

**"Modelo Experimental para Obtenção de Lesão
Pulmonar por Inalação de Fumaça"**

Juan Miguel Ochoa Tejeda.

Juan Miguel Ochoa Tejeda

**"Modelo Experimental para Obtenção de Lesão
Pulmonar por Inalação de Fumaça"**

ORIENTADORA: Profa. Dra. Ilma Aparecida Paschoal.

CO-ORIENTADOR: Prof. Carlos Frazatto Jr.†

Trabalho apresentado a Faculdade
de Ciências Médicas da UNICAMP,
para obtenção de Título de Mestre
em Medicina, na área de Cirurgia.

CAMPINAS - SÃO PAULO
1992

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

A minha Esposa e Filhos

Cristina, Rodrigo e Guilherme.

Pela sua paciência e dedicação
que me permitiram roubar-lhes inúmeras horas
de suas vidas, na realização deste trabalho.

A meus Pais

Luis Norberto e Zoila Elvira.

Simplesmente artífices das minhas
realizações.

AGRADECIMENTOS

Dr. Paulo Eduardo Iazzetti, chefe da Unidade de Medicina Hiperbárica do H.C. - UNICAMP.

Dra. Rosana C.M. Ribeiro de Paiva.

Sr. William Adalberto Silva. e

Sra. Maria Dionisia de Oliveira, do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental, da F.C.M. da UNICAMP.

Profa. Dra. Nelci Fenalti Hoehr.

Dra. Rosângela G. Peccinini Machado e

Dra. Sueli Moreira de Mello, do Centro de Controle de Intoxicações, Laboratório de Toxicologia H.C. - UNICAMP.

Profa. Dra. Albina Messias de A.M. Altemani

Dra. Izilda Aparecida Cardinalli

Sr. Marco Antonio Gongora e

Sr. Ismael Vencio, do Departamento de Anatomia Patológica da F.C.M. da UNICAMP.

Prof. Dr. Fortunato Badan Palhares, chefe do Departamento de Medicina Legal da F.C.M. da UNICAMP.

Dra. Vera Lúcia Leite Bonfitto, Patologista - Piracicaba

Prof. Jonathan Biele e

Profa. Clarice Azevedo de Luna Freire, do Departamento de Estatística - IMECC - UNICAMP.

Prof. Nelson Bolsani, do Centro de Tecnologia da UNICAMP

Dr. Luiz Roberto Ghizzi, Ex-residente de Cirurgia Plástica da F.C.M. - UNICAMP.

Em especial à:

Profa. Dra. Ilma Aparecida Paschoal, pela sua confiança, dedicação e estímulo na orientação e realização desta tese.

Prof. Dr. Carlos Frazatto Jr., pelo apoio, confiança e exemplo ético na aceitação da co-orientação.

Dr. Paulo Henrique Facchina Nunes, pela sua amizade, ética e incentivo constante durante todo o período de pós-graduação.

INDICE

I) RESUMO	1
II) INTRODUÇÃO	2
II-1) ESTUDO DE REVISÃO DAS LESÕES PULMONARES EM HUMANOS	
II-1-a) REFERÊNCIAS HISTÓRICAS	4
II-1-b) COMPOSIÇÃO DA FUMAÇA	4
II-1-c) CONSIDERAÇÕES CLÍNICAS	10
II-1-d) MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS	13
II-1-e) CONSIDERAÇÕES ANATOMO - PATOLÓGICOS	18
II-1-f) COMENTÁRIOS	20
II-2) ESTUDO DE REVISÃO DE MODELOS EXPERIMENTAIS EM ANIMAIS	
II-2-a) REVISÃO DA LITERATURA	21
II-2-b) COMENTÁRIOS	26
III) OBJETIVOS	27
IV) MATERIAL E MÉTODOS	28
IV-1) CASUÍSTICA	28
IV-2) MATERIAL	28
IV-3) MÉTODOS	30
IV-3-a) PESQUISAS PRE-LIMINARES	30
IV-3-b) METODOLOGIAS EFETIVA	30
V) RESULTADOS	32
V-1) AVALIAÇÃO CLÍNICA	32
V-2) RESULTADOS CO-OXIMÉTRICOS	32
V-3) RESULTADOS ANATOMO-PATOLÓGICOS	36
V-4) AVALIAÇÃO E DISCRIMINAÇÃO DOS RESULTADOS ANATOMO-PATOLÓGICOS	37
VI) DISCUSSÃO	38
VII) CONCLUSÕES	47
VIII) REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
IX) APÊNDICE	

I) RESUMO

Apresenta-se um modelo experimental em ratos, reproduzindo-se os sinais clínico-patológicos da "Angústia Respiratória" vista em humanos, através de uma lesão pulmonar primária de tipo químico, induzida pela inalação dos produtos tóxicos da combustão de materiais comuns nos locais de incêndio.

Utilizou-se um aparelho inalador de fumaça especialmente desenhado, e baixo custo de construção, onde 80 ratos da raça Wistar foram expostos à fumaça, obtendo-se uma metodologia capaz de reproduzir a lesão inalatória.

São discutidos critérios anátomo-patológicos, bioquímicos CO-oximétricos, assim como também aspectos referentes aos materiais de combustão, e prováveis mecanismos fisiopatológicos.

SUMMARY

This study was planned to obtain an experimental model of pulmonary injury induced by smoke resulting from the combustion of materials usually found in common fires.

The final objective was to reproduce the pulmonary lesions similar to the adult respiratory distress syndrome that are observed in patients rescued from fires.

To avoid the effects of high temperature a special apparatus was designed to permit the inhalation of toxic products of combustion at room temperature. This apparatus is very simple and easy build.

The chosen animal was the rat and the methodology of exposure to the toxic fumes was able to induced pulmonary lesions whose existence was demonstrated on morphological and functional analysis.

II) INTRODUÇÃO

A lesão do trato respiratório pela inalação de fumaça é uma complicação frequente e grave em pessoas envolvidas em incêndios. A morbidade e mortalidade destas vítimas é devida à lesão pelo calor e/ou fumo.

Se o grau e área de queimaduras constituem indicadores da lesão cutânea pelo calor, ainda não existem medições satisfatórias desenvolvidas para as lesões por inalação.

Admite-se que a incidência seja de 15 a 30% ou mais em pacientes atendidos em Centros de Queimados⁽¹⁾. Trabalhos recentes como o de Thompson⁽²⁾, apresentam o relato de 1.018 pacientes do Serviço de Queimaduras da Universidade do Texas, onde 88 deles tiveram lesões por inalação, o que representou uma incidência de 8,6%; no entanto, com o desenvolvimento de novas alternativas de diagnóstico precoce, como são o uso de substâncias radioativas do tipo do xenônio⁽³⁾ e, posteriormente, a partir de 1.975 com o uso do fibrobroncoscópio, foi possível estabelecer o envolvimento que anteriormente a estas metodologias eram estimados entre 2,9 a 11,8%. Segundo Crapo⁽⁴⁾ e Trunkey⁽⁵⁾, aproximadamente 50% dos relatórios de morte em incêndios tem como causa a inalação de fumaça. Pacientes queimados sem lesões por inalação, tem uma mortalidade de 4,1% nas series estudadas por Thompson; no entanto, quando a queimadura acompanha-se de lesão inalatória a mortalidade é de 60,1%, e dependendo da porcentagem de área corporal queimada, o risco de morte pode atingir até 83% dos casos.

A lesão por inalação ocorre como resultado da exposição do trato respiratório aos componentes tóxicos da fumaça. Esta é uma mistura de gases e partículas sólidas em variadas concentrações, produzidas como consequência da combustão incompleta de materiais comuns nos locais de incêndio. O tipo e intensidade da lesão são determinadas pelos gases inalados, concentração e tempo de exposição aos mesmos. Nas lesões pulmonares pela inalação dos produtos tóxicos da combustão, deve-se ter em conta a possível combinação de alguns fatores⁽⁶⁾:

- 1) Hipóxia por respiração de ar com baixo conteúdo de oxigênio, posto que a pressão parcial deste gas pode estar consideravelmente reduzida, pelo alto consumo de oxigênio nos processos de combustão, originando-se misturas gasosas hipóxicas com níveis de PO_2 entre 10 a 14 mmHg, valores estes pouco tolerados pelo miocárdio e cérebro humanos.

