodos de ventilação, aqueles que propiciam os melhores resultados no desempenho funcional do enxerto pulmonar.

No presente estudo, a preparação experimental mostrou variações hemodinâmicas similares em ambos os grupos. As variações de PAM e PAP foram decorrentes da repercussão pulmonar e sistêmica da sobrecarga imposta ao enxerto pulmonar, a incapacidade do ventrículo direito de sobrepor-se à hipertensão pulmonar, com conseqüentes insuficiência do ventrículo esquerdo e queda débito cardíaco. Outros fatores somam-se à sobrecarga de volume pulmonar que acompanha este modelo de transplante pulmonar. A própria ventilação mecânica, com elevação da pressão nas vias aéreas, aumenta a pressão no átrio direito, reduz o gradiente de pressão das vias sistêmicas extratorácicas ao átrio direito, seguida por uma redução do débito cardíaco acompanhada de hipotensão sistêmica. A hipovolemia, comum em procedimentos de grande manipulação cirúrgica, também agrava pacientes susceptíveis a hipotensão durante ventilação mecânica. A queda do débito cardíaco é ainda mais acentuada devido ao aumento da resistência vascular pulmonar, pois durante a insuflação alveolar o volume corrente liberado comprime a vasculatura pulmonar. Além disso, o aumento da resistência vascular pulmonar pode desviar o septo interventricular para a esquerda e provocar um prejuízo no enchimento do ventrículo esquerdo (XIE *et al.*, 1998). A extensão com que a pressão de via aérea é transmitida às estruturas circunjacentes do tórax varia em função das complacências da parede torácica e pulmonar. A transmissão da pressão de via aérea é maior quando existe baixa complacência da parede torácica ou do pulmão. O manejo com os fármacos vasoativos disponíveis nem sempre foi suficiente para corrigir tais manifestações. Com o decorrer do tempo, as variações se tornaram menores tendendo a se estabilizar. Isto ilustra a adequacidade do tratamento instituído e a capacidade de adaptação dos organismos às alterações abruptas.

A pressão arterial média é resultante de uma relação entre o débito cardíaco e a resistência vascular sistêmica (CARRARETTO, 2002). Em alguns momentos (**Figura 9-A**), percebe-se aumento da PAM, principalmente dos 60 aos 120 min no grupo VCV, o que poderia ser justificado por resposta ao uso de drogas vasopressoras e inotrópicas positivas, plano insuficiente de anestesia, interferência dos níveis de hipercarbia que aumentam a resistência vascular sistêmica (**Figura 18-A**). Na maior parte do tempo,

níveis de PAM superiores a 60 mmHg foram assegurados com manejo clínico e farmacológico.

A PAP mostrou níveis moderados de elevação. O transplante de pulmão promove efeitos na morfologia e função do ventrículo direito em graus variáveis (KATZ *et al.*, 1996). As flutuações da PAP também refletem as grandes repercussões hemodinâmicas fundamentalmente no início do período de avaliação, quando o organismo ainda está se adaptando às modificações criadas pelo implante pulmonar e, nos momentos finais, quando ocorre a deterioração dos mecanismos compensatórios ou a insuficiência de recursos terapêuticos. O aumento da PAP é ocasionado pelo aumento do fluxo sanguíneo pulmonar, bem como pelo aumento da resistência vascular pulmonar após a reperfusão do enxerto. O mecanismo exato de como o tempo de isquemia do órgão interfere na resistência vascular pulmonar permanece desconhecido. Algumas causas são propostas como a vasoconstrição hipóxica, o vasoespasma mediador-induzido e *plugs* microvasculares de elementos sanguíneos. Além disso, soma-se o aumento da pressão hidrostática microvascular e a lesão pós-isquêmica do endotélio que pode levar a edema pulmonar (VAN RAEMDONCK, JANNIS *et al.*, 1997). Vale salientar que, no presente estudo, nem sempre obtiveram-se níveis elevados de PAP (acima de 30mmHg) provavelmente pelas alterações simultâneas da PAM. Sabe-se que uma das formas de avaliar a gravidade da hipertensão pulmonar além do número absoluto, é pela relação com os valores de PAM. Se a PAP corresponde a mais de 30% da PAM a hipertensão pulmonar é grave.

Deve ser considerado que o aumento da pressão intratorácica e a diminuição da complacência torácica podem levar a um aumento da pressão transmural e a uma falsa variação dos valores da pressão da artéria pulmonar (MARINI *et al.*, 1982). Neste experimento, a impossibilidade de medir a pressão venosa central, a pressão de oclusão da artéria pulmonar e o débito cardíaco, dificultou o diagnóstico preciso da gravidade da hipertensão pulmonar, sua resposta às medidas terapêuticas e tornou o manejo hemodinâmico eminentemente clínico. Entretanto, o uso da pressão de oclusão de artéria pulmonar como índice de pré-carga tem sido questionado na situação de transplante pulmonar e ventilação mecânica (DELLA ROCCA, COSTA *et al.*, 2002). As chances de interpretações equivocadas são maiores nesta situação e as pressões de enchimento, que são usadas para refletir o volume sanguíneo circulante e a pré-carga cardíaca, oferecem

limitações como guia de reposição de volume e terapia farmacológica. Um novo índice de pré-carga foi proposto utilizando o índice de volume sanguíneo intratorácico derivado de uma técnica de diluição transpulmonar com indicador único (frio) do Sistema PiCCO (Pulse Medical System, Munich, Germany). Ambos os índices foram comparados ao índice de volume sistólico. A pressão de oclusão da artéria pulmonar não mostrou boa correlação com o índice de volume sistólico ( $r^2 = -0.001$ ) enquanto o índice de volume sanguíneo mostrou ter melhor correlação ( $r^2 = 0,67$ ). Estes achados demonstram que a pressão de oclusão da artéria pulmonar não é um parâmetro confiável de pré-carga cardíaca e o seu uso para orientar a reposição volêmica e administração de drogas vasoativas pode ser inadequado e, finalmente, poderá causar ou agravar o edema pulmonar (DELLA ROCCA, COSTA *et al.*, 2002; DELLA ROCCA & G.M., 2003).

Diferentemente dos nossos resultados, dois estudos mostraram resultados hemodinâmicos superiores em pacientes ventilados com o modo PCV. Em um estudo comparativo entre o modo PCV e VCV em pacientes com SARA, foi observada menor redução no débito cardíaco no grupo do PCV, interpretada como sendo o resultado de uma melhora da pós-carga do ventrículo direito, devido a um melhor recrutamento alveolar, a uma redução da resistência vascular pulmonar e à diminuição da pressão intratorácica que facilitou uma melhor pré-carga de ambos os ventrículos (ABRAHAM & YOSHIHARA, 1990). Auler e cols (AULER JR *et al.*, 1995) em um estudo sobre o uso da VCV e da PCV, em pós-operatório de pacientes de cirurgia cardíaca, concluíram que os dois controles têm efeitos comparáveis em pacientes com função cardíaca preservada ou deprimida, mas nos pacientes com a PCV ocorreram maiores valores de índice cardíaco, diminuição da resistência vascular sistêmica e menores valores das pressões inspiratórias, quando comparados aos pacientes da VCV.

Nosso estudo buscou verificar se os efeitos da ventilação controlada a volume versus a ventilação controlada a pressão, trariam diferenças sobre as trocas gasosas e a mecânica respiratória através de ajustes fixos e de outros que pudessem variar de acordo com a monitorização clínica e instrumental.

Os valores obtidos da ventilometria e das pressões das vias aéreas foram obtidos do ventilador Servo 900-C<sup>®</sup> com o sensor colocado na extremidade distal do tubo corrugado do ramo expiratório. Embora sejam conhecidos os fatores que interferem com tais medidas, devido ao local de posicionamento do sensor, tais como a capacidade dos

sistemas e sua complacência, optou-se por considerar as medidas neste ponto. O motivo principal para tal decisão foi torná-lo comparável com a maioria dos experimentos que usaram medidas similares, obtidas do próprio ventilador e a limitação de acesso ao monitor de mecânica respiratória, Tracer®, usado neste experimento. Ademais, para minimizar estas interferências, utilizou-se o mesmo sistema respiratório e filtro de via aérea em todos os animais. Os valores medidos através do sensor posicionado justo ao conector do tubo endotraqueal, do monitor gráfico de ventilação Tracer® foram considerados para medidas de mecânica respiratória, registros gráficos das curvas PV, curva fluxo x volume, curva pressão x tempo, curva volume x tempo e curva fluxo x tempo, além de terem sido utilizadas as medidas de ventilometria e pressões para comparação com aquelas obtidas com o ventilador Servo-900-C. Não foram aceitas medidas da ventilometria e de pressões de vias aéreas obtidas do ventilador que mostraram diferenças em mais ou menos 10% daqueles registrados pelo Tracer®. Para efeito de comparação, as medidas de mecânica respiratória também foram calculadas com os dados obtidos do ventilador e elas foram fortemente correlacionadas com as medidas obtidas do Tracer® ( $r^2 = 0,98$  para as medidas de  $C_{dyn}$  e  $C_{st}$ ).

Por ser um trabalho experimental com controle clínico permanente, a exemplo do que ocorre na prática clínica diária, alguns parâmetros ventilatórios foram fixados para possibilitar a comparação desejada. Os alvos do controle da ventilação escolhidos foram:  $V_T$  ( $15 \text{ mL.kg}^{-1}$ ), relação do tempo I:E (1:2), nível de PEEP (5 mmHg), limite superior de PPI (50 mmHg) e  $P_{PLAT}$  (32 mmHg). A frequência respiratória foi reajustada de acordo com os critérios estabelecidos no **Quadro 2**, o que promoveu ajustes freqüentes da fR para controlar o aumento da  $\text{PaCO}_2$ , mesmo permitindo níveis de hipercapnia. A necessidade de aumentar a fR foi maior no início do período da avaliação, dos 30 aos 180 min, pelo aumento importante da  $\text{PaCO}_2$  que chegou a atingir valores superiores a 70 mmHg. Graficamente, fica evidente que as necessidades de ajustes de fR foram maiores no grupo VCV. A frequência ventilatória do cão respirando espontaneamente variou de 10 a  $40 \text{ ciclos.min}^{-1}$  (MASSONE, 1999). Neste estudo, o ajuste de fR foi limitado em no máximo  $30 \text{ ciclos.min}^{-1}$ , pois o encurtamento demasiado do tempo inspiratório proporcionaria fluxos inspiratórios extremamente elevados, aumentando a possibilidade de turbilhonamento e a necessidade de níveis mais elevados de gradiente de pressão para conseguir o volume alveolar adequado. Optou-se por manter níveis de hipercapnia,

PaCO<sub>2</sub> acima de 50 mmHg. Níveis permissivos de hipercapnia fazem parte das estratégias de ventilação protetora em alguns estudos que utilizam estas manobras em pulmões com lesão pulmonar aguda (HICKLING, WALSH *et al.*, 1994; AMATO, BARBAS *et al.*, 1995) e as indicam em pacientes submetidos a transplante de pulmão (DELLA ROCCA, COSTA *et al.*, 2002).

O aumento da fR, em conjunto com as quedas da complacência do sistema respiratório promoveu, em alguns tempos, reduções do V<sub>T</sub> que exigiram correções imediatas para retornar ao valor alvo. Em situações de significativa e variável redução da complacência, o volume corrente entregue ao paciente sofre redução devido à perda de volume durante a inspiração, pela pressurização e expansão da tubulação do ventilador. De forma similar, um aumento da resistência das vias aéreas pode provocar reduções no V<sub>T</sub>, mesmo que os valores pré-fixados e desejados sejam mantidos ajustados no ventilador. Torna-se óbvia a necessidade de medir o V<sub>T</sub> expirado e de manter constante vigilância para adequar os parâmetros ventilatórios durante o manejo de pacientes com LPA ou com lesão de isquemia e reperfusão. A queda do volume corrente é mais freqüente na PCV, provendo a necessidade de maiores ajustes para retornar o V<sub>T</sub> aos valores pré-determinados. No modo PCV, a vigilância com os valores de V<sub>T</sub> foram constantes e ajustes no PIP foram essenciais para garantir uma ventilação alveolar adequada.