- 2) Asfixia química pelos cianetos e monóxido de carbono(CO), que atuam tanto na mitocôndria diretamente como no transporte de oxigênio.

- 3) As lesões pulmonares produzidas pelo calor ou pelo efeito químico da fumaça. Estes elementos químicos inalados podem

lesar a via aérea e chegar até os alvéolos comprometendo a função pulmonar, por formação de edema no tecido intersticial do pulmão. Este edema pulmonar é um dos eventos iniciais e principais no desenvolvimento da angústia respiratória, geralmente depois de uma evolução de 24h após a inalação de fumaça. Witten⁽⁴¹⁾, estudando 239 pacientes queimados, demonstrou a presença de edema pulmonar em 76 dos mesmos e constatou uma mortalidade de 75%. Isto indica que embora as lesões químicas do parênquima pulmonar representem 5% das lesões por inalação, quando presentes, a mortalidade é alta. No entanto este índice tem-se modificado hoje em dia, com a presença de tóxicos químicos mais potentes nos produtos da combustão e que determinam uma frequência maior de lesões do parênquima pulmonar.

4) As queimaduras de pele que agravam o quadro e o prognóstico destes pacientes.

As lesões pulmonares pela inalação de fumaça foram classificadas com critérios de evolução clínica, critérios anatomo-patológicos e até etiológicos, mas neste trabalho consideram-se dois tipos básicos de lesão inalatória:

- Lesão térmica do trato respiratório
- Lesão química do trato respiratório.

O interesse na lesão química é de particular importância, já que é ela que com frequência envolve as pessoas vítimas de incêndio. As lesões térmicas propriamente ditas, através da alta temperatura do ar seco inspirado resultam principalmente em lesões de vias aéreas superiores devido à grande capacidade das mesmas para dissipar o calor⁽⁴¹⁾.

O reconhecimento destas lesões só foi possível a partir de 1.942 após o incêndio do clube noturno Coconut Grove nos Estados Unidos da América (EUA) onde 491 pessoas morreram⁽⁴⁴⁾. A partir deste acidente diversos estudos foram iniciados, visando aprimorar meios diagnósticos, demonstrar a fisiopatologia e definir aspectos terapêuticos apropriados.

II-1) ESTUDOS DE REVISÃO DAS LESÕES PULMONARES EM HUMANOS

II-1-a) REFERÊNCIAS HISTÓRICAS

A angústia respiratória vista em pacientes sobreviventes de incêndios ou acidentes térmicos, é consequência da inalação de gases e partículas a temperaturas eventualmetnte elevadas que ocasionam obstrução das vias respiratórias altas em resposta ao calor e à agressão química; asfíxia química pelo CO, que atrapalha o transporte de O₂ pela hemoglobina; pelos cianetos que interferem na cadeia respiratória, ou então, agressão direta do parênquima pulmonar por substâncias tóxicas.

Os primeiros trabalhos a respeito relatam lesões pulmonares em vítimas fatais de incêndios, como é o caso de Long em 1.840 citado por Achauer⁽¹⁾.

No desastre da "Cleveland Clinic" em 1.929 nos EUA, nove vítimas fatais estiveram expostas à inalação de irritantes químicos contidos na fumaça, produtos da combustão de filmes de raio-x de nitrocelulose⁽¹¹⁾.

Apesar destes dados, maior preocupação com o desenvolvimento das lesões por inalação, só ocorreu após o incêndio do clube noturno "Cocoanut Grove" de Boston em 1.942 nos EUA⁽¹⁾, onde, das 114 vítimas transportadas ao Hospital geral de Massachusetts, 75 morreram dentro de poucos minutos após sua chegada e outros 36 de 39 pacientes, que sobreviveram ao tratamento inicial, morreram pelas lesões pulmonares mais que pelas queimaduras cutâneas.

Uma análise de autópsias realizadas em vítimas de queimaduras em Nova Iorque entre 1.966 e 1.967 revelou que as lesões por inalação de fumaça foram o diagnóstico primário em 53,5% de 185 pacientes que sobreviveram menos que 12 horas⁽⁴⁴⁾.

Esporádicos estudos experimentais foram realizados como consequência dos acidentes referidos, mas o interesse pela lesão inalatória só ficou evidente a partir dos anos 60, após a melhora do tratamento do choque, da insuficiência renal e da infecção da ferida cutânea⁽³⁴⁾.

II-1-b) COMPOSIÇÃO DA FUMAÇA

Em estudos de incêndios e de proteção contra os mesmos, Emmons⁽¹³⁾ refere que a Comissão de Proteção contra Incêndios nos EUA, encontrou que, em 1.972 o número de pessoas mortas em incêndios foi de 12.000, e o número que apresentou graves queimaduras foi de 300.000. Dada a importância destas informações o autor define alguns conceitos que permitem entender o processo do incêndio, para que possam ser desenvolvidas medidas preventivas efetivas e terapêuticas adequadas.

Os elementos do incêndio são: o combustível, o ar e o calor. Os dois primeiros estão intimamente misturados no ambiente, sendo o calor o elemento que permite a expansão do fogo a outro novo combustível, em virtude de ter-se atingido o ponto de ignição do mesmo. Ponto de ignição é uma

qualidade física dos materiais representado por uma temperatura na qual a quantidade de calor é suficiente para desencadear reações químicas que acabam por decompô-lo em elementos mais simples, ou seja, o material se queima. A partir deste ponto começam a ocorrer características reações químicas no material em combustão produzidas rapidamente quando a temperatura que atingem alcança sua máxima condição de inflamabilidade. Uma forma de se compreender a composição da fumaça, é o processo da pirólise, pelo qual um complexo sólido é termicamente decomposto em sólidos, líquidos ou gases mais simples devido à vibração de seus átomos violentamente quebrando os enlaces químicos existentes entre eles. Dada a variabilidade dos materiais envolvidos, da disponibilidade de oxigênio e das diferentes temperaturas atingidas, frequentemente a combustão ou pirólise é incompleta, dando origem a compostos intermediários, muitas vezes até mais tóxicos que os produtos finais. O fumo composto de pequenas gotas condensadas ou de partículas sólidas, pode-se espalhar pelo ambiente contaminando o ar e evitando o escape das pessoas do local; por esta razão grande número de vítimas de incêndio morrem pela inalação de fumaça e ar quente, antes que as chamas as atinjam. Na sequência do processo de combustão, o material combustível é esquentado pela chama e pode queimar somente após a mistura com oxigênio. O oxigênio do ar é consumido no processo de modo que desaparece da vizinhança. Chama, combustível e oxigênio geram os produtos quentes da combustão, transportados facilmente para cima pela sua menor densidade.

O conhecimento da composição da fumaça é de grande importância não só para prevenção de possíveis intoxicações ou lesões, especialmente em pessoas que lidam com incêndios, como também no entendimento das manifestações e das alternativas de tratamentos das vítimas expostas à fumaça. Por outro lado, a denominação de lesão pela inalação de fumaça não representa um termo adequado sendo mais esclarecedor o uso de lesão pulmonar pela inalação dos produtos tóxicos da combustão. Assim a angústia respiratória que pode-se desenvolver nas vítimas de incêndio pelos produtos tóxicos da combustão é uma situação frequente quando se reconhece que a degradação térmica de produtos como o cloreto de polivinila (PVC), muito utilizado na construção civil, indústrias de móveis e utensílios no mundo atual, resulta na formação de 75 componentes tóxicos identificáveis, e entre eles aparece em grande quantidade o cloreto de hidrogênio (HCl)⁽⁴²⁾. Por outro lado *Emmons*⁽¹³⁾, numa análise cromatográfica da fumaça da celulose revelou a presença de 177 diferentes compostos orgânicos, sendo isto um exemplo da ampla gama de possibilidades de intoxicações.