O volume minuto expirado (V'E) e o fluxo inspiratório médio (V'I) foram semelhantes entre os grupos, e seus valores confirmaram a interferência dos ajustes de fR pela tendência a níveis mais elevados com a progressão do tempo. Portanto, no presente estudo, os modos ventilatórios foram comparáveis em relação ao V<sub>T</sub>, fR, V'E e V'I, e não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos VCV e PCV. Esses cuidados permitem sobrepor às maiores críticas (VALIATTI, 1999) com relação aos estudos que compararam a eficácia de um modo ventilatório estudando pacientes ou animais com diferentes volumes minuto (DAVIS JR, BRANSON *et al.*, 1996).

As pressões de pico inspiratório, as pressões de platô e as pressões médias de vias aéreas foram similares nos dois grupos. A PPI retrata a pressão diferencial entre boca e alvéolo, necessária para vencer a resistência do sistema respiratório (pulmão-tórax) e do circuito ventilatório do equipamento. A PPI varia em função de parâmetros inerentes tanto ao paciente quanto ao ventilador, entre eles, a complacência pulmonar, a resistência das

vias aéreas e o fluxo inspiratório. Os componentes elásticos geram a pressão necessária para mudar o volume pulmonar enquanto os resistivos representam a pressão necessária para gerar o fluxo gasoso. Ao final do tempo inspiratório, as pressões intrapulmonares chegam a um ponto de equilíbrio, momento em que então cessa o fluxo aéreo e registra-se a  $P_{PLAT}$ . A pressão de platô correlaciona-se com a pressão alveolar e depende do volume corrente, da elasticidade do sistema respiratório (complacência da caixa torácica e pulmonar) e da PEEP. A pressão média retrata a magnitude da pressão positiva e o tempo durante o qual ela atua dentro do tórax, sendo responsável direta pelo aumento da ventilação alveolar e da oxigenação e pelos efeitos indesejáveis no sistema cardiovascular. Os fatores que influenciam a  $P_{média}$  são a magnitude e o padrão do fluxo inspiratório, a PPI, a relação I:E, a duração das pausas inspiratória e expiratória e o nível de PEEP.

Durante o período de avaliação, ocorreu um aumento gradativo da PPI, principalmente no grupo VCV e a partir dos 120 min, sem diferença significativa entre os modos ventilatórios. Estes aumentos foram coincidentes com a necessidade de maiores ajustes na fR. No VCV, a PPI é variável e depende de vários fatores:  $V_T$ , fluxo, características do circuito, resistência das vias aéreas e complacência (MARRARRO, 1998). À medida que houveram ajustes na fR, o fluxo inspiratório aumentou, o que promoveu PPI mais elevadas. As pressões de platô sofreram variações mais acentuadas no grupo PCV, provavelmente em decorrência dos ajustes de PPI necessários para garantir o  $V_T$  pré-determinado.

A elevação da PPI isoladamente não é o único fator relacionado com a incidência de barotrauma; os fatores mais importantes são as doenças subjacentes, principalmente SARA. Mesmo com PPI acima de 40 cmH<sub>2</sub>O, não existe correlação direta com a incidência de barotrauma (GAMMON, SHIN *et al.*, 1995). Nesse estudo, não ocorreu nenhum evento de barotrauma, embora a PPI tenha atingido valores superiores a 35 cmH<sub>2</sub>O no grupo VCV.

Diferentemente dos nossos resultados, a maioria dos estudos verifica níveis de PPI e  $P_{PLAT}$  menores no modo PCV (quadro1). Muñoz e cols (MUÑOZ, GUERRERO *et al.*, 1993) fizeram um estudo comparando PCV e VCV com onda de fluxo desacelerado, mantendo constante o  $V_T$ . Avaliaram 11 pacientes com LPA e internados na UTI. A PPI foi discreta, mas significativamente maior no grupo VCV, respectivamente. Yang & Yang

(YANG & YANG, 2002) também demonstraram menores PPI e P<sub>média</sub>, ao estudarem o efeito das formas de onda de fluxo em 54 pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica internados na UTI. Adicionalmente, demonstraram redução do trabalho respiratório do ventilador com o fluxo desacelerado. Os autores propõem a seleção apropriada da forma da onda de fluxo, como uma conduta recomendável para pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica.

Tugrul e cols (TUGRUL, CAMCI *et al.*, 1997), comparando a VCV com a PCV em pacientes submetidos à ventilação mono pulmonar, observaram que a PPI, a P<sub>PLAT</sub> e o shunt pulmonar foram significativamente maiores durante a VCV, enquanto que a PaCO<sub>2</sub> foi maior durante a PCV e concluíram que a PCV é uma alternativa à VCV, em pacientes que necessitem de ventilação mono pulmonar, podendo ser superior à VCV em pacientes com doenças respiratórias.

No estudo de Valiatti (VALIATTI, 1999), foram avaliados os efeitos dos modos VCV e PCV sobre as trocas gasosas e a mecânica pulmonar em 20 pacientes com LPA. Ao medirem-se as pressões geradas em dois locais, no circuito de ventilação e na luz distal da cânula endotraqueal ao nível da carena, os resultados obtidos com relação às pressões de vias aéreas diferiram. Embora tenham sido encontradas diferenças estatisticamente significativas nas PPI e P<sub>PLAT</sub>, ao se considerarem as medidas realizadas no circuito respiratório dos pacientes, quando comparadas com as medidas obtidas ao nível da carena, as PPI e P<sub>PLAT</sub> foram similares. Depreendeu-se que, na situação clínica dos pacientes estudados, a mudança do modo ventilatório não afetou significativamente o regime de pressões na árvore respiratória, mas apenas induziu à geração de pressões mais elevadas no circuito de ventilação. Assim, a PPI, medida após o tubo endotraqueal, tem comportamento semelhante à P<sub>PLAT</sub>, que não é consistentemente influenciada pelo padrão de fluxo. O componente resistivo da pressão inspiratória é o determinante da diferença gerada pela mudança do padrão de fluxo. Como o tubo endotraqueal representa resistência considerável ao fluxo aéreo, nele é dissipada a diferença encontrada no circuito. Observou-se discreto mas significativo aumento da P<sub>média</sub> ao nível da carena durante o período em PCV, provavelmente pelos menores fluxos inspiratórios encontrados nos pacientes em VCV. Não foram encontradas diferenças entre VCV e PCV no que concerne à PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, ao gradiente alvéolo - arterial de oxigênio e à PaCO<sub>2</sub>. Portanto, embora as pressões de pico e de platô tenham sido similares, a importância



disso não tem sido considerável em relação ao papel por elas exercido na troca gasosa, diferentemente do que ocorre com relação à pressão média das vias aéreas, que interfere na troca gasosa.

Embora não tenham sido encontradas diferenças entre os grupos, provavelmente pela pequena amostra, a maioria dos estudos aponta que níveis mais elevados de Pmédia são encontrados no modo PCV. Graficamente, é evidente a tendência a maiores valores da Pmédia. O aumento da Pmédia pode significar melhor distribuição do fluxo aéreo. O fluxo desacelerado do modo PCV permite que as vias aéreas que estão abertas e têm menores resistências recebam quantidades maiores de fluxo aéreo e que alcancem o equilíbrio com a pressão pré-fixada, mais rapidamente do que as vias aéreas com resistências maiores. Quando as vias aéreas abertas estiverem cheias, e as pressões pulmonares alcançarem o equilíbrio com a pressão pré-fixada, o fluxo desacelerará, enquanto as vias aéreas com resistências mais elevadas continuarão a receber fluxo. O fluxo dentro dos pulmões continua até que ocorra equilíbrio da PPI com todas as unidades pulmonares ou, até que o tempo inspiratório ajustado no ventilador termine a fase inspiratória, antes que a pressão tenha se equilibrado com todas as unidades alveolares. É essencial que o tempo inspiratório seja suficiente para que ocorra o equilíbrio da PPI com todas as vias aéreas, sadias e doentes. Em LPA e na lesão de I/R, as diferentes constantes de tempo das unidades alveolares geram a necessidade de elevados tempos inspiratórios; em algumas situações, é necessário inverter a relação I:E para garantir a eficiência das trocas gasosas (NIELSEN *et al.*, 1991; BRUCE & MACINTYRE, 1995).

Grandes elevações da Pmédia promovem efeitos indesejáveis. Broccard e cols (BROCCARD *et al.*, 1999), em estudo realizado em pulmões isolados de coelhos, sugerem que os níveis de Pmédia contribuem mais do que a ventilação mecânica com altos volumes, no grau de hemorragia pulmonar e nas alterações de permeabilidade. A resistência ao fluxo sanguíneo aumenta quando o volume pulmonar situa-se acima da capacidade residual funcional; isto sugere uma interação deletéria entre os volumes pulmonares e a hemodinâmica pulmonar. O aumento da pressão média decorrente de PEEP e/ou da inversão da relação I:E tem potencial para promover edema e lesão pulmonar, por ação na resistência vascular pulmonar e nas pressões transmuralis.

Estudo publicado por Davis e cols (DAVIS JR, BRANSON *et al.*, 1996) comparou PCV com VCV, com onda desacelerada e com onda quadrada, em 25 pacientes

com SARA. Os resultados obtidos mostraram que as duas formas de ventilação com onda de fluxo desacelerada apresentaram melhora da oxigenação, com menores PPI e níveis mais elevados da  $P_{m\acute{e}dia}$  quando comparada à onda de fluxo quadrado. A diferença de  $P_{m\acute{e}dia}$ , encontrada entre os modos ventilatórios deve-se, provavelmente, aos baixos fluxos e à ausência de pausa inspiratória adotados por estes investigadores durante a VCV com fluxo quadrado.

As medidas de complacência dinâmica e estática do sistema respiratório caíram acentuadamente após a reperfusão e mantiveram-se baixas até o final do experimento, sem diferença entre os grupos VCV e PCV. A complacência reflete a facilidade com que o tórax e os pulmões se deixam distender. Em termos fisiológicos, a complacência do sistema respiratório é expressa através da relação entre a variação do volume gasoso mobilizado ( $\Delta V$ ) e a pressão motriz necessária para manter o sistema respiratório insuflado (inclinação da curva volume-pressão). A complacência do sistema respiratório depende das complacências pulmonar e da parede torácica, e é estimada, em condições normais, entre 0,06 a 0,1 L.cmH<sub>2</sub>O<sup>-1</sup>. A complacência pulmonar é obtida dividindo-se a variação de volume do pulmão pela pressão transpulmonar, que é definida como a diferença entre a pressão na abertura das vias aéreas e a pressão intrapleural ou intraesofágica. Para o cálculo da complacência da parede torácica, utiliza-se a pressão transtorácica, ou seja, a diferença entre a pressão intrapleural e a pressão ao redor do tórax, em geral a pressão barométrica. Para se estimar a pressão intrapleural, a maneira mais conveniente é o posicionamento de um cateter esofágico no terço inferior do esôfago, que oferece um índice aceitável da variação de pressão intrapleural. Neste estudo, foram obtidas as medidas de complacência do sistema respiratório, pois não foram realizadas medidas da pressão intrapleural (MORARD, 2003). A utilização do monitor gráfico de ventilação Tracer<sup>®</sup> permitiu a obtenção de medidas diretas da complacência dinâmica ( $C_{dyn} = V_T / PIP - PEEP$ ) e da complacência estática ( $C_{st} = V_T / P_{PLAT} - PEEP$ ), após uma pausa inspiratória de 5 segundos. Após a oclusão das vias aéreas ao final da inspiração, imediatamente ocorre uma queda da pressão endotraqueal, seguida por uma queda mais lenta até atingir um platô, que reflete a pressão dissipada em decorrência da inhomogeneidade e/ou viscoelasticidade do sistema, respectivamente. Desta forma, a  $C_{st}$  permite inferir sobre a elasticidade pulmonar.