A lesão química em pessoas expostas à fumaça de incêndio, muitas vezes é causada pela inalação dos vapores criados pela degradação térmica do PVC, já que o mesmo é amplamente usado na construção de casas, móveis, equipamentos de oficina, fios elétricos, telefones, cobertura de cabos e veículos. Os relatos de *Dyer*⁽¹²⁾ a respeito de bombeiros envolvidos neste tipo de inalação, indicam que o gás cloreto de hidrogênio liberado pela degradação térmica do PVC é potencialmente letal, causando manifestações clínicas precoces e tardias, até 24h após exposição.

A fumaça é uma suspensão de pequenas partículas em ar quente e gases, onde a fração particulada é composta de carvão ligado a ácidos orgânicos e aldeídos e por

outro lado, a fração gasosa é de extrema variabilidade e tem CO e o dióxido de carbono sempre presentes; em circunstâncias especiais, podem aparecer o cloreto de hidrogênio, fosfogênio, dióxido de nitrogênio, dióxido de enxofre, amônia, etc.

O cloreto de hidrogênio especificamente, quando inalado em sua forma gasosa ou combinado com vapor de água, atua como irritante da mucosa dos olhos e do trato respiratório. Concentrações de 50 a 100 ppm são toleráveis por uma hora em humanos; exposições mais prolongadas resultam em edema pulmonar e, quando as concentrações são 1.000 a 2.000 ppm de HCl, a letalidade é grande. O PVC tem sido implicado como uma das principais causas de problemas em bombeiros e vítimas de incêndios, devido a liberação do gas clorídrico. Seu efeito potencialmente letal foi demonstrado por Kishitani, citado por Dyer⁽¹²⁾.

As experiências com outros materiais tais como madeira, resinas acrílicas e outros, indicam que a mortalidade nestes casos é devida especialmente ao CO, pela sua ação de asfixiante químico.

Dentro da composição da fumaça a fração gasosa é mais perigosa para a vida que a fração particulada, e isto fica evidente com o PVC em razão do ácido clorídrico. A queima do PVC a 93,3° C, produz um vapor branco que a temperaturas maiores passa a ser invisível. Outros fatores tóxicos da decomposição do PVC são: benzeno, tolueno, xileno, naftaleno e o cloreto de vinila, todos eles de menor comportamento tóxico se comparado ao HCl. É importante frisar que o efeito do HCl na fase de gás é limitado a irritabilidade do trato respiratório superior, mas o transporte do mesmo na fuligem microparticulada leva-o facilmente às vias aéreas inferiores.

Como causadores de incêndios são de particular interesse os fumantes e alcoólatras, que representam de 13 a 30% das fontes de ignição⁽²²⁾, e as casas e edifícios públicos são os locais mais atingidos. A estes fatos adiciona-se o tipo de material que é modernamente utilizado para construir e mobiliar estes recintos, especialmente aqueles materiais sintéticos de alta inflamabilidade e que produzem copiosa fumaça e gases tóxicos; a combustão destes materiais acontece frequentemente em espaços fechados, onde há consumo de oxigênio presente que diminui na atmosfera do incêndio de 21 a 10 ou 15%, segundo Cohen⁽²³⁾; isto somado a presença de CO normalmente em alta concentração, é causa de hipóxia nas vítimas. A estas características do ambiente do incêndio devemos adicionar a presença de outros materiais combustíveis além do PVC, como o nailon, lã, seda, asfalto, poliacrilonitrila e especialmente o poliuretano.

Substâncias tais como madeira e algodão, produzem aldeídos pela combustão do seu material celulósico, especialmente a acroleína, altamente irritativa e desnaturante de proteínas⁽²⁴⁾; esta substância em concentrações de 5 ppm, causa epífora irritativa, e com 10 ppm, rapidamente produz edema pulmonar⁽²⁵⁾.

No intuito de conhecer a composição das fumaças produzidas em incêndios, vários autores tem-se preocupado em estudar a produção e os componentes de fumos tóxicos, fazendo as correlações clínicas correspondentes a cada caso. Dentre esses autores Lowry⁽²⁴⁾ em 1.985, analisa a produção de gases tóxicos em incêndios da área de Dallas nos EUA, e publica

importantes conceitos, através do uso de amostras colhidas por monitores levados pelos bombeiros aos locais de incêndios.

Os gases produzidos foram analisados por cromatografia gasosa e espectrometria de massa, avaliando-se as concentrações e o potencial de insalubridade de cada gás.

O estudo dos incêndios mostra concentrações de CO, cianeto de hidrogênio (CNH), cloreto de hidrogênio (HCl), aldeídos e compostos orgânicos relativamente variados dependentes dos materiais envolvidos na combustão, disponibilidade de oxigênio e temperatura.

Uma breve referência a cada uma destes gases e compostos orgânicos será feita a seguir:

MONOXIDO DE CARBONO

Tóxico pela sua especial afinidade pela hemoglobina(Hb), 250 vezes maior que o oxigênio com quem se combina produzindo a Carboxihemoglobina (COHb). O CO também se liga à mioglobina no músculo e a citocromo-oxidases intracelulares, especialmente a citocromo-oxidase a_3 oxidase bloqueando a oxidação celular. Outra ação tóxica que se exerce é o deslocamento da curva de dissociação da oxihemoglobina(O_2 Hb) para a esquerda.

CIANEIO DE HIDROGÊNIO

É um gás potencialmente fatal. Seus sintomas tóxicos podem ser observados em níveis sanguíneos maiores que 0,2mg/l. Produz salivação, náuseas sem vômitos, ansiedade, confusão, vertigens, convulsões, coma, arritmias cardíacas e insuficiência respiratória. O cianeto interrompe o transporte eletrônico da cadeia do citocromo, inibindo o citocromo a e a_3 , comprometendo-se desta maneira o metabolismo oxidativo, a fosforilação e a transferência eletrônica ao oxigênio molecular. Em alguns estudos este gás foi detectado em apenas 10 a 50% dos casos ⁽⁴⁴⁾.

Recentemente SILVERMAN⁽⁴⁵⁾, estudando a toxicidade do cianeto em pacientes queimados, demonstrou que elevados níveis sanguíneos são encontrados em sobreviventes vítimas de incêndio, até em 90% dos casos. Esta alta frequência não deve surpreender, quando se considera que as múltiplas fontes de Cianeto (CN), incluem a combustão e pirólise de lã, borracha sintética, poliuretanos (usados no mobiliário doméstico, construção e decoração), seda, náilon, papel, asfalto, nitrocelulose, materiais poliméricos e retardantes de incêndios.

GÁS CLORÍDRICO

Existe na forma anidra como gás e como ácido clorídrico em uma microgota de uma solução de cloreto de hidrogênio em água. Como ele é altamente higroscópico, a exposição ao mesmo é potencialmente mais perigosa ao sistema biológico que à exposição de aerossóis de ácido hidrocloreídrico. As lesões são produzidas por corrosão ácida e por desidratação tecidual.

ALDEÍDOS

Os aldeídos produzem quatro tipos

de efeitos fisiopatológicos:

- Irritação de pele, olhos e mucosa do trato respiratório.
- Sensibilização.
- Anestesia.
- Lesões do parênquima pulmonar e edema pulmonar agudo.

A acroleína é o mais tóxico dos aldeídos. *Zikria '64'*, num estudo experimental com cachorros, apresentou a composição de dois tipos de fumaça que determinaram lesões pulmonares evidentes. Um dos tipos derivou do querosene e o outro da madeira, sendo que nesta última se encontrava a maior concentração de aldeídos. Para melhor ilustração transcrevemos os resultados apresentados pelo autor:

ESPECTROFOTOMETRIA DE MASSA	QUEROSENE Vol%	MADEIRA Vol%
Nitrogênio	79	76
Oxigênio	18	16,7
Argônio	0,94	0,95
Dióxido de Carbono	1,03	2,85
Hidrogênio	0,08	0,54
Benzeno	0,18	0,17
Tolueno	0,004	0,006
Metano	0,084	0,36
CROMATOGRAFIA GASOSA		
C ₂ -C ₄ Hidrocarbonos	0,18	0,25
Monóxido de Carbono	0,20	2,5
QUÍMICO		
Total de aldeídos (semiquantitativo)	0,007	0,11

O quadro apresentado demonstra a maior concentração de aldeídos na fumaça da madeira. E se forem comparados os aldeídos presentes na madeira, querosene e algodão teremos:

	<u>MADEIRA(ppm)</u>	<u>QUEROSENE(ppm)</u>	<u>ALGODÃO(ppm)</u>
ACROLEÍNA	50	< 1	60
FORMALDEÍDO	80	< 10	70
ACETALDEÍDO	200	60	120
BUTIRALDEÍDO	100	< 1	7

O mais importante dos aldeídos, a acroleína em concentrações de 5,5 ppm causa irritação do trato respiratório e o edema pulmonar aparece com concentrações maiores de 10 ppm. O possível mecanismo de ação baseia-se na hipótese da desnaturação protéica pelos aldeídos. Desta maneira, a acroleína seria capaz de produzir inflamação e necrose em tecidos vivos.

OUTROS COMPOSTOS ORGÂNICOS

São resultado da pirólise dos materiais dentro das edificações e a liberação de alguns destes compostos, depende fundamentalmente da temperatura de ignição e da concentração de oxigênio no ambiente. Exemplos destes compostos são: Benzeno, tolueno, xileno, etanol, metano, propano, etc. Altas concentrações dos mesmos podem produzir sonolência, náuseas, cefaléia, inconsciência e morte por paralisia respiratória.

O reconhecimento da composição atmosférica nos incêndios, é importante na compreensão dos mecanismos de incapacitação que estes ambientes produzem, quando as vias respiratórias são expostas aos produtos da decomposição térmica de materiais poliméricos, posto que um grande número de vítimas que sobrevive à exposição imediata, morre após 1 ou 2 dias por problemas de insuficiência respiratória aguda. Neste sentido *Purser e Buckley*^(4e) em 1.983 através de estudos experimentais em macacos, dão importante contribuição em relação a composição das misturas inaladas em incêndios e de suas consequências nas vias respiratórias. Para isto, os produtos da decomposição térmica de materiais poliméricos, foram produzidos sob variáveis condições pirolíticas e oxidativas e a diferentes temperaturas, e divididos em dois grupos:

1° Grupo- Foram usados poliacrilonitrila, espuma flexível de poliuretano e madeira, pirolisado a 900, 600 e 300°C.

2° Grupo- Foram usados espuma rígida de poliuretano, polipropileno, poliestireno e nylon, oxidados a 440 e 700°C.

Os resultados obtidos pelos autores, permitiram-lhes classificar as misturas gasosas de acordo com sua toxicidade em três grupos:

1° Grupo- Ar ambiente contendo concentrações

narcóticas e potencialmente tóxicas com Monóxido de Carbono, para:

madeira pirolisada a 900, 600 e 300°C
polipropileno oxidado a 700°C

2º Grupo- Ar ambiente contendo concentrações narcóticas e potencialmente tóxicas de CNH, para:
poliacrilonitrila pirosilada a 900, 600 e 300°C

3º Grupo- Atmosferas irritantes contendo altas concentrações de partículas e baixas concentrações de CO e CNH, para:

Espuma flexível de poliuretano pirolisado a 600 e 300°C

Polipropileno pirolisado a 600°C.

Polipropileno oxidado a 450°C.

Poliestireno pirolisado a 600°C.

Poliestireno oxidado a 500°C.

Nailon oxidado a 440°C.

Finalmente apresentam-se diferentes resultados de dosagens realizadas em ambientes de Incêndios⁽⁷⁾:

AMBIENTES ABERTOS

CO-1000 mg/m³ (35.700 ppm)
Aldeídos totais 13,10 mg/m³
HCN 1.5 mg/m³
As,P,S em microquantidades

AMBIENTES SEMIFECHADOS

CO 16.000 mg/m³
O₂ 15,63%
CO₂ 4,92%
SO₂ 76,16 mg/m³
AsH₃ 1,55 mg/m³
As₂O₃ 1.310,58 mg/m³
NO₂ 3,85 mg/m³

II-1-c) CONSIDERAÇÕES CLÍNICAS

Existem três categorias de lesões em vítimas de incêndios:

- 1.- Inalação dos produtos tóxicos da combustão.
- 2.- Queimaduras cutâneas sem lesão inalatória.
- 3.- Combinação de queimaduras cutâneas e inalação de fumaça.

A terceira categoria é sem dúvida a que apresenta o maior índice de mortalidade, e representa um grande desafio diagnóstico e terapêutico. A lesão por inalação é encontrada na maioria das vezes na combinação de três condições⁽⁸⁾: acidente em espaço fechado, presença de densa fumaça e história de inconsciência. O acidente térmico usualmente envolve pessoas muito jovens, velhos ou aqueles com alterações físicas ou mentais que os impedem de escapar dos locais de incêndios.

Dos pacientes queimados em espaços fechados, 75% terão significativas lesões por inalação, sendo esta a causa de morte nas primeiras 24h. após a queimadura⁽³³⁾.

Sinais e sintomas úteis no diagnóstico incluem: disfonia, dispnéia, taquipnéia, estridor, queimaduras de pelos nasais e esputo carbonáceo. Outro dado referido por MOYLAN e ALEXANDER⁽³⁴⁾, é que 66% dos pacientes com lesões por inalação, apresentam queimaduras faciais.

Estudos das alterações dos mecanismos respiratórios em pacientes com queimaduras por inalação verificam que se produzem graves modificações nas propriedades da árvore brônquica e pulmões, onde a complacência pulmonar é reduzida e existe um aumento da resistência das vias aéreas, indicando obstrução da árvore tráqueo-bronquial. No entanto, estas modificações, que podem ser correlacionadas com as alterações anátomo-patológicas pulmonares, não evidenciam manifestações radiológicas precoces.

Há um aumento do trabalho respiratório às expensas de hiperventilação, como consequência da redução da complacência e da elevada resistência das vias aéreas, sendo este comportamento similar a outras insuficiências respiratórias agudas pós traumáticas⁽³⁵⁾.

As manifestações clínicas da lesão respiratória, se relacionam à gravidade da agressão; isto significa que quanto mais grave a ação tóxica, mais precoce serão os sinais e sintomas. A respeito existem diversas classificações na literatura, das quais é de utilidade a de STONE segundo MARTIN⁽³⁶⁾:

Estágio I.- Acontece entre 5 minutos a 36h. após a queimadura, e é caracterizado por insuficiência respiratória aguda, broncoespasmo, cianose, hipoxia, disfonia e tosse. Elevada tensão do dióxido de carbono pode estar presente. O exame radiográfico é negativo.

Estágio II.- Acontece de 6 a 72h. após a lesão, com quadro de edema pulmonar não cardiogênico, modificações radiológicas características e esputo róseo.

Estágio III.- Acontece entre 3 e 10 dias, caracteriza-se pelas broncopneumonias, sendo o germe mais frequente a pseudomonas; os achados radiológicos são compatíveis com o quadro clínico.

Não necessariamente os estágios são evolutivos podendo existir casos em que uma das manifestações predomina.

Segundo PETERS⁽⁴⁰⁾, nas primeiras 24h os sintomas são mais comumente atribuídos à obstrução das vias aéreas superiores e nas 24 a 48h seguintes ao edema pulmonar. Em virtude destes conceitos a lesão inicial se apresenta como uma traqueobronquite, devida aos efeitos irritativos dos produtos da combustão e que provocam queimaduras químicas da via aérea, resultando em edema da mucosa com perda da ação ciliar e progressiva oclusão da luz⁽³⁴⁾.