Em relação aos valores basais, as quedas verificadas na complacência dinâmica e

estática atingem níveis superiores a 50%, tanto no grupo VCV como no grupo PCV. As reduções na elasticidade pulmonar devem-se principalmente ao comprometimento promovido pela lesão de isquemia e reperfusão, que compromete a funcionalidade do surfactante e dos componentes elásticos do tecido pulmonar devido ao edema intrapulmonar (BUCHANAN, MAUNEY *et al.*, 1996). Normalmente, o surfactante pulmonar, agindo sinergicamente com os elementos elásticos dos tecidos, é suficiente para assegurar a estabilidade e prevenir o colapso dos pequenos alvéolos durante a expiração, concorrendo assim, para que haja um equilíbrio estável entre alvéolos grandes e pequenos (MORARD, 2003). A deficiência no sistema surfactante pulmonar pode afetar a taxa de recuperação após TX de pulmão, podendo predispor a edema pulmonar, atelectasia e pneumonia. Veldhuizen e cols (VELDHUIZEN, LEE *et al.*, 1993) encontraram alterações do sistema de surfactante em modelo de transplante de pulmão após 12 horas de isquemia. As anormalidades do surfactante e da troca gasosa nos animais foram semelhantes às observadas em outros modelos de LPA, inclusive da SARA. Neste experimento, utilizou-se no grupo controle o modo VCV que poderia causar ventilação diferente para cada pulmão isoladamente, pelas diferentes complacências das regiões pulmonares. As reduções da complacência pulmonar por este mecanismo devem ser levadas em conta, o que aponta a terapia com surfactante exógeno como forma de atenuar a lesão de I/R associada ao TX (BUCHANAN, MAUNEY *et al.*, 1996; WARNECKE, MARTIN *et al.*, 2001).

Buchanan e cols (BUCHANAN *et al.*, 1995), estudando a função pulmonar após transplante de pulmões provenientes de doadores pós-parada cardiocirculatória encontraram reduções da complacência dinâmica semelhantes às do nosso estudo (**Figura 14**). No grupo de animais (porcos) que receberam TX de doadores com 15 min de parada cardíaca, a média da Cdyn foi de  $17,3 \pm 1,0 \text{ mL.cmH}_2\text{O}^{-1}$  sofrendo ainda maiores reduções no grupo em que o tempo de isquemia normotérmica era de 30 min, Cdyn de  $7,3 \pm 1,6 \text{ mL.cmH}_2\text{O}^{-1}$ . Alguns estudos demonstraram diferenças entre as medidas de complacência quando compararam os modos PCV e VCV. Johnsson (JOHANSSON, 1975), na década de 1970, avaliando pacientes internados em UTI, mostrou diferença na complacência pulmonar e na distribuição dos gases, com resultados favoráveis com o uso de fluxo desacelerado comparado ao uso de fluxo constante. Entretanto, não houve diferença significativa em relação à troca gasosa. Johnsson & Lofstrom (JOHANSSON &

LOFSTROM, 1975) confirmaram os mesmos resultados obtidos anteriormente em pacientes sem doença respiratória sob anestesia geral. Rappaport e cols (RAPPAPORT, SHPINER *et al.*, 1994) observaram melhora mais rápida da complacência e melhor ventilação, quando pacientes com SARA foram ventilados em PCV. Estes autores atribuíram a melhora da complacência ao recrutamento alveolar mais efetivo na modalidade PCV.

Embora tenham ocorrido importantes reduções das complacências dinâmica e estática do sistema respiratório, estas tenderam à estabilização e foram facilmente manejadas com a adequação dos parâmetros ventilatórios.

A medida mais importante da função do pulmão transplantado é sua habilidade em oxigenar o sangue (BUCHANAN, DELIMA *et al.*, 1995). Neste experimento, apesar do prejuízo verificado nas trocas gasosas, os pulmões transplantados mantiveram a habilidade de realizar troca gasosa e, em alguns casos, tiveram excelente desempenho na oxigenação. Não foi encontrada nenhuma diferença estatisticamente significativa na oxigenação e na ventilação entre os grupos VCV e PCV. Optou-se por realizar gasometrias do sangue arterial e do sangue venoso misto, com sangue coletado na artéria pulmonar para obtenção da  $PaO_2$ ,  $PvO_2$  e da diferença entre a  $SaO_2$  e a  $SvO_2$  (delta  $SO_2$ ). A monitorização do sangue venoso misto é utilizada para avaliar o desequilíbrio entre o suprimento de oxigênio e a demanda tecidual em doentes críticos, tanto nas salas de cirurgia como em UTI (BEALE, GROVER *et al.*, 1993). A  $PvO_2$  e a  $SvO_2$  refletem o oxigênio residual após a extração de oxigênio tecidual (VAN DER HOEVEN *et al.*, 1999). O modo ventilatório não interferiu sobre a relação  $PaO_2/FiO_2$ , (equivalente a  $PaO_2$ ) e na  $PvO_2$ .

A compressão pulmonar pela ventilação mecânica, somada à instalação da lesão de isquemia e reperfusão, diminui a complacência, aumenta as pressões das vias aéreas, promove distribuição inadequada da ventilação com alteração da relação ventilação/perfusão e áreas de atelectasias que provêm graus variados de *shunt*. Estas alterações podem eventualmente, comprometer gravemente a oxigenação. Não foram medidas as frações de *shunt* intrapulmonar pela impossibilidade de medir o débito cardíaco.

Verificamos uma tendência à redução da  $PaO_2/FiO_2$  e da  $PvO_2$  no tempo; entretanto, as médias da  $PaO_2$  em ambos os grupos estiveram acima de 200 mmHg, com

grande variabilidade. A partir dos 210 min, a redução do índice de oxigenação tendeu a estabilizar. Graficamente, a partir dos 120 min, os valores da PaO<sub>2</sub> são maiores no grupo PCV. As modificações na PvO<sub>2</sub> apresentam maior estabilidade com valores abaixo de 40 mmHg, que apontam para grande perturbação da oxigenação tecidual.

Ao se considerar o desempenho final da oxigenação em nosso estudo, ocorreu lesão pulmonar aguda (PaO<sub>2</sub><200 mmHg) em três cães no grupo VCV e em dois animais do grupo PCV. Entretanto, de forma surpreendente para um modelo de lesão tão grave, houve dois animais em cada grupo que terminaram o experimento com PaO<sub>2</sub> superior a 400 mmHg, fato que ilustra a reação compensatória de cada animal às alterações estabelecidas após a reperfusão do enxerto e as diferentes respostas às mesmas medidas terapêuticas. Em estudo realizado por Lee e cols (LEE, MARTICH *et al.*, 1996), foram avaliados 69 pacientes submetidos a transplante de pulmão unilateral, onde foi identificado como melhor fator preditivo negativo para prever uma estadia na UTI maior que 5 dias, a relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200 mmHg. Isto confirma que a gravidade da lesão pulmonar provoca aumento de morbidade e mortalidade, conforme demonstrado neste experimento.

Especificamente com relação à influência do VCV versus PCV na troca gasosa, poucos estudos apontam benefícios da PCV sobre a relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (ABRAHAM & YOSHIHARA, 1990; DAVIS JR, BRANSON *et al.*, 1996). Abraham e cols. (ABRAHAM & YOSHIHARA, 1990), em 10 pacientes com insuficiência respiratória grave mostrou melhora da PaO<sub>2</sub>, oferta e consumo de O<sub>2</sub> com PCV sem promover efeitos adversos na hemodinâmica. Estudo publicado por Davis e cols (DAVIS JR, BRANSON *et al.*, 1996) comparou PCV com VCV, com onda desacelerada e com onda quadrada, em 25 pacientes com SARA. Os resultados obtidos mostraram que as duas formas de ventilação com onda de fluxo desacelerada apresentaram melhora da oxigenação, com diminuição da PPI e com aumento da Pmédia comparada à onda de fluxo quadrado.

Diversos fatores podem explicar a diferença de oxigenação observada entre VCV e PCV. Com frequência, o uso de diferentes volumes correntes propicia que sejam comparados volumes mais altos com outros mais baixos. O padrão de fluxo quadrado gera níveis de fluxos inspiratórios menores. Desta forma, resultados tendenciosos podem ser obtidos por existirem fatores que privilegiam o modo PCV (VALIATTI, 1999).

A PEEP tem sido utilizada para estabilizar o recrutamento alveolar, melhorando a

hipoxemia, a complacência pulmonar e a relação  $V'/Q'$  em síndrome da angústia respiratória aguda. Os baixos níveis de PEEP utilizados neste experimento (5 cmH<sub>2</sub>O) podem ter contribuído com os mais baixos níveis de PaO<sub>2</sub> por terem facilitado a ocorrência de atelectasias e, provavelmente, momentos de recrutamento e desrecrutamento alveolar, o que interfere negativamente no desempenho das trocas gasosas. Ademais, embora existam raros relatos de níveis de PEEP utilizados na rotina pós-operatória dos transplantados de pulmão, Briegel e cols (BRIEGEL *et al.*, 1998) apontam, numa revisão dos transplantes pulmonares realizados num hospital universitário de Munique (Alemanha), que preferem níveis moderados de PEEP (5 a 8 cmH<sub>2</sub>O) combinados com o modo PCV. Não foi objetivo deste experimento avaliar a interferência dos níveis de PEEP na lesão de I/R, embora futuros estudos deveriam combinar este recurso das estratégias protetoras da ventilação mecânica combinado com diferentes modos ventilatórios.

Fujino e cols (FUJINO, KIRMSE *et al.*, 1999) (1999) estudaram o efeito do modo ventilatório, do tempo inspiratório (tI) e dos níveis de PEEP na VLP, em ovelhas com lesão pulmonar induzida por solução salina. Evidenciaram que os melhores resultados na oxigenação foram obtidos no modo VCV com relação I:E de 1:1 e com PCV em qualquer R I:E. Independente do modo ventilatório, confirmaram a importância do nível de PEEP, que deve ser estabelecido acima do P<sub>flex-inf</sub> para promover melhora nas trocas gasosas e na mecânica pulmonar. Eles demonstraram que a aplicação de altos PEEP na VLP, elimina heterogeneidades na relação  $V'/Q'$  e melhora a mecânica respiratória. Mais recentemente, o mesmo grupo, utilizando o mesmo modelo experimental (FUJINO, GODDON *et al.*, 2000), comparou a VLP com a ventilação gasosa, aplicando estratégias de ventilação de proteção pulmonar (EVPP): PCV, PEEP fixado em 1 cmH<sub>2</sub>O acima do P<sub>flex-inf</sub>, PPI limitada a 35 cmH<sub>2</sub>O. Mesmo aplicando EVPP, os resultados foram significativamente diferentes no grupo que combinou PCV com PLV. Neste grupo, houve uma melhor resposta na ventilação e na preservação da estrutura pulmonar. O grupo ventilado apenas com ventilação gasosa e com EVPP obteve resultados semelhantes na troca gasosa quando comparado ao grupo com VLP. Uma importante retenção de CO<sub>2</sub> no grupo da ventilação gasosa confirmou que a melhora causada pela VLP na mecânica pulmonar reflete na remoção do CO<sub>2</sub>. Estes estudos confirmam o papel do PCV em

combinação com outras estratégias de proteção pulmonar e a importância dos níveis de PEEP.

Além da manutenção de níveis fixos de PEEP, a inexistência de níveis de auto – PEEP (ou PEEP intrínseco) foi certificada através do acompanhamento da curva de fluxo versus tempo e da monitorização dos níveis de PEEP fornecidos pelo monitor gráfico de ventilação Tracer<sup>®</sup>. Na vigência de qualquer suspeita, era realizada uma pausa expiratória de 5 segundos no controle do ventilador Servo-900C, permitindo a obtenção dos reais valores da PEEP.

Utilizou-se como um dos recursos para reverter a ocorrência de hipoxemias graves, manobras de recrutamento alveolar. Na impossibilidade, pela metodologia deste estudo de aumentar o volume corrente de forma permanente, a hiperinsuflação pulmonar foi realizada por 5 segundos com um aumento de 50% no volume corrente expirado e com PPI de 35 cmH<sub>2</sub>O. Esta conduta provocou aumentos transitórios no volume corrente e, em algumas vezes, quedas na SaO<sub>2</sub> de 2-3%, seguida por um aumento nem sempre permanente. A queda transitória da saturação, em resposta à hiperinsuflação, é devida ao aumento na área não perfundida do pulmão e à diminuição na SvO<sub>2</sub> resultante da queda transitória no débito cardíaco produzida pela hiperinsuflação. Quando a pressão intratorácica normal é restaurada, o débito cardíaco retorna ao normal e o benefício do procedimento de re-expansão torna-se aparente.