Uma recente classificação baseada na patogenia da lesão por inalação e da gravidade da mesma, permite um enfoque melhor do tipo de lesão e das suas implicações clínicas⁽³⁷⁾:

- 1) Queimadura térmica do trato respiratório
 - Leve
 - Moderada
 - Grave
- 2) Queimadura química do trato respiratório
 - Leve
 - Moderada
 - Grave

De acordo com a característica clínica de apresentação, é aceita universalmente a classificação em três Síndromes⁽²²⁾:

- 1) Síndrome de asfixia, a qual é devida a queda da PO_2 , no local de incêndio ou então secundária a intoxicação pelo monóxido de carbono.
- 2) Síndrome de inalação de fumaça limitada à obstrução de vias aéreas superiores.
- 3) Lesão de pequenas vias aéreas e membranas de troca gasosas que se apresenta como Síndrome de angústia respiratória do adulto.

A lesão inalatória nas vítimas de incêndios representa um grande desafio para as equipes médicas, principalmente quando um diagnóstico precoce deve ser estabelecido. Neste sentido alguns métodos diagnósticos incluem o uso do fibrobroncoscópio e do Xenônio¹³³ MOYLAN E CHAN⁽²⁴⁾ em 1.978, estudaram 33 pacientes com evidências de lesão por inalação, que foram submetidos à broncoscopia, além de outros exames que incluíram a determinação de gases arteriais. Isto permitiu dividir anatomicamente o trato respiratório em três níveis onde as lesões inalatórias podem-se localizar. Insuficiência respiratória pode aparecer em poucas horas se o paciente apresenta comprometimento de vias aéreas proximais, distais ou do parênquima pulmonar. Isto pode resultar de asfixia por edema e inflamação de grandes vias aéreas, broncoespasmo por lesão inflamatória de pequenas vias aéreas ou então de lesão da membrana alvéolocapilar.

A progressão clínica da lesão por inalação é proporcional à extensão e severidade da queimadura química, sendo que os critérios broncoscópicos confirmam o edema, eritema ou ulceração da mucosa laríngea ou traqueal, assim como também a presença de restos carbonáceos na árvore tráqueobronquial.

É evidente que a broncoscopia detecta problemas das vias aéreas maiores, e não é adequada para proporcionar critérios que permitam decidir sobre o uso da ventilação mecânica no tratamento destes pacientes⁽⁶⁾.

Autores com experiência no campo das queimaduras por inalação⁽²⁵⁾, usam uma combinação de técnicas no diagnóstico precoce. Assim, além de broncoscopia, o uso do Xenônio¹³³ intravenoso permite avaliar e confirmar o tipo de lesão inalatória e principalmente a sua extensão. Este método consiste na injeção intravenosa de uma solução salina com 6 a 10 milicuries de XENÔNIO¹³³. É usada monitorização para detectar a chegada do Xenônio ao pulmão, através de cintilografias a cada 6 seg. durante os primeiros 30 seg., e posteriormente a cada 30 seg. até que, a depuração do xenônio é completada; normalmente isto deve acontecer após 90 seg. Os critérios para diagnóstico de lesão por inalação com o uso do xenônio¹³³ são:

- Retardo na lavagem do xenônio pelo pulmão
- Lavagem incompleta ao final de 120 segundos

No entanto este procedimento é limitado pelas dificuldades técnicas em que implica⁽³²⁾, por ter, o xenônio, uma vida média curta e apresentar um alto potencial de falsos positivos, especialmente quando há patologia pulmonar previa (asma, bronquite, bronquiectasia). Em que pese a estas limitações, AGEE⁽³⁾ determinou 86% de resultados corretos, 5% de falsos negativos, 8% de falsos positivos e 1% de inadequada captação nas áreas por ele estudadas. De todo modo, a soma de broncoscopia e teste de função pulmonar tem melhorado o diagnóstico precoce destas alterações⁽³³⁾.

Os sinais marcantes da lesão por inalação são: hipercápnia, hipoxemia, amplo gradiente de oxigênio alvéolo-arterial e aumento de carboxihemoglobina. Na admissão, os gases sanguíneos arteriais podem estar dentro dos limites da normalidade, ou então mostrar aumento na diferença alvéolo-arterial. Os níveis de carboxihemoglobina na admissão dependerão do tempo de intervalo entre a exposição e o exame do paciente⁽³²⁾, sendo que um baixo nível de COHb não exclui a lesão por inalação, e um alto nível de COHb indica que os produtos da combustão foram inalados, pois sem dúvida nenhuma o coadjuvante inseparável das lesões por inalação é a intoxicação pelo CO.

No entanto, deve-se levar em consideração que nem sempre, numa lesão por inalação com desenlace fatal, os níveis de COHb estão altos, encontrando-se as vezes níveis de COHb de menos do que 8%⁽³⁴⁾.

SILVERMAN⁽⁴⁶⁾, em seu estudo de 144 pacientes com lesões por inalação e queimaduras, aponta traços do CN no sangue de 90% de sobreviventes; pode trata-se portanto de um importante contribuinte à morte de pacientes vítimas de incêndio, já que está frequentemente presente como constituinte da fumaça.

II-1-d) MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

A inalação dos produtos tóxicos da combustão, como já foi referido, é a principal causa de morte nas vítimas de incêndio. COLEMAN⁽¹¹⁾ refere que mais de 84 mortes no incêndio do Grande Hotel das Vegas nos EUA, em 1.980 foram devidas à inalação de fumaça. A fumaça, que é uma mistura de matéria particulada e gases em variadas concentrações e temperaturas produzidos pela combustão ou pirólise é um determinante do tipo e intensidade da lesão cuja gravidade depende também da concentração e da duração da exposição.

Existem dois tipos básicos de lesão:

1.- Térmica: pelo calor, afetando face e vias aéreas superiores e raramente as vias aéreas inferiores⁽²⁷⁾.

MOSLEY⁽³²⁾ enfatiza a ocorrência de lesão térmica na dependência da temperatura e do conteúdo de água ou da capacidade calorífica do gás inalado. Sendo assim, a lesão térmica abaixo do nível das cordas vocais acontece em menos de 5% dos pacientes queimados. Isto se deve à alta eficiência na regulação da temperatura da mistura inalada das vias aéreas

superiores e ao reflexo de fechamento da glote, quando há exposição ao calor; esta grande capacidade de trocar calor permite que o ar quente aspirado na traquéia, seja rapidamente resfriado até atingir as vias aéreas periféricas⁽⁷⁾. Quando eventualmente, o calor for excessivo pode acontecer lesão importante de vias aéreas superiores, capaz de produzir espasmo laringeo e morte por sufocação⁽⁵⁴⁾.

Em circunstâncias especiais quando o vapor d'água está envolvido, a quantidade de calor transportada é muito maior e este pode atingir as vias aéreas periféricas, ocasionando lesões do tipo térmico, já que o vapor contém 4.000 vezes mais capacidade de transportar calor⁽¹⁰⁾.

A vítima também pode inalar gotículas ou partículas aquecidas, que contém tóxicos químicos causando portanto uma lesão térmica, química ou ambas da via aérea periférica e pulmões⁽⁵⁴⁾.

2.- Química: Esta pode ocorrer quando gases tóxicos contidos na fumaça se dissolvem na água presente na via aérea, provocando a formação de ácidos ou álcalis que determinam as queimaduras. Pela sua alta solubilidade, compostos como amônia, dióxido de enxofre, clorina e cloreto de hidrogênio, tem tendência a se dissolver na parte superior do trato respiratório; por outro lado, gases do tipo dos aldeídos, fosfogênio e óxido de nitrogênio chegam mais facilmente ao trato respiratório inferior por serem menos solúveis em água; em situações extremas estes químicos podem existir em altas concentrações, que somados à exposição prolongada podem desencadear lesões altas e baixas das vias aéreas⁽¹⁰⁾.