Coincidentes com os nossos achados, outros autores não encontraram diferenças estatisticamente significantes entre os dois modos ventilatórios com relação à oxigenação (MERCAT, GRAINI *et al.*, 1993; MUÑOZ, GUERRERO *et al.*, 1993; LESSARD, GUÉRNOT *et al.*, 1994; RAPPAPORT, SHPINER *et al.*, 1994; MANG, KACMAREK *et al.*, 1995).

A comparação entre VCV e PCV em situações de pós-operatório cirúrgico foi recentemente abordada num estudo que avaliou pacientes com relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200 mmHg e shunt pulmonar após cirurgia de revascularização do miocárdio (CASTELLANA, MALBOUISSON *et al.*, 2003). Ambos os modos ventilatórios foram eficientes no tratamento da hipoxemia observada nesses pacientes. O padrão de administração do fluxo inspiratório mostrou-se pouco relevante.

A diferença entre a SaO<sub>2</sub> e SvO<sub>2</sub> ( $\Delta$ SO<sub>2</sub> - %) representa as alterações da SvO<sub>2</sub>, levando em consideração a saturação de O<sub>2</sub> arterial. Uma diferença maior que 30%

demonstra alterações relevantes da SvO<sub>2</sub>. A SvO<sub>2</sub> é um indicador de transferência de oxigênio através da membrana capilar dos alvéolos, do débito cardíaco e da utilização periférica de oxigênio. Uma queda na SvO<sub>2</sub>, refletida pelo aumento da ΔSO<sub>2</sub>, pode ser devida à redução na transferência de oxigênio ao nível dos pulmões, queda no transporte de O<sub>2</sub> aos tecidos ou aumento da utilização tecidual de oxigênio. A SvO<sub>2</sub> depende ainda da SaO<sub>2</sub>, da PaO<sub>2</sub>, da concentração de hemoglobina e da forma da curva de dissociação da hemoglobina (pH, PCO<sub>2</sub>, temperatura, concentração de 2,3 difosfoglicerato) (BAELE *et al.*, 1982; EDWARDS & R.M., 1998). Um valor de SvO<sub>2</sub> <60 mmHg, na presença de troca gasosa adequada, indica queda do débito cardíaco, alto consumo de oxigênio ou pode refletir uma alteração da relação V'/Q'. A relação entre a SvO<sub>2</sub>, ou do conteúdo do sangue venoso misto de O<sub>2</sub> (CvO<sub>2</sub>), com a função cardiopulmonar, pode ser demonstrada pelo rearranjo da equação de Fick:

$$CvO_2 = \frac{CaO_2 - VO_2}{\text{Débito cardíaco}}$$

Onde: CaO<sub>2</sub> = conteúdo de O<sub>2</sub> no sangue arterial, CvO<sub>2</sub> = conteúdo de O<sub>2</sub> no sangue venoso misto, VO<sub>2</sub> = Consumo de oxigênio. Os fatores desta equação são interdependentes. A alteração de um, pode produzir alterações compensatórias no outro sem, portanto, alterar a CvO<sub>2</sub>. Uma queda da SvO<sub>2</sub> e conseqüentemente da CvO<sub>2</sub> pode ser compensada com aumento do débito cardíaco (EDWARDS & R.M., 1998). De acordo com esta equação, a SvO<sub>2</sub> reflete o débito cardíaco total, assumindo o CaO<sub>2</sub> a taxa metabólica, anestesia e níveis de hematócritos estáveis (MCDANIEL *et al.*, 1995). Portanto, a SvO<sub>2</sub> reflete as funções pulmonar e cardíaca, o fluxo sangüíneo tecidual e o consumo de O<sub>2</sub>. A SvO<sub>2</sub> não tem acurácia para representar a dessaturação venosa de órgãos específicos e da acidemia, pois ela representa a saturação de um *pool* de sangue venoso proveniente de todos os leitos capilares que extraem oxigênio e é completamente misturado no ventrículo direito (MCDANIEL, ZWISCHENBERGER *et al.*, 1995). Em decorrência, embora a ΔSO<sub>2</sub> demonstre a ocorrência de problemas extrapulmonares, ela não identifica a região comprometida.

Nossos resultados confirmam um aumento gradativo da ΔSO<sub>2</sub>, com grandes variações provavelmente devidas às diferentes respostas às drogas vasoativas e ao manejo hemodinâmico (**Figura 17**). Na presença de dramáticas reduções da SvO<sub>2</sub> (aumento da



$\Delta\text{SO}_2$ ) com o uso de 100% de oxigênio e, considerando um consumo de oxigênio estável, o grau de dessaturação depende apenas de dois fatores: da fração de shunt e do nível de dessaturação do sangue venoso misto. Para uma mesma fração de shunt, entre as medidas para minimizar a queda da  $\text{SaO}_2$ , podem estar a de elevar o conteúdo de sangue venoso misto pelo uso de fármacos e a da otimização hemodinâmica, para aumentar o débito cardíaco. Essas condutas foram adotadas. Russel e cols (RUSSEL & JAMES, 2000), com o uso de adrenalina e isoprenalina na presença de queda da  $\text{SvO}_2$ , em modelo de ventilação monopulmonar em porcos, obteve aumento do shunt e do consumo de oxigênio. Esses resultados podem ser atribuídos à inibição do reflexo de vasoconstricção hipóxica ou a efeitos diretos desses fármacos promovendo vasodilatação pulmonar.

A mensuração da relação peso úmido/peso seco dos enxertos pulmonares não contribuiu para uma estimativa de diferentes graus de edema pulmonar. Ambos os grupos tiveram relação peso úmido/peso seco similares.

Todas as variáveis de oxigenação monitoradas refletem que, embora existam grandes flutuações na resposta dos pulmões transplantados, eles tiveram desempenho funcional suficiente para oxigenar o sangue, mesmo após isquemia normotérmica de 3 horas.

Nas variáveis usadas para monitorar a ventilação, ficaram demonstradas grandes elevações dos níveis da  $\text{PaCO}_2$  e da  $\text{PvCO}_2$  desde o término do transplante. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Entretanto, os valores de  $\text{PaCO}_2$  e  $\text{PvCO}_2$  mantiveram-se todo o tempo em níveis superiores no grupo VCV em relação ao grupo PCV (**Figura 18**). Desta forma, com o uso de volumes minuto similares, com menores ajustes de fR e maior  $\text{Pmédia}$ , os animais do grupo PCV se mantiveram com  $\text{PaCO}_2$  menores. Dois cães no grupo VCV e um cão no grupo PCV, apresentaram  $\text{PaCO}_2$  maior que 55 mmHg ao final do experimento, confirmando um pior desempenho na habilidade de eliminar o  $\text{CO}_2$ . As alterações encontradas provavelmente devem-se ao aumento do espaço morto fisiológico, decorrente das grandes alterações da relação  $\text{V}'/\text{Q}'$ . Toivonen e cols (TOIVONEN, 2000), em trabalho de revisão em pacientes transplantados, mostrou que é freqüente a capacidade de difusão do  $\text{CO}_2$  estar diminuída nos enxertos pulmonares.

Com relação à eliminação de  $\text{CO}_2$  e à redução do espaço morto fisiológico (relação  $\text{V}_D/\text{V}_T$ ), o modo PCV teria teoricamente maiores chances de promover menores

níveis de PaCO<sub>2</sub> e menor V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub> por sua propensão em promover melhor distribuição dos gases intra-alveolares. Entretanto, a maioria dos estudos não evidencia qualquer diferença significativa entre VCV e PCV (MERCAT, GRAINI *et al.*, 1993; POLESE, LUBLI *et al.*, 1997) (ABRAHAM & YOSHIHARA, 1990; LESSARD, GUÉRNOT *et al.*, 1994; DAVIS JR, BRANSON *et al.*, 1996). RAPPAPORT e cols (RAPPAPORT, SHPINER *et al.*, 1994), assinalaram que a PCV parece acompanhar-se, ao longo do tempo, de tendência à normalização mais rápida na eliminação do CO<sub>2</sub> nesta modalidade. Esta seria a vantagem a considerar, particularmente nos casos em que houvesse tendência à hipercapnia.

Carraretto (CARRARETTO, 2002) avaliou a aplicabilidade da ventilação controlada a pressão, bem como as alterações hemodinâmicas e ventilatórias, na presença de pneumoperitônio, comparando-a com a ventilação controlada a volume em dezesseis cães anestesiados sem a presença de estímulo cirúrgico. Com a aplicação do pneumoperitônio e suas conseqüentes alterações, encontrou diferenças no volume corrente, que apresentou valores mais elevados e, maior estabilidade da pressão parcial do CO<sub>2</sub> no sangue arterial no grupo PCV, sem alterações da pressão parcial do O<sub>2</sub> no sangue arterial. A ventilação controlada a pressão mostrou-se efetiva para procedimentos com a aplicação do pneumoperitônio, recomendando atenção do anestesiológico para controle rigoroso da ventilação alveolar, ajustando a pressão inspiratória no modo PCV para manter uma eliminação adequada do CO<sub>2</sub> e oxigenação.

A análise histopatológica dos fragmentos pulmonares revelou dano alveolar difuso, principal achado histológico da lesão de I/R, após o término do experimento sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos VCV e PCV. O dano alveolar difuso é uma característica limitada e estereotipada da reação pulmonar a uma agressão aguda (TRAVIS, COLBY *et al.*, 2002). As alterações produzidas pela lesão de I/R podem envolver do epitélio à necrose endotelial, colapso alveolar e, eventualmente, a produção de fibroblastos (KATZENSTEIN & ASKIN, 1990). Os achados histológicos mais comuns da lesão de I/R são o edema alveolar e intersticial, hemorragia alveolar e acúmulo de neutrófilos dentro dos tecidos. Neste estudo, o padrão de lesão aguda pulmonar foi evidenciado pela presença de edema alveolar, áreas de colapsos, reação inflamatória com intensa participação dos neutrófilos e hemorragia (**Quadro 3**). Nem todas as alterações foram visualizadas na seqüência temporal das amostras analisadas. Provavelmente, na

análise histológica de todo o pulmão poder-se-ia acompanhar o acúmulo das alterações basais, encontradas no pulmão do doador, com aquelas presentes no momento do sacrifício dos animais.

Numerosos estudos experimentais mostram a importância da lesão das células epiteliais e do endotélio na patogênese do dano alveolar difuso, embora a susceptibilidade de cada um desses tipos de célula varie de acordo com a espécie (SHREENIWAS, LARRY *et al.*, 1996; DE PERROT, LIU *et al.*, 2003). A lesão endotelial resulta em vazamento de fluidos capilares para dentro do interstício e eventualmente para dentro dos espaços alveolares. Este aumento da permeabilidade capilar ocorre em todos os tipos de lesão pulmonar aguda, como por exemplo, a SARA e a lesão de I/R. A destruição do alinhamento das células alveolares adicionada ao exsudato intra-alveolar, formará a membrana hialina. Colapso e coalescência dos alvéolos ocorrem nessas aéreas e provocam a aparência de espessamento intersticial. A inflamação intersticial acompanha essas alterações (ADOUMIE *et al.*, 1992; HICKLING *et al.*, 1998).

A presença de colapso alveolar de intensidade e distribuição variáveis foi a alteração mais freqüente no pulmão dos doadores antes de qualquer agressão externa. A ausência de PEEP na ventilação estabelecida no doador no período de isquemia normotérmica pode ter contribuído com a extensão das áreas atelectásicas.

O segundo achado mais freqüente foi a resposta inflamatória caracterizada por uma ou mais dessas alterações: recrutamento de granulócitos para dentro de espaços aéreos, neutrófilos em espaços aéreos; infiltrado inflamatório intersticial e marginação neutrocitária vascular. Foi freqüente a presença de neutrófilos nos espaços alveolares e no interstício, recrutamento de granulócitos para dentro de espaços aéreos e marginação neutrocitária, que demonstram a participação e migração dos neutrófilos compatível com a fase inicial da lesão de isquemia reperfusão. O mecanismo preciso da lesão celular é incerto, mas os neutrófilos são vistos como parcialmente responsáveis. A ativação de complemento estimula os neutrófilos, os quais se aderem aos capilares pulmonares, quando substâncias que lesam diretamente o endotélio são liberadas e atraem outras células inflamatórias. Toxinas circulantes, macrófagos e plaquetas colaboram na produção e no aumento da lesão (QAYUMI *et al.*, 1998; FISER *et al.*, 2001).