Quando a lesão química é predominante ela está usualmente localizada no epitélio bronquiolar e alveolar e geralmente não há ulcerações como aquelas vistas nas lesões térmicas. Alguns fatores seriam responsáveis pelas características da lesão produzida por estas substâncias⁽⁹²⁾:

- 1.- Aspectos físicos e composição da fumaça inalada
- 2.- Padrão respiratório durante a exposição
- 3.- Resposta da via aérea ao contacto com as substâncias inaladas.

Inicialmente a apnéia ou a broncoconstrição nas vias aéreas mais distais, podem aumentar a deposição das partículas irritativas nas vias aéreas superiores; no entanto, o efeito de tóxicos como o cianeto sobre os quimiorreceptores acarreta hiperventilação, aumentando a inalação das substâncias tóxicas. A deposição destas substâncias causa imediata inativação ciliar, conseqüentemente interferindo com o transporte mucociliar, e edema intenso da mucosa; na membrana alvéolocapilar a agressão desencadeia inflamação, que resulta em congestão e atelectasias⁽⁵⁴⁾.

Já que a lesão térmica de pequenas vias aéreas é infrequente pelas circunstâncias já mencionadas, a consequência inicial da desnaturação das proteínas das membranas produzida pelos elementos tóxicos da fumaça, seria uma tráqueo-bronquite química⁽⁴⁵⁾. Esta pode resultar em desprendimento da mucosa e oclusão central e periférica da via aérea, o que contribui para a hipoxemia e atelectasias⁽¹⁴⁾. O broncoespasmo desencadeado pelo estímulo irritativo dos receptores respiratórios e produzido pelas substâncias tóxicas resulta também em Hipoxemia, hipercápnia e atelectasias. É importante

frizar que o baixo peso molecular de algumas substâncias como os aldeídos, transportados em micropartículas carbonáceas permite a sua penetração na mucosa do trato respiratório inferior, provocando broncorréia e contração muscular local⁽³²⁾. Nos casos graves em que há lesão do epitélio bronquiolar, aparece edema de mucosa que determina o aparecimento de sibilos.

Na sequência, após expectoração de esputo carbonáceo e descamação da mucosa, aparece uma broquiolite necrotizante e, a nível alveolar, a formação de membranas hialinas, hemorragias intra-alveolares, formação de trombos de fibrina e edema pulmonar agudo⁽³⁴⁾.

Na composição da fumaça, o monóxido de carbono é um coadjuvante inseparável, e a intoxicação pelo mesmo é considerada um tipo de lesão inalatória química⁽³²⁾. A associação do fator térmico ou do fator químico, com o monóxido de carbono, nas lesões inalatórias é evidente, posto que ele sempre está presente e a intoxicação é facilmente desenvolvida nos incêndios em espaços fechados⁽²⁷⁾. A hipoxemia inicial é consequência da asfixia ou intoxicação pelo monóxido de carbono, e contribui em 80% das mortes dentro das primeiras 12h. após a inalação⁽¹¹⁾. No entanto, ele não causa qualquer alteração anátomo-patológica na árvore tráqueo-brônquica.

O monóxido causa seu efeito tóxico através de três mecanismos:

- 1- Diminui o transporte de oxigênio pela hemoglobina, reduzindo portanto a descarga de oxigênio aos tecidos.
Existe uma marcada afinidade do CO pela hemoglobina, e uma concentração de 0,1% no ar de um quarto por exemplo, produz igual concentração sanguínea de oxihemoglobina e de carboxihemoglobina, resultando numa redução da capacidade de transporte de oxigênio em 50%.
- 2- Existe menor capacidade de descarga do oxigênio pela oxihemoglobina nos tecidos. Esta situação é consequência da modificação da curva de dissociação da Hb para a esquerda ⁽¹⁴⁻²⁷⁾.
- 3- Como tóxico direto a nível celular pela sua ação sobre o metabolismo oxidativo, interferindo com o sistema das enzimas dos citocromos na cadeia respiratória.

Alguns dos sinais de intoxicação pelo CO, como, cefaléia, náusea e fadiga, aparecem a concentrações sanguíneas menores de 30%. Uma intoxicação é considerada severa quando as concentrações de COHb excedem 40%⁽¹⁴⁾, os sinais neurológicos como embaçamento visual, ataxia e distúrbios de conduta são evidentes. Finalmente é preciso destacar a importância da associação da intoxicação com o CO nas lesões por inalação, posto que sua avaliação é de grande valor prognóstico⁽³⁴⁾.

Ainda hoje a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na inalação dos produtos tóxicos da combustão não é completa. Isto tem levado os pesquisadores a se interessarem pelo estudo dos mecanismos fisiopatológicos precoces que poderiam explicar o desenvolvimento da Síndrome de Angústia respiratória, e é neste sentido que se fará uma revisão dos trabalhos publicados sobre o assunto.

HEAD e Cols⁽¹⁹⁾, em 1.980, estudando 122 pacientes suspeitos de lesões pulmonares secundárias a queimaduras, e empregando métodos de fibrobroncoscopia e administração de Indocianina verde intravenosa, para medição indireta da permeabilidade alvéolo-capilar, confirmaram que existe hiperpermeabilidade e que esta lesão capilar seguida de edema pulmonar intersticial, é o denominador comum da insuficiência respiratória desencadeada pela injúria inalatória. Os autores também esclarecem que a hiperpermeabilidade capilar pulmonar é específica da lesão por inalação, e não, parte de alguma lesão generalizada endotelial.

PEITZMAN⁽²⁷⁾, avaliou 18 pacientes vítimas de lesões inalatórias com evidências de lesão parenquimatosa, manifestada por hipoxemia durante as primeiras 48h nas quais foi preciso o uso do PEEP (pressão positiva final expiratória), para manter adequada PaO_2 ; o edema alveolar foi evidente, com elevação do volume de água extravascular em resposta à lesão. A presença de hipoxemia decorre do desbalanço da ventilação-perfusão, pois os pacientes com lesão parenquimatosa demonstraram aumento da fração do shunt intrapulmonar.

O efeito da acumulação extravascular de água no pulmão é um fenômeno já estudado, como um dos primeiros eventos a serem considerados na lesão por inalação dos produtos tóxicos da combustão. Neste sentido TRANBAUGH⁽²⁸⁾, em 1.983, estudou 14 pacientes que tiveram severa lesão inalatória, e nos quais não foram encontrados evidências de modificações na permeabilidade capilar pulmonar induzida pelo calor mas sim pela toxicidade química direta dos gases inalados, sendo que a destruição epitelial alveolar com lesão capilar endotelial secundária permite aumento do fluido transvascular e fluxo de proteína, resultando em edema intersticial e alveolar.

MINTY⁽²⁹⁾, em 1.985, analisou as modificações na permeabilidade da barreira alvéolo-capilar em bombeiros instrutores de uma Escola Naval Americana, expostos à fumaça da combustão de madeira e óleo diesel. Os resultados não demonstraram alterações nas funções pulmonares e nos controles sanguíneos de CO e metahemoglobina (usado como índice de exposição a óxidos de nitrogênio). No entanto se a exposição é crônica, verificam-se modificações na permeabilidade da barreira alvéolo-capilar.

Da mesma forma a deterioração do epitélio pulmonar pode ser mediada por macrófagos alveolares, sendo seus produtos tóxicos as enzimas proteolíticas. Outro mecanismo envolvido é dependente de substâncias oxidantes contidas nos fagócitos pulmonares, os mesmos que liberam várias espécies de oxigênio reduzido, incluindo ânion superóxido, peróxido de hidrogênio e radical oxidrila. Gases e substâncias tóxicas podem ativar estes mecanismos.