Adoumie e colaboradores (ADOUMIE, SERRICK *et al.*, 1992) estudaram, em modelo canino de transplante pulmonar, a hipótese de que a lesão isquêmica no enxerto

pulmonar tornava-o mais susceptível à rejeição. A ocorrência de alterações provocadas pela lesão de I/R avaliadas por lavado broncoalveolar e biópsia pulmonar, por até uma semana pós-transplante, evidenciou que a resposta inflamatória ocorre a partir de uma hora após a reperfusão do enxerto pulmonar, com marginação de neutrófilos e áreas de edema alveolar. Essas alterações são mais pronunciadas em 4 horas, com áreas de infiltração neutrocitária dentro do parênquima e nos espaços alveolares. Concluíram que este insulto inflamatório contribui para o influxo local e ativação de células imunes efetoras tais como células T citotóxicas e células naturais *killer* com liberação de mediadores tais como TNF $\alpha$  e IL-2. Estas alterações não somente contribuem para a disfunção precoce do enxerto mas podem predispor a uma rejeição tardia.

Ao contrário do esperado, não foram evidenciadas importantes áreas de edema nos fragmentos examinados. A explicação para tal fato, que não condiz com as repercussões evidenciadas na troca gasosa e ao estágio inicial da lesão de I/R, deve-se provavelmente ao tamanho da amostra e à pequena região pulmonar avaliada.

Nenhum sinal de membrana hialina foi encontrado, pois o período de 6 horas de avaliação é muito curto para que ela esteja aparente. A membrana hialina, embora seja a marca histológica da fase aguda da lesão pulmonar, se desenvolve somente após 3 a 7 dias (TRAVIS, COLBY *et al.*, 2002). Áreas de necrose, descamação epitelial ou ruptura de septos alveolares foram mais evidentes no grupo PCV, o que pode retratar a destruição de unidades alveolares pela ventilação mecânica ou pela lesão de I/R. A presença de hemorragia alveolar comprova a lesão microvascular direta decorrente da lesão de I/R. A perda de função e da integridade morfológica dos pulmões tem sido atribuída ao efeito deletério dos radicais livres produzidos durante a reperfusão pós-isquêmica. (QAYUMI, NIKBAKHT-SANGARI *et al.*, 1998)

Nossos resultados confirmam o padrão esperado das alterações mais precoces de lesão aguda. Entretanto, vários fatores combinados podem levar a este padrão de lesão, como a toxicidade ao oxigênio, a ventilação mecânica e a própria lesão de I/R (ADOUMIE, SERRICK *et al.*, 1992; DOS SANTOS & SLUTSKY, 2000). Numa biópsia, diferentes áreas ou sobreposições de lesões podem aparecer. Desta forma, a etiologia do dano alveolar difuso não pode ser determinada histologicamente, mas a causa da lesão pode ser inferida pela história clínica e a complementação da hipótese pode ser feita com exames laboratoriais. Não existe forma de distinguir se essas lesões decorrem das

hiperdistensões promovidas pela ventilação mecânica ou se são decorrentes da lesão de isquemia reperfusão (DREYFUSS, SOLER *et al.*, 1995; HICKLING, WRIGHT *et al.*, 1998; DOS SANTOS & SLUTSKY, 2000).

Diferentes abordagens têm sido propostas para ventilar pulmões lesados, algumas das quais estão sendo testadas na lesão de I/R após transplante de órgãos. Três estudos experimentais abordam estratégias ventilatórias após a reperfusão do enxerto pulmonar (ITANO, AOE *et al.*, 1999; ANDRADE, 2001; DE PERROT, LIU *et al.*, 2003). Desses, os dois primeiros testaram o uso de perfluorocarbonos em modelos de transplante pulmonar através do emprego da ventilação líquida parcial (VLP).

No primeiro estudo, publicado em 1999 (ITANO, AOE *et al.*, 1999), os autores utilizaram pela primeira vez ventilação líquida parcial com perfluorocarbono com o objetivo de reduzir a lesão de reperfusão após transplante pulmonar. Utilizaram um modelo canino de transplante pulmonar com tempo de isquemia hipotérmica de 18 horas e período de observação de 360 min após reperfusão do enxerto. Utilizando perfluorocarbonos, verificaram que havia um aumento significativo da PaO<sub>2</sub> no grupo que fora submetido à VLP, não havendo diferença significativa em relação à PaCO<sub>2</sub>. A diferença alvéolo-arterial e a relação V'/Q' foram significativamente menores no grupo com VLP.

No estudo realizado anteriormente no mesmo laboratório de cirurgia experimental (ANDRADE, 2001) (ANDRADE, MARTINS *et al.*, 2004), comparou-se a ventilação líquida parcial e a ventilação gasosa convencional, no modo VCV em modelo experimental semelhante ao do presente estudo. Doze cães foram estudados em 6 horas de observação pós-transplante pulmonar. Foram obtidos resultados opostos aos relatados por Itano e cols (ITANO, AOE *et al.*, 1999). A PaO<sub>2</sub> manteve-se mais elevada no grupo submetido à ventilação gasosa convencional além de apresentar menores níveis de PaCO<sub>2</sub>. Neste modelo experimental, a ventilação líquida parcial com perfluorocarbono não se mostrou mais efetiva do que a do grupo controle na manutenção das trocas gasosas após o transplante pulmonar. Os resultados conflitantes provavelmente relacionaram-se às doses de perfluorocarbono utilizadas, gravidade da lesão de I/R causada neste modelo, além do manejo ventilatório e das propriedades físico-químicas do perfluorocarbono utilizado (Perfluorodecalina).

Atualmente, apenas um estudo realizado em modelo experimental em ratos, examinou uma estratégia de ventilação gasosa em modelo de lesão de I/R após transplante de pulmão (DE PERROT, IMAI *et al.*, 2002). Os autores inovaram, ao compararem uma estratégia de ventilação convencional com outra de ventilação mecânica com estresse mínimo. Os pulmões transplantados foram ventilados em um dos grupos com  $V_T$  equivalente a 50% da capacidade inspiratória e baixo nível de PEEP (grupo controle) e, o grupo da estratégia protetora recebeu um baixo volume corrente, correspondente a 20% da capacidade inspiratória do pulmão esquerdo e a PEEP foi ajustada de acordo com a curva PV, para minimizar o estresse pulmonar. Após 3 horas da reperfusão, a oxigenação, os níveis de citocinas, a elastância e os sinais morfológicos de lesão pulmonar apresentaram melhores resultados no grupo submetido à estratégia protetora. Este estudo comprova que o modo ventilatório usado nas fases iniciais da reperfusão do transplante pulmonar pode influenciar a lesão de I/R.

Este estudo em modelo experimental de transplante de pulmão foi o primeiro na literatura de que se tem notícia até o presente momento, a testar os dois modos ventilatórios (VCV e PCV) mais comumente encontrados nos ventiladores convencionais de anestesia e terapia intensiva. Ademais são acrescentadas evidências científicas que favorecem a tomada de decisão na prática clínica. Não encontrou-se qualquer diferença estatisticamente significativa em relação às variáveis de troca gasosa e mecânica monitoradas e, nenhuma alteração histopatológica que sugira qualquer benefício de uma modalidade sobre a outra. O modo de ventilação controlada a pressão (PCV) teve comportamento similar ao modo VCV no desempenho funcional do enxerto pulmonar nas primeiras 6 horas de pós-operatório. Ambos os modos ventilatórios nas condições determinadas neste experimento foram efetivos em garantir a sobrevivência e o desempenho funcional do pulmão transplantado.

A complexidade do manuseio clínico dos receptores pós-transplante de pulmão envolve mecanismos nos quais o modo ventilatório não influiria para promover diferenças na troca gasosa, mecânica respiratória ou histopatológicas, com base nos achados de nosso estudo experimental. Entretanto tal inferência deve ser feita com cautela, uma vez que nosso estudo utilizou modelo experimental de lesão de I/R muito grave imposta pelo prolongado período de isquemia normotérmica pré-extração pulmonar. Nossos dados

indicaram que, neste cenário, o modo ventilatório isoladamente não foi suficiente para modificar o desempenho dos enxertos até 6 horas após a reperfusão.

Os avanços da ventilação mecânica e as pesquisas na busca de estratégias eficazes para o manejo de lesões pulmonares agudas ainda são, em sua maioria, insuficientes para promoverem redução da morbimortalidade. Quanto mais for compreendida a fisiopatologia da lesão de isquemia e reperfusão e dos fatores que interferem na viabilidade dos enxertos pulmonares, maior eficácia será obtida no manejo pós-operatório desses pacientes. A participação da ventilação mecânica e seus potenciais efeitos lesivos merecem mais investigação, embora os recursos atualmente disponíveis dificilmente serão suficientes para sobrepor a cascata de eventos biológicos desencadeados ao implantar um órgão estranho ao organismo receptor.

Nossos resultados confirmam a hipótese de nulidade isto é, a ventilação controlada a volume (VCV) comparada à ventilação controlada a pressão exercem as mesmas repercussões no desempenho funcional dos enxertos pulmonares no pós-operatório imediato em modelo canino de transplante pulmonar unilateral avaliado pela troca gasosa (oxigenação e ventilação) e na mecânica respiratória.

O impacto da estratégia ventilatória no resultado final do paciente transplantado pode estar sendo subestimada. A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos e o entendimento de como a ventilação pode interferir no manejo do paciente pós-transplante merece persistir sendo investigada. Mesmo que não se estabeleça uma relação causal sobre o desfecho, o conhecimento destes efeitos precisa ser desvendando e expandidos e pode ser útil na prevenção ou na intensidade da lesão de I/R.

Novas pesquisas serão necessárias para mudar a percepção da forma adequada de instituir a prótese ventilatória e novos questionamentos devem ser estimulados sobre os regimes tradicionais de ventilação no tratamento de lesão pulmonar aguda e, em particular, da lesão de isquemia e reperfusão. Encontrarem-se novas terapias ou recursos ventilatórios pode impedir que a lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica exerça um papel relevante na taxa de mortalidade dos pacientes submetidos a transplante de pulmão. Assim sendo, outros estudos estão sendo empreendidos no laboratório da FFFCMPA para a avaliação de métodos alternativos de ventilação e de preservação do enxerto para o controle da lesão de isquemia e reperfusão pulmonar no doador.

## CONCLUSÕES



## 7. CONCLUSÕES

O modo ventilatório não influenciou o desempenho funcional dos enxertos pulmonares pós-transplante ao longo de 6 horas de avaliação no presente modelo.