WITTEN⁽⁴¹⁾, assinala que o epitélio alveolar como o endotélio capilar podem sofrer alterações, resultando em aumento da permeabilidade da barreira alvéolo-capilar. Portanto o edema é formado pela filtração dos fluídos através de uma membrana alterada e excessivamente permeável, quando a pressão hidrostática capilar é normal. A medida de volume de água

pulmonar extravascular, em pacientes com e sem lesão por inalação, mostra que, na admissão, os pacientes com lesão parenquimatosa tiveram elevados os volumes de água extravascular ($10,1 \pm 3,4$ ml/kg peso corporal), no entanto os pacientes sem lesão parenquimatosa tiveram valores menores ($3,9 \pm 1,5$ ml/kg peso corporal). A acumulação de água extravascular pulmonar e as anormalidades de ventilação-perfusão, no grupo com lesão parenquimatosa aconteceram horas após a inalação de fumaça, sendo que a pressão hidrostática nestes pacientes foi normal; isto sugere que houve incremento na permeabilidade nos capilares pulmonares. Um fator importante na sequência dos eventos que levam a formação do edema é a relativamente grande resistência do epitélio alveolar ao movimento de solutos; deste modo os fluídos preenchem o interstício alveolar antes de quebrarem a barreira epitelial e inundarem os espaços alveolares. A matéria particulada na fumaça pode ser o constituinte responsável pelo incremento da permeabilidade epitelial alveolar. Por outro lado há contribuição dos macrófagos alveolares, que através de mediadores químicos modulam a permeabilidade do epitélio alveolar.

Algumas tentativas para explicar a relação fisiopatológica entre a inalação de fumaça e alterações da ventilação-perfusão levaram autores como ROBINSON⁽⁴⁴⁾, a estudar dois diferentes mecanismos:

1º - Lesão alveolar criando verdadeiro shunt intrapulmonar, secundário a colapso alveolar pela presença de líquido no interior do alvéolo; com o intuito de se diferenciar a contribuição deste mecanismo na hipoxemia após a lesão por inalação, utilizou-se a técnica de eliminação dos múltiplos gases inertes segundo Wagner, mencionado pelo autor⁽⁴⁴⁾.

2º - Mecanismo bronquiolar, que envolve baixa ventilação secundária a broncoespasmo, infiltração peribronquial ou obstrução bronquial, por debris ou edema.

Neste sentido o autor estudou o tempo de curso das alterações de ventilação e perfusão para estabelecer uma correlação com a lesão morfológica. Para isto foram utilizados grupos humanos e animais de experimentação, cuja exposição resultou numa consistente resposta fisiológica e morfológica, incluindo hipoxemia aguda durante exposição, seguida por recuperação da tensão basal do oxigênio e posterior desenvolvimento de traqueo-bronquite química, caracterizada por degeneração celular da via aérea proximal, poupando o parênquima distal.

O resultado comparativo entre os grupos humanos e de animais, demonstrou que existem modificações no padrão de ventilação-perfusão, com incremento da relação ventilação-perfusão e espaço morto, posteriormente diminuição da ventilação, com baixa relação ventilação-perfusão, e retorno da relação ventilação-perfusão a níveis basais. O estudo determinou também ausência de um verdadeiro shunt intrapulmonar, sendo que esta sequência fisiológica pode representar precoce vasoespasmo pulmonar regional, seguido por obstrução bronquial regional e gradual colapso alveolar secundário e broncoespasmo, edema bronquial ou parcial oclusão por detritos celulares. Portanto a evolução das modificações da relação ventilação-perfusão, explicariam a hipoxemia, sem que existam lesões precoces do parênquima pulmonar distal. Em resumo, os efeitos da lesão inalatória sobre a relação ventilação-perfusão, poderiam ser

explicados pelas lesões das vias aéreas de mediano e grande calibre e posteriormente por alterações do parênquima distal, que podem eventualmente ocorrer em fases mais tardias na evolução da lesão inalatória pura, em determinadas situações.

II-1-e) CONSIDERAÇÕES ANATOMO-PATOLÓGICAS

Os estudos anatomo-patológicos tem sido de grande importância na compreensão das manifestações clínicas e evolução das vítimas envolvidas em incêndio. Por razões óbvias, nem sempre é possível estabelecer em humanos uma sequência de modificações anatomo-patológicas precoces, e que possam definir um quadro característico nas lesões pulmonares por inalação.

No intuito de compreender as diferentes alternativas de substratos anatomo-patológicos, que forneçam dados comparativos com o desenvolvimento dos objetivos anteriormente propostos, segue-se uma revisão cronológica do que a literatura apresenta a este respeito:

Em 1.942, MALLORY e Cols⁽²⁵⁾ apresentaram os resultados de autópsias de pacientes vítimas do incêndio do Clube Cocoanut Grove nos EUA. Nos pacientes que morreram ao chegar ao hospital não foram encontradas queimaduras cutâneas de gravidade suficiente que justificassem a morte. Análises realizadas revelaram 42% a 50% de saturação da hemoglobina pelo monóxido de carbono, obtida do sangue do coração direito dos cadáveres. Histologicamente foram confirmados edema pulmonar difuso, com alto conteúdo protéico precipitado na luz alveolar, sem outras alterações. Nos casos de pacientes que sobreviveram entre 40 a 62h, foi encontrada severa laringite necrotizante, com formação de membrana pseudo-diftérica, processo este mais severo abaixo das cordas vocais. Em todos os casos hemorragias difusas e reações membranosas focais foram evidentes na mucosa das vias aéreas. Houve difusa necrose da camada epitelial, atelectasias e hiperinsuflação compensatória, assim como múltiplos trombos na artéria pulmonar. As lesões descritas neste trabalho indicam que nos casos de morte por asfixia, a própria anóxia pode ser a única responsável pelo edema pulmonar. Nos casos com sobrevivência até 62h, em que foi demonstrada difusa bronquite membranosa, ficou evidente que uma alta concentração de gases tóxicos foi inalada.

Segundo SOCHOR e MALLORY⁽⁴⁹⁾ em 1.963 de 41 pacientes, com graves queimaduras de pele, 28 morreram por lesões pulmonares: em 48% dos casos havia tráqueo-bronquite e em 88%, bronquiolite, lesões pulmonares periféricas incluindo hemorragia intra-alveolar, trombos de fibrina, atelectasias focais e enfisema. A tráqueo-bronquite aconteceu durante a primeira semana de sobrevivência, enquanto que a hemorragia intra-alveolar ocorreu durante os primeiros dois dias. Foi determinado comparativamente que os pacientes com queimaduras da cabeça tiveram uma frequência duas vezes superior de lesões do trato respiratório inferior e quase igual frequência do trato superior, que aqueles sem queimaduras de cabeça. Os autores também enfatizaram que a ocorrência de lesões pulmonares inferiores foi duas vezes maior em pacientes que tiveram evidências de inalação de fumaça.

CONNER⁽⁹⁾, 1.962, refere a sua experiência em lesões químicas agudas da via aérea e pulmões de seis pacientes vítimas da inalação de fumaça de amônia. O exame após 6h evidenciou edema de mucosa orofaríngea e obstrução parcial das vias aéreas, edema pulmonar, atelectasias e hiperinsuflação aguda. O estudo da traquéia, brônquios e bronquíolos revelou necrose de planos superficiais.

TAYLOR e GUMBER⁽⁵¹⁾, em 1.965, fazem referência às lesões respiratórias que são particularmente comuns em queimados, tais como congestão e edema pulmonar, traqueíte e descamação do epitélio traqueal, áreas de atelectasias, brônquios ocluídos, trombos hialinos em arteríolas e pigmento carbonáceo em fagócitos alveolares. No entanto havia dúvidas da especificidade de tais lesões, posto que algumas delas também podiam ser encontradas em outras situações patológicas como peritonite.

FOLEY e MONCRIEF⁽¹⁴⁾, em 1.968, estudaram casos de um hospital militar, de pacientes sem patologia pulmonar prévia, através de 233 autópsias nas quais a lesão mais frequente foi a traqueo-bronquite. Através de broncoscopia foi demonstrada a presença de edema e inflamação da mucosa laríngea e traqueal, decorrente da lesão térmica ou química. Outras investigações revelaram congestão e edema pulmonar assim como atelectasia. Membranas hialinas, hiperplasia da camada epitelial alveolar com congestão e edema intersticial da membrana alvéolo-capilar, foram descritas em pacientes que receberam sessões prolongadas de assistência ventilatória mecânica por períodos acima de 10 dias.