- O modo ventilatório não promoveu efeitos significativos na mecânica respiratória, tendo apresentado variações semelhantes nos grupos ventilados a pressão ou a volume.
- O modo ventilatório não promoveu efeitos significativos nas trocas gasosas, tendo apresentado variações semelhantes nos grupos ventilados a pressão ou a volume.
- Alterações histopatológicas encontradas nos pulmões dos animais de ambos os grupos (VCV e PCV) foram características de lesão pulmonar aguda e não apresentaram correlação com o modo ventilatório.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAHAM, E.&YOSHIHARA, G. R. R. T. Cardiorespiratory effects of pressure controlled ventilation in severe respiratory failure. Chest, v.98, p.1445-1449. 1990.
- ADAMS, A. P.;ECONOMIDES, A. P.;FINLAY, W. E. I.&SYKES, M. K. The effects of variations of inspiratory flow waveform on cardiorespiratory function during controlled mechanical ventilation in normo-, hypo-, and hypervolaemic dogs. Br J Med, v.42, p.818-1970. 1970.
- ADOUMIE, R.;SERRICK, C.;GIAID, A.&HENNID, H. Early cellular events in the lung allograft. Ann Thorac Surg, v.54, p.1071-1077. 1992.
- AITCHISONA, J. D.;ORRB, H. E.;FLECKNELLB, P. A.;KIRBYA, J. A.&DARKA, J. H. Functional assessment of non-heart-beating donor lungs: prediction of post-transplant function. European Journal of Cardio-thoracic Surgery, v.20, p.187-194. 2001.
- AL-SAADY, N.&BENNETT, E. D. Decelerating inspiratory flow wave form improves lung mechanics and gas exchange in patients on intermittent positive pressure ventilation. Intensive Care Med, v.11, p.68-75. 1985.
- AMATO, M. B. O.;BARBAS, C. S. V.;MEDEIROS, D. M.;MAGALDI, R. B.;SCHETTINO, G. P. P.;FILHO, G. L.;KAIRALLA, R. A.;DEHEINZELI, D.;MUNOZ, C.;OLIVEIRA, R.;TAKAGAKI, T. Y.&CARVALHO, C. R. R. Effect of a protective - ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med, v.338, n.6, p.347-354. 1998.
- AMATO, M. B. O.;BARBAS, C. S. V.;MEDEIROS, D. M.;SCHETTINO, G. P. P.;FILHO, G. L.;KAIRALLA, R. A.;D., D.;MORAIS, C.;FERNANDES, E. O.;TAKAGAKI, T. Y.&CARVALHO, C. R. R. Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med, v.152, p.1835-1846. 1995.
- ANDERSON, D. C.;GLAZER, H. S.;SEMENKOVICH, J.;PILGRAM, T. K.;TRULOCK, E. P.&COOPER, J. D. Lung transplant edema: chest radiography after lung transplantation - the first 10 days. Radiology, v.195, p.275-281. 1995.
- ANDRADE, C. F. Impacto da ventilação líquida parcial com perfluorocarbono após a reperfusão do enxerto em modelo canino de transplante pulmonar unilateral esquerdo. (Dissertação de Mestrado (Pneumologia)). Pneumologia, UFRGS, Porto Alegre, 2001. 89 p.
- ANDRADE, C. F.;FORTIS, E. A. F.&CARDOSO, P. G. Ventilação líquida: revisão da literatura. J Pneumol, v.28, n.6, p.351-361. 2002.
- ANDRADE, C. F.;MADKE, G. R.;PILLA, E. S.;TONIETTO, T.;MARTINS, L. K.;ANFLOR, J. L. C.;SILVA, N. B.;FELICETTI, J. C.;CAMARGO, J. J.

P.&CARDOSO, P. F. G. Impacto da ventilação líquida parcial com perfluorocarbono após a reperfusão do enxerto em modelo canino de transplante pulmonar unilateral esquerdo. Abstract. J Pneumol, v.26, n.supl3, p.s43. 2000.

ANDRADE, C. F.;MARTINS, L. K.;TONIETTO, T.;KOEFFENDER, C.;ANFLOR JR, L. C.;SILVA, N. B.;FELICETTI, J. C.;CAMARGO, J. J. P.;FORTIS, E. A. F.&CARDOSO, P. F. G. Partial liquid ventilation with perfluorodecalin following unilateral canine lung allotransplantation utilizing non-heart-beating donors. J Heart Lung Transplant., v.23, n.2, p.241-250. 2004.

ARCASOY, S. M.&KOTLOFF, R. M. Medical Progress: Lung Transplantation. N Engl J Med, v.340, n.14, p.1081-1091. 1999.

ARDS, N. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The acute respiratory distress syndrome network. N Engl J Med, v.342, n.18, p.1301-1308. 2000.

ARMSTRONGJR, B. W.&MACINTYRE, N. R. Pressure - controlled, inverse ratio ventilation that avoids air trapping in the adult respiratory distress syndrome. Crit Care Med, v.23, n.2, p.279-285. 1995.

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

AULER JR, J. O.;CARMONA, M. J.;SILVA, M. H.;SILVA, A. M.&DO AMARAL, R. V. Haemodynamic effects of pressure-controlled ventilation versus volume-controlled ventilation in patients submitted to cardiac surgery. Clin. Intensive Care, v.6, n.3, p.100-106. 1995.

BACHA, E. A.;HERVÉ, P.&MURAKAMI, S. Lasting beneficial effect of short-term nitric oxide on graft function after lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg, v.112, p.590-598. 1996.

BAELE, P. L.;MCMICHAN, J. C.;MARSH, M.;SILL, J. C.&SOUTHORN, P. A. Continuous monitoring of mixed venous oxygen saturation in critically ill patients. Anesth and Analg, v.61, n.6, p.513-517. 1982.

BAKER, A. B.;COLLIS, J. E.&COWIE, R. W. Effects of varying inspiratory flow waveform and time in intermittent positive pressure ventilation II: various physiological variables. Br Anaesth, v.49, p.1221-1233. 1977.

BATES, J. H. T.;ROSSI, A.&MILIC-EMILI, J. Analysis of the behaviour of the respiratory system with constant inspiratory flow. J. Appl. Physiol., v.58, p.1840-1848. 1985.

BEALE, R.;GROVER, E. R.;SMITHIES, M.&BIHARI, D. Acute respiratory distress syndrome ('ARDS'): no more than a severe acute lung injury? Br Med J, v.307, p.1335-1339. 1993.

BERGMAN, N. A. Effects of varying respiratory waveforms on gas exchange. Anesthesiology, v.28, p.390-395. 1967.

BERGMAN, N. A. Effect of varying respiratory waveforms on distribution of inspired gas during artificial ventilation. Am Rev Respir Dis, v.100, p.518-525. 1969.

BONASSA, J. Princípios básicos dos ventiladores artificiais. In: VENTILAÇÃO MECÂNICA VOL 1 - BÁSICO. CARVALHO, C. (Ed.). Séries Clínicas Brasileiras de Medicina Intensiva - Ventilação Mecânica Volume I - Básico. São Paulo: Atheneu, v.8, 2000. Princípios básicos dos ventiladores artificiais., p.69-124

BONETTI, E.;FANTONI, D. T.&AULER JR, J. O. C. Avaliação da anestesia com baixo fluxo de gases, comparando ventilação com pressão controlada à ventilação com tempo controlado - pressão limitada e fluxo constante de gases. modelo experimental em coelhos. Rev Bras Anesthesiol, v.53, n.1, p.25-38. 2003.

BRIEGEL, J.;GROH, J.&HALLER, M. Perioperative management of patients undergoing lung transplantation. Curr Opin Anaesthesiol, v.11, n.1, p.51-59. 1998.

BROCCARD, A. F.;HOTCHKISS, J. R.;SUZUKI, S.;OLSON, D.&MARINI, J. J. Effects of mean airway pressure and tidal excursion on lung injury induced by mechanical ventilation in an isolated perfused rabbit lung model. Critical Care Medicine, v.27, n.8, p.1533-1541. 1999.

BRUCE, A. W.&MACINTYRE, N. R. Pressura controlled, inverse ratio ventilation that avoids air trapping in the adult respiratory distress syndrome. Crit Care Med, v.23, n.2, p.279-285. 1995.

BUCHANAN, S. A.;DELIMA, N. F.;BINNS, O. A.;MICHAEL, C.;MAUNEY, M. C.;COPE, J. T.;LANGENBURG, S. E.;K.S., S.;BIANCHI, J. D.;PAREKH, V. I.;TRIBBLE, C. G.&KRON, I. L. Pulmonary function after non-heart-beating lung donation in a survival model. Ann Thorac Surg, v.60, p.38-46. 1995.

BUCHANAN, S. A.;MAUNEY, M. C.;PAREKH, V. I.;DELIMA, N. F.;BINNS, O. A.;COPE, J. T.;SHOCKEY, K. S.;C.G., T.&I.L., K. Intratracheal surfactant administration preserves airway compliance during lung reperfusion. Ann Thorac Surg, v.62, n.6, p.1617-1621. 1996.

CARDOSO, P. F. G. Perfusão pulmonar anterograda versus retrograda na preservação pulmonar para transplante em modelo canino de viabilidade pulmonar pós-mortem. (Tese de Doutorado (em cirurgia torácica)). UFRGS, Porto Alegre, 2000. 123 p.

CARRARETTO, A. R. Estudo comparativo dos efeitos hemodinâmicos e ventilatórios da ventilação controlada a volume ou a pressão, em cães submetidos ao pneumoperitônio. (Dissertação (Mestrado em Anestesiologia)). Faculdade de Medicina, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Botucatu, 2002. 100 p.

CARVALHO, C. R. R. Ventilação mecânica - volume I - básico, com o relatório do II consenso brasileiro de ventilação mecânica. São Paulo: Atheneu, v.8I. 2000a. 459 p. (Série Clínicas Brasileiras de Medicina Intensiva)

CARVALHO, C. R. R. Ventilação Mecânica - Volume II - Avançado. São Paulo: Atheneu, v.9. 2000b. 441 p. (Série Clínicas Brasileiras de Medicina Intensiva)

CARVALHO, W. B.&MANGIA, C. M. F. Ventilação Pulmonar Mecânica Convencional em Neonatologia. In: CRR., C. (Ed.). Ventilação Mecânica: básico. São Paulo: Atheneu, v.1, 2000. Ventilação Pulmonar Mecânica Convencional em Neonatologia., p.147-188

CASTELLANA, F. B.;MALBOUISSON, M. S.;CARMONA, M. J. C.;LOPES, C. R.&AULER JR, J. O. C. Comparação entre ventilação controlada a volume e a pressão no tratamento da hipoxemia no período pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio. Rev Bras Anesthesiol, v.53, n.4, p.440-448. 2003.

CHRISTIE, J. D.;BAVARIA, J. E.;PALEVSKY, H. I.;LITZKY, L.;BLUMENTHAL, N. P.;L.R., K.&KOTLOFF, R. M. Primary graft failure following lung transplantation. Chest, v.114, p.51-60. 1998.

COMBES, A.;COSTA, M.;TROUILLET, J. L.;BAUDOT, J.;MOKHTAR, I. M.;GIBERT, C.&CHASTRE, J. Morbidity, mortality, and quality -of-life outcomes of patients requiring > 14 days of mechanical ventilation. Crit Care Med, v.31, n.5, p.1373-1381. 2003.

CONACHER, I. D. Isolated lung transplantation: a review of problems and guide to anaesthesia. Br. F. Anaesth., v.61, p.468-474. 1988.

CONACHER, I. D.;MCNALLY, B.;CHOUDHRY, A. K.&MCGREGOR, C. G. Anaesthesia for isolated lung transplantation. Br J Anaesth, v.60, n.5, p.588-591. 1988.

D'ARMINI, A. M.;ROBERTS, C. S.;LEMASTERS, J. J.&EGAN, T. M. Lung retrieval from cadaver donors with nonbeating hearts: optimal preservation solution. J Heart Lung Transplant, v.15, n.5, p.496-505. 1996.

DAVIS JR, K.;BRANSON, R. D.;CAMPBELL, R. S.&POREMBKA, D. T. Comparison of volume contro and pressure control ventilation: Is flow waveform the diference? The journal of trauma: injury, Infection, and Critical Care, v.41, n.5, p.808-814. 1996.

DE HOYOS, A.;DEMAJO, W.;SNELL, G.;MILLER, J.;WINTON, T.;MAURER, J. R.&PATTERSON, G. A. Preoperative prediction of the use cardiopulmonary bypass in lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surgery, v.106, p.787-796. 1993.

DE PERROT, M.;IMAI, Y.;VOLGYESI, G. A.;WALLELL, T. K.;LIU, M.;J.B., M.;MCRAE, K.;ZHANG, H.;SLUSTKY, A. S.;RANIERI, V. M.&KESHAVJEE, S. Effect of ventilator -induced lung injury on the development of reperfusion injury in a rat lung transplant model. J Thorac Cardiovasc Surgery, v.124, n.6, p.1137-1144. 2002.

DE PERROT, M.;LIU, M.;WADDELL, T. K.&KESHAVJEE, S. Ischemia-reperfusion-induced lung injury - state of the art. Am. J. respir Crit Care Med, v.167, p.490-511. 2003.

DELLA ROCCA, G.;COSTA, G. M.;COCCIA, C.;POMPEI, L.;DI MARCO, P.&PIETROPAOLI, P. Preload Index: pulmonary artery occlusion pressure versus intrathoracic blood volume monitoring during lung transplantation., v.95, n.4, p.835-843. 2002.

DELLA ROCCA, G.&G.M., C. Preload indexes in thoracic anesthesia. Curr Opin Anaesthesiol, v.16, p.69-73. 2003.

DEMEO, D. L.&GINNS, L. C. Lung transplantation at the turn of the century. Annu. Rev.Med., v.52, p.185-201. 2001.

DOS SANTOS, C. C.&SLUTSKY, A. S. Mechanisms of ventilator-induced lung injury: a perspective. J Appl Physiol, v.89, p.1645-1655. 2000.

DREYFUSS, D.;BASSET, G.;SOLER, P.&G., S. Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. Am Rev Respir Dis, v.132, n.4, p.880-884. 1985.

DREYFUSS, D.&SAUMON, G. Ventilator-induced Lung Injury. Lessons from experimental studies. Am J Respir Crit Care Med, v.157, n.1, p.294-323. 1998.

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

EDWARDS, J. D.&R.M., M. Importance of the sampling site for measurement of mixed venous oxygen saturation in shock. Crit Care Med, v.26, n.8, p.1356-1360. 1998.

EGAN, T. M.;ULICNY , K., S;LAMBERT, C., J.&WILCOX , B. R. Effect of a free radical scavenger on cadaver lung transplantation. Ann Thorac Surg, v.55, p.1453-1459. 1993.

ESTEBAN, A.;ALIA, I.&GORDO, F. Prospective randomized trial comparing pressure-controlled ventilation and volume-controlled ventilation in ARDS. Chest, v.117, n.6, p.1690-1696. 2000.

FISER, S. M.;TRIBBLE, C. G.;LONG, S. M.;KAZA, A. K.;KERN, J. A.&KRON, I. L. Pulmonary macrophages are involved in reperfusion injury after lung transplantation. Ann Thorac Surg, v.71, p.1134-1139. 2001.

FLECKNELL, P. A. Anaesthesia of animals for biomedical research. Br. J. Anaesthesia, v.71, p.885-894. 1993.

FUJINO, Y.;GODDON, S.;CHICHE, J. D.;HROMI, J.&KACMAREK, R. M. Partial liquid ventilation ventilates better than gas ventilation. Am J Respir Crit Care Med, v.162, n.2 Pt 1, p.650-657. 2000.

FUJINO, Y.;KIRMSE, M.;HESS, D.&KACMAREK, R. M. The effect of mode, inspiratory time, and positive end-expiratory pressure on partial liquid ventilation. Am J Respir Crit Care Med, n.159, p.1087-1095. 1999.

GAMMON, R. B.;SHIN, M. S.&R.H., G. Clinical risk factors for pulmonary barotrauma: A multivariate analysis. Am. J Resp Crit Care Med., v.152, p.1235-1240. 1995.

GATTINONI, L.;PESENTI, A.;AVALI, L.;ROSSI, F.&BOMBINO, M. Pressure-Volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure: computed tomographic scan study. Am Rev Respir Dis, v.136, p.730-736. 1987.

GLASMMAN, L. R.;KEENAN, R. J.;FABRIZIO, M. C.;SONETT, J. R.;BIERMAN, M. I.;PHAM, S. M.&GRIFFITH, B. P. Extracorporeal membrane oxygenation as an adjunct treatment for primary graft failure in adult lung transplant recipients. J Thorac Cardiovasc Surgery, v.110, p.723-727. 1995.

GROVER, F. L.;BARR, M. L.;EDWARDS, L. B.;MARTINEZ, F. J.;PIERSON III, R. N.;ROSENGARD, B. R.&MURRAY, S. Thoracic transplantation. American Journal of Transplantation, v.3, n.Supl 4, p.91-102. 2003.

GULDAGER, H.;NIELSEN, S. L.;CARL, P.&SOERENSEN, M. B. A comparison of volume control and pressure-regulated volume control ventilation in acute respiratory failure. Critical Care, n.2, p.75-77. 1997.

HARRINGER, W.;WIEBE, K.;STRÜBER, M.;FRANKE, U.;NIEDERMEYER, J.;FABEL, H.&HAVERICH, A. Lung Transplantation - 10 year experience. European Journal of Cardio-thoracic Surgery, v.16, p.546-554. 1999.

HICKLING, K. G.;WALSH, J.;HENDERSON, S. J.&JACKSON, R. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low -volume, pressure -limited ventilation with permissive hipercapnia: a prospective study. Crit Care Med, v.22, n.10, p.1568-1578. 1994.

HICKLING, K. G.;WRIGHT, T.;LAUBSCHER, K.;TOWN, I. G.;TIE, A.;GRAHAM, P.;MONTEATH, J.&A'COURT, G. Extreme hypoventilation reduces ventilator-induced lung injury during ventilation with low positive end-expiratory pressure in saline-lavaged rabbits. Crit Care Med, v.26, n.10, p.1690-1697. 1998.

HUDSON, L. D. Progress in understanding Ventilator-Induced lung Injury. Editorial. Jama, v.282, n.1, p.77-78. 1999.

ITANO, H.;AOE, M.;ICHIBA, S.;YAMASHITA, M.;H., D.;ANDOU, A.&SHIMIZU, N. Partial liquid ventilation for acute allograft dysfunction after canine lung transplantation. Ann Thorac Surg, v.67, n.2, p.332-339. 1999.



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

JANSSON, L.&JONSON, B. A theoretical study on flow patterns of ventilators. Scand. J. Respir. Dis., v.53, p.237-246. 1972.

JOHANSSON, H. Effects on breathing mechanics and gas exchange of different inspiratory gas flow patterns in patients undergoing respiratory treatment. Acta Anaesthesiol Scand, v.19, p.19-27. 1975.

JOHANSSON, H.&LOFSTROM, J. B. Effects on breathing mechanics and gas exchange of different inspiratory gas flow patterns during anesthesia. Acta Anaesthesiol Scand, v.19, p.8-18. 1975.

JONES, M. T.;HSIEH, C.;YOSHIKAWA, K.;PATTERSON, G. A.&COOPER, J. D. A new model for assessment of lung preservation. J Thorac Cardiovasc Surg, v.96, n.4, p.608-614. 1988.

KATZ, W. E.;GASIOR, T. A.;J.J., Q.;LAZAR, J. M.;FIRESTONE, L.&B.P., G. Immediate effects of lung transplantation on right ventricular morphology and function in patients with variable degrees of pulmonary hypertension. J Am. Coll Cardiol, v.27, p.384-391. 1996.

KATZENSTEIN, A. A.&ASKIN, F. B. Acute lung injury patterns: diffuse alveolar damage, acute interstitial pneumonia, bronchiolitis obliterans - organizing pneumonia. In: KATZENSTEIN AA, A. F. (Ed.). Surgical Pathology of Non-neoplastic Lung Disease. Philadelphia: W. B. Saunders Company., 1990. Acute lung injury patterns: diffuse alveolar damage, acute interstitial pneumonia, bronchiolitis obliterans - organizing pneumonia., p.9-57

KAYANO, K.;DATE, H.;UNO, K.;SHIMIZU, N.&TERAMOTO, S. Evaluation of viability of the canine cadaver lung for transplantation. Acta Med Okayama, v.47, p.329-337. 1993.

KELLER, C. A. The donor lung: conservation of a precious resource. Thorax, v.53, p.506-513. 1998.

KESHAVJEE, S. H.;YAMAZAKI, F.;CARDOSO, P. F. G.;MCRITCHIE, D. I.;G.A., P.&COOPER, J. D. A method for safe twelve-hour pulmonary preservation. J Thorac Cardiovasc Surg, v.98, n.4, p.529-534. 1989.

KESHAVJEE, S. H.;YAMAZAKI, F.;YOKOMISE, H.;CARDOSO, P. F.;MULLEN, J. B.;SLUTSKY, A. S.&PATTERSON, G. A. The role of dextran 40 and potassium in extended hypothermic lung preservation for transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg, v.103, n.2, Feb, p.314-25. 1992.

- KHAN, S. U.;SALLOUM, J.&P.B., O. D. Acute pulmonary edema after lung transplantation:the pulmonary reimplantation response. Chest, v.116, n.1, p.187-194. 1999.
- KING, R. C.;BINNS, O. A.;RODRIGUEZ, F.;KANITHANON, R. C.;DANIEL, T. M.;SPOTNITZ, W. D.;TRIBBLE, C. G.&KRON, I. L. Reperfusion injury significantly impacts clinical outcome after pulmonary transplantation. Ann Thorac Surg, v.69, p.1681-1685. 2000.
- KOHMANN, J. C.;CASTRO, M.;SILVA, U.;RUSCHEL, M.;MADRUGA, G.;FELICETTI, J. C.;CAMARGO, J. J. P.&CARDOSO, P. F. G. Efeito da prostaglandina E1 na viabilidade pulmonar de cadáver após transplante pulmonar unilateral em cães. Rev Col Bras Cir, v.22, n.5, p.275-278. 1995.
- KOHMANN, J. C.;LIMA E SILVA, U.;MADKE, G.;PILLA, E. S.;FELICETTI, J. C.;CAMARGO, J. J. P.;BITTENCOURT, P. I. H.&CARDOSO, P. F. G. Perfusion pulmonar anterógrada versus retrógrada na preservação pulmonar para transplante em modelo canino de viabilidade pulmonar pós-morte. J Pneumol, v.25, n.2, p.78-83. 1999.
- KOHMANN, J. C.;SILVA, U. L.;MADKE, G.;PILLA, E. S.&CARDOSO, P. F. G. Perfusion pulmonar anterógrada versus retrógrada na preservação pulmonar para transplante em modelo canino de viabilidade pulmonar pós-morte. Acta Cir Bras 1, v.12, n.supl 2, p.79-80. 1997.
- 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, v.135, n.2, p.312-315. 1987.
- LEE, K. H.;MARTICH, D.;BOUJOUKOS, A. J.;KEENAN, R. J.&GRIFFITH, B. P. Predicting ICU length of stay following single lung transplantation. Chest, v.110, p.1014-1017. 1996.
- LESSARD, M. R.;GUÉRNOT, E.;H., L.;LEMAIRE, F.&BROCHARD, L. Effects of pressure-controlled with different I:E ratios versus volume-controlled ventilation on respiratory mechanics, gas exchange, and hemodynamics in patients with adult respiratory distress syndrome. Anesthesiology, v.80, n.5, p.983-991. 1994.
- LOEHE, F.;MUELLER, C.;ANNECKE, T.;SIEBEL, A.;BITTMANN, I.;MESSMER, K. F.&SCHILDBERG, F. W. Pulmonary graft function after long-term preservation of non-heart-beating donor lungs. Ann Thorac Surg, v.69, n.5, May, p.1556-62. 2000.
- LYAGER, S. Influence of flow pattern on the distribution of respiratory air during intermittent positive-pressure ventilation. Acta Anaesthesiol Scand, v.12, p.191-211. 1968.
- MAGNAY, A. R. Recent advances in intubation and mechanical ventilation. Paediatric Respiratory Reviews, v.2, p.184-194. 2001.

MALARKKAN, N.;SNOOK, N. J.&LUMB, A. B. New aspects of ventilation in acute lung injury. Anaesthesia, v.58, n.7, p.647–667. 2003.

MANG, H.;KACMAREK, R. M.;RITZ, R.;WILSON, R. S.&KIMBALL, W. P. Cardiorespiratory effects of volume-and pressure-controlled ventilation at various I/E ratios in an acute lung injury model. Am. J. Respir. Crit. Care Med., v. 151, p.-. 1995.

MARIK, P. E.&KRIKORION, J. Pressure - controlled ventilation in ARDS: a practical approach. Chest, v.112, p.1102-1106. 1997.

MARINI, J. J.;CROOKE, P. S.&TRUWIT, J. D. Determinants and limits of pressure preset ventilation: A mathematical model of pressure control. J Appl Physiol, v.67, p.1081-1092. 1989.

MARINI, J. J.;O'QUIN, R.&CULVER, B. H. Estimation of transmural cardiac pressures in mechanically ventilated patients with hyperinflation. J Apply Physiol, v.53, p.384. 1982.

MARKSTROM, A. M.;LICHTWARCK-ASCHOFF, M.;SVENSSON, B. A.;NORDGREN, K. A.&SJOSTRAND, U. H. Ventilation with constant versus decelerating inspiratory flow in experimentally induced acute respiratory failure. Anesthesiology, v.84, n.4, p.882-889. 1996.

MARRARRO, G. Intraoperative ventilation. Paediatric Anaesthesia, v.8, p.373-382. 1998.

MASSONE, F. Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1999. 225 p.