ADAMS⁽²⁾, em 1.979, descreveu a polipose endobronquial secundária à lesão térmica por inalação, que junto com a estenose traqueal, bronquiolite obliterante e bronquiectasias, podem ser consideradas complicações tardias. Estes pólipos representariam reação ao depósito de partículas superaquecidas na mucosa traqueal.

CHI-SHING CHU⁽⁷⁾, em 1.981, estudou 52 vítimas envolvidas em incêndio, em espaços relativamente fechados. Delas 35 morreram no local, 4 estiveram em coma e 3 conscientes com sintomas de intoxicação pelo CO. Nos casos de lesão térmica por vapor quente, a lesão da via aérea foi imediata demonstrando severo edema da mucosa, hemorragia e ulceração. A nível parenquimatoso houve enfisema marginal e congestão, desencadeando-se edema pulmonar agudo. Nos casos de agressão por agentes químicos, a lesão foi mais gradual demonstrando-se firme aderência da fuligem e dos tóxicos químicos erosivos aos planos mucosos. Após algumas horas, abaixo da fuligem existe extenso edema mucoso e hemorragia mucosa disseminada sem ulceração. O parênquima pulmonar aparece congestionado e edematoso. Há pequenas hemorragias focais, finalmente podem-se desenvolver hemorragias intra-alveolares e severo edema pulmonar agudo.

Finalmente HASLETON⁽¹⁰⁾, em 1.983, numa revisão de 12 pacientes com lesões inalatórias e queimaduras de 27% a 80% da superfície corporal, e que morreram após 48h relatou os seguintes critérios histopatológicos:

- 1) Congestão das paredes alveolares e edema septal.
- 2) Proliferação de células alveolares em todos os casos sem correlação com a sobrevivência após queimaduras.
- 3) Células gigantes presentes em capilares alveolares e algumas vezes no lumen alveolar.
- 4) Trombos de fibrina em 4 casos.
- 5) Ausência de membranas hialinas.
- 6) Hemorragia alveolar em 6 casos.

II-1-f) COMENTÁRIOS

Existe uma ampla variabilidade nas manifestações das lesões pulmonares pela inalação dos produtos tóxicos da combustão, porque há uma alta complexidade na composição da fumaça envolvida no acidente térmico, dependente dos materiais no local do incêndio e das condições de temperatura desencadeante de processos de pirólise, oxidação ou a combinação de ambos. É importante também verificar se esta complexa mistura de partículas e gases é inalada em ambientes abertos ou semifechados; a inalação em ambientes semifechados é a mais frequente e o conhecimento dos possíveis produtos da combustão e de suas concentrações naquelas circunstâncias, deve alertar em primeiro lugar, da sempre presente possibilidade de intoxicação pelo CO, especialmente em presença de materiais orgânicos e em segundo lugar para o envolvimento do cianeto de hidrogênio, quando materiais sintéticos especialmente o PVC entram na combustão.

Dentro das categorias clínicas de lesões por queimaduras, a combinação de lesões cutâneas com lesões por inalação de fumaça são a eventualidade mais frequente; a isto se soma história de inconsciência que permite a inalação de grandes concentrações de material tóxico e a hiperventilação induzida pelo CO₂ e CO, que também aumenta a carga tóxica. A lesão do grupo que sobrevive ao acidente térmico manifesta-se clinicamente entre 6 a 72h após a exposição e é traduzida por obstrução de vias aéreas altas, e insuficiência ventilatória. Devido ao fato de que a lesão química é muito mais frequente que a lesão térmica propriamente dita, deve-se enfatizar que a localização anatômica da lesão é dependente do tipo de fumaça e do tempo de exposição, assim como das condições de defesa do paciente. Com mais frequência a lesão química localiza-se na árvore tráqueo-brônquica alta e só em 5% nas vias periféricas e parênquima pulmonar. No entanto, quando esta última está presente os pacientes sofrem edema pulmonar agudo, com um alto índice de mortalidade.

Nos casos de edema pulmonar, fisiopatologicamente parece evidente que há modificações na permeabilidade da membrana alvéolo-capilar, sendo que o aumento de água extravascular pulmonar provoca as modificações clínicas precoces.

A agressão química da membrana alvéolo-capilar responsável pelas trocas gasosas, desencadeiam a este nível uma reação inflamatória. A primeira manifestação desta inflamação é um aumento da permeabilidade capilar que provoca extravazamento de líquido, macromoléculas e células para o

interstício; o progressivo aumento de pressão intersticial supera a capacidade de drenagem do sistema linfático e começa a forçar, em uma fase mais adiantada do processo, as "tight junctions" entre as células epiteliais alveolares. Rompida a barreira epitelial, uma lâmina de líquido reveste a camada de surfactante, inativando-a, pois o surfactante para funcionar necessita ser a última camada a intermediar a interface ar-líquido. Desaparecendo a ação surfactante os alvéolos começam a colapsar. Alvéolos não ventilados ou pouco ventilados porém perfundidos levam à ocorrência de alteração na relação ventilação/perfusão, cuja consequência imediata é a Hipoxemia. A progressão da reação inflamatória envolvendo enzimas proteolíticas, radicais oxidantes e outros inúmeros mediadores, pode acarretar a destruição do arcabouço colágeno-elástico do pulmão, lesão esta irreversível que culmina com fibrose pulmonar.

Na árvore tráqueo-brônquica os gases inalados produzem uma resposta inflamatória localizada e posteriormente, provocam infiltração celular com formação de exudato. Este material contém numerosos polimorfonucleares neutrófilos e linfócitos, ricos em inúmeros mediadores químicos. Em pouco tempo há lesão epitelial, deixando desnudada a membrana basal como resultado da ação das enzimas lisosômicas dos polimorfonucleares e macrófagos da área. A estes fatos soma-se a broncoconstrição mediada por substâncias liberadas pela inflamação que aumenta a resistência bronquial o que poderá provocar também hipóxia.

Como o espaço intersticial tráqueo-bronquial tem continuidade com a área parenquimatosa, uma elevação no fluxo linfático pulmonar provavelmente elevará o fluxo através da microvasculatura bronquial. Estas alterações iniciam-se entre 12 e 24 horas após a lesão.

Anátomo-patologicamente há evidências, portanto, de que variadas lesões são produzidas através da árvore tráqueo-brônquica e parênquima pulmonar, e as mesmas dependem dos fatores de inalação já mencionados.

Confirma-se anátomo-patologicamente a presença de alterações do tipo da tráqueo-bronquite com edema mucoso e sem ulcerações nas lesões químicas contrariamente ao manifestado nas lesões térmicas propriamente ditas. Sinais de pneumonite química são também evidentes e diversos trabalhos sugerem ser o edema pulmonar o primeiro evento clínico-patológico no desenvolvimento das manifestações clínicas dos pacientes vítimas da inalação de fumaça e com queimaduras cutâneas frequentemente não graves.

II-2) ESTUDOS DE REVISÃO DE MODELOS EXPERIMENTAIS EM ANIMAIS

II-2-a) REVISÃO DA LITERATURA

Como já foi mencionado na introdução do presente trabalho, vários estudos experimentais em animais foram realizados devido às dificuldades óbvias de experiências em humanos, assim como pelas dificuldades no entendimento do comportamento fisiopatológico pulmonar, devido às múltiplas variáveis envolvidas no acidente térmico.

Uma das preocupações iniciais dos pesquisadores, foi a de observar se o ar suficientemente quente para queimar a pele da face é capaz de provocar lesões nas vias aéreas e parênquima pulmonar quando inalado. Para responder a esta afirmação, MORITZ⁽⁹¹⁾, em 1.945, estudou