MCDANIEL, L. B.;ZWISCHENBERGER, J. B.;VERTREES, R. A.;NUTT, L. B. S.;UCHIDA, T.;NGUYEN, T.&KRAMER, G. C. Mixed venous oxygen saturation during cardiopulmonary bypass poorly predicts regional venous saturation. Anesth and Analg, v.80, n.3, p.466-472. 1995.

MEADE, M. O.;GRANTON, J. T.;MATTE-MARTYN, A.;MCRAE, K.;WEAVER, B.;CRIPPS, P.&KESHAVJEE, S. H. A randomized trial of inhaled nitric oxide to prevent ischemia-reperfusion injury after lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med, v.167, n.11, Jun 1, p.1483-9. 2003.

MERCAT, A.;GRAINI, L.;TEBOUL, J.;LENIQUE, F.&RICHARD, C. Cardiorespiratory effects of pressure-controlled ventilation with and without inverse ration in the adult respiratory distress syndrome. Chest, v.104, n.3, p.871-875. 1993.

MODELL, H. I.&CHENEY, F. W. Effects of inspiratory flow pattern on ga exchange in normal and abnormal lungs . J Appl Physiol, v.46, p.1103-1107. 1979.

MONTGOMERY, A. B.;STAGER, M. A.;CARRICO, C. J.&HUDSON, L. D. Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis, v.132, p.485-489. 1985.

MORARD, M. R. S. Efeito de um novo modulador do TNF-alfa e inibidor de fosfodiesterase (LASSBio 596) sobre a lesão de isquemia-reperfusão pulmonar. (doutorado). Departamento de Cirurgia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2003. 158 p.

MUÑOZ, J.;GUERRERO, J. E.;ESCALANTE, J. L.;PALOMINO, R.&DE LA CALLE, B. Pressure controlled versus controlled mechanical ventilation with decelerating inspiratory flow. Crit. Care Med, v.21, n.8, p.1143-1148. 1993.

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, v.149, p.1327-1334. 1994.

NIELSEN, J. B.;SJOSTRAND, U.;EDGREN, E. L.;LICHTWARCK-ASCHOFF, M.&SVENSSON, B. A. An experimental study of different ventilatory modes in piglets in severe respiratory distress induced by surfactant depletion. Intensive Care Med, v.17, p.225-233. 1991.

PETERSEN, G. W.&BAIER, H. Incidence of pulmonary barotrauma in a medical ICU. Crit Care Med, v.11, p.67-69. 1993.

PINGLETON, S. K. Barotrauma in acute lung injury: Is it important? Crit Care Med, v.23, p.223. 1995.

PINHEIRO, B. V.;ALCÂNTARA, H.;LARGES, C. M.&BEPPU, O. S. Ventilação mecânica volume controlada versus pressão controlada em modelo canino de lesão pulmonar aguda:efeitos cardiorespiratórios e sobre o custo de oxigênio da respiração. Jornal de Pneumologia, v.28, n.1. 2002.

POLESE, G.;LUBLI, P.;LUZZANI, A.;MILIC-EMILI, J.&ROSSI, A. Effects of inspiratory flow waveforms on arterial blood gases and respiratory mechanics after open heart surgery. Eur. Respir. J., v.10, n.12, p.2820-2824. 1997.

POMPÍLIO, C. E.&CARVALHO, C. R. R. Ventilação mecânica: definição e classificação. In: CARVALHO, C. (Ed.). Ventilação Mecânica: básico. São Paulo: Atheneu, v.1, 2000. Ventilação mecânica: definição e classificação., p.125-133

QAYUMI, A. K.;NIKBAKHT-SANGARI, M.;GODIN, D. V.;ENGLISH, J. C.;HORLEY, K. J.;KEOWN, P. A.;LIM, S. P.;ANSLEY, D. M.&M.S., K. The relationship of ischemia-reperfusion injury of transplanted lung and the up-regulation of major histocompatibility complex II on host peripheral. J Thorac Cardiovasc Surg, v.115, p.978-989. 1998.

RANIERI, V. M.;SUTER, P. M.&SLUTSKY, A. S. Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. Letters. JAMA, v.284, n.1. 2000.

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, v.282, n.1, Jul 7, p.54-61. 1999.

RAPPAPORT, S. H.;SHPINER, R.;YOSHIHARA, G.;WRIGHT, J.;CHANG, P.&ABRAHAM, E. Randomized, prospective trial of pressure-limited versus volume-controlled ventilation in severe respiratory failure. Crit Care Med, v.22, n.1, Jan, p.22-32. 1994.

RAU, J. L. Inspiratory flow patterns: the shape of ventilation. Respiratory Care, v.38, n.1, p.132-140. 1993.

RAU, J. L.&SHELLEDY, D. C. The effects of varying inspiratory flow waveforms on peak and mean airway pressures with time-cycled volume ventilator: A bench study. Respir Care, v.36, n.5, p.347-356. 1991.

ROBERTS, C. S.;D'ARMINI, A. M.&EGAN, T. M. Canine double-lung transplantation with cadaveric donors. J Thorac Cardiovasc Surg, v.112, p.577-583. 1996.

RUSSEL, W. J.&JAMES, M. F. The effects on increasing cardiac output with adrenaline or isoprenaline on arterial haemoglobin oxygen saturation and shunt during one-lung ventilation. Anaesth Intensive Care, v.28, p.636-641. 2000.

SCHNAPP, L. M.;CHIN, D. P.;SZAFLARSKI, N.&MATTHAY, M. A. Frequency and importance of barotrauma in 100 patients with acute lung injury. Critical Care Medicine, v.23, n.2, p.272-278. 1995.

SHAPIRO, B. A.&PERUZZI, T. W. Respiratory care. In: MILLER, R. D. (Ed.). Anesthesia. Philadelphia:: Churchill Livingstone, v.2, 2000. Respiratory care., p.2403-2442

SHREENIWAS, R.;LARRY, L. S.;MANGALA, N.;CARLTON, C. M.&MARBOE, C. C. Adhesion molecules (E-Selectin and ICAM-10 in pulmonary allograft rejection. Chest, v.110, p.1143-1149. 1996.

SIEMENS. Servo Ventilator 900 C. Manual de Instrucciones: 14.4 p. 1990.

SINGH, H.&BOSSARD, R. F. Perioperative anaesthetic considerations for patients undergoing lung transplantation. Can J Anaesth, v.44, n.3, p.284-299. 1997.

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

SLUTSKY, A. S.&TREMBLAY, L., N. Multiple system organ failure: is mechanical ventilation a contributing factor? Am J Respir Crit Care Med, v.157, p.1721-1725. 1998.

SMITH, R. A.&VENUS, B. Cardiopulmonary effects of various inspiratory flow profiles during controlled mechanical ventilation in a porcine lung model. Crit Care Med, v.16, n.8, p.769-. 1988.

STEEN, S.;SJÖBERG, T.;L., P.;LIAO, Q.;ERIKSSON, L.&L., A. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. Lancet, v.357, p.825-829. 2001.

SUTHERLAND, K. R.;STEINBERG, K. P.;MAUNDER, R. J.;MILBERG, J. A.;ALLEN, D. L.&HUDSON, L. D. Pulmonary infection during the acute respiratory distress syndrome (ARDS). Am J Respir Crit Care Med, v.152, p.550-556. 1995.

SUZANNE, T.;KARAMZADEH, A.;YUNG, G. J.;KRIETT, J.;JAMIESON, S. W.&SMITH, C. M. Predicting survival of lung transplantation candidates with idiopathic interstitial pneumonia: Does PaO<sub>2</sub> predict survival? Chest, v.122, n.3, p.779-784. 2002.

TERZI, R. G. G.&CARVALHO, C. R. R. História da ventilação mecânica. In: ATHENEU (Ed.). Séries Clínicas Brasileiras de Medicina Intensiva - Ventilação Mecânica Volume I - Básico. São Paulo, v.8, 2000. História da ventilação mecânica., p.1-27

THOMAS, P. A.&JOLLY, P. C. Preservation of pulmonary surfactant activity in canine lung allografts by immune suppressive therapy. J Thorac Xcardiovasc Surg, v.55, p.405-410. 1968.

TOBIN, J. M. Culmination of an era in research on the acute respiratory distress syndrome. Editorial. N Engl J Med, v.342, n.18. 2000.

TOBIN, M. J. Advances in mechanical ventilation. N Engl J Med, v.344, n.26, p.1986-1996. 2001.

TOIVONEN, H. J. Anaesthesia for patients with a transplanted organ. Acta Anaesthesiol Scand, v.44, n.7, p.812-833. 2000.

TRAVIS, W. D.;COLBY, T. V.;KOSS, M. N.;ROSADO-DE-CHRISTENSON, M. L.;MÜLLER, N. L.&T.E., K. J. Transplantation pathology. In: (Ed.). Non- Neoplastic Disorders of the Lower Respiratory Tract. Atlas of nontumor pathology. Washington, DC.: American Registry of Pathology and the Armed Forces Institute of Pathology., 2002. Transplantation pathology., p.747-765

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

TREMBLAY, L.;VALENZA, F.;RIBEIRO, S. P.;LI, J.&SLUTSKY, A. S. Injurious ventilatory strategies increases cytokines and c-fos m-RNA expression in a isolated rat lung model. J Clin Invest, v.99, p.944-952. 1997.

TRULOCK, E. P. Lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med, v.155, p.789-818. 1997.

TUGRUL, M.;CAMCI, E.;KARADENIZ, H.;SENTURK, M.;PEMBECI, K.&AKPIR, K. Comparison of volume controlled with pressure controlled ventilation during one-lung anaesthesia. Br. J. Anaesth., v.79, n.3, p.306-310. 1997.

ULICNY JR, K. S.;EGAN, T. M.;LAMBERT JR, C. J.;REDDICK, R. L.&WILCOX, B. R. Cadaver lung donors: effect of preharvest ventilation on graft function. Ann Thorac Surg, v.55, n.5, p.1185-1191. 1993.

VALIATTI, J. L. S. Ventilação controlada a volume versus ventilação controlada a pressão. Efeitos sobre trocas gasosas e mecânica pulmonar. Departamento de Cirurgia, Universidade Federal de São Paulo - escola Paulista de Medicina, São Paulo, 1999. 96 p.

VAN DER HOEVEN, M. A. H. B.;MAERTZDORF, W. J.&BLANCO, C. E. Relationship between mixed venous oxygen saturation and markers of tissue oxygenation in progressive hypoxic hypoxia and in isovolemic anemic hypoxia in 8-12 - day-old piglets. Crit Care Med, v.27, n.9, p.1885-1892. 1999.

VAN RAEMDONCK, D. E. M.;JANNIS, N. C. P.;REGA, F. R. L.;DE LEYN, P. R. J.;FAMENG, W. J.&LERUT, T. E. Extend preservation of ischemic pulmonary graft by postmortem alveolar expansion. Ann Thorac Surg, v.64, p.801-808. 1997.

VELDHUIZEN, R. A. W.;LEE, J.;SANDLER, D.;HULL, W.;WHITSETT, J.;LEWIS, J. F.;POSSMAYER, F.&NOVICK, R. J. Alterations in pulmonary surfactant composition and activity after experimental lung transplantation. Am Rev Respir Dis, v.148, p.208-215. 1993.

WARE, L.&MATTHAY, M. The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med, v.342, n.18, p.1334-1349. 2000.

WARNECKE, G.;MARTIN, S.;FRAUND, S.;HOHLFELD, J. M.&A., H. Combined exogenous surfactant and inhaled nitric oxide therapy for lung ischemia-reperfusion injury in minipigs. Transplantation, v.71, n.9, p.1238-1244. 2001.

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, v.110, p.556-565. 1974.

WEISWASSER, J.;LUEDERS, M.&STOLAR, C. J. Pressure versus volume cycled ventilation in liquid - ventilation neonatal piglet lungs. Journal of Pediatric Surgery, v.33, n.7, p.1152-1162. 1998.

XIE, G.;LIN, S.;PRESTON, H.;TAYLOR, C.;KEARNEY, K.;SAPIN, P.&SMITH, M. Assessment of left ventricular diastolic function after single lung transplantation in patients with severe pulmonary hypertension. Chest, v.114, n.2, p.477-481. 1998.

YANG, S. C.&YANG, S. P. Effects of inspiratory flow waveforms on lung mechanics, gas exchange, and respiratory metabolism in COPD patients during mechanical ventilation. Chest, v.122, p.2096-2104. 2002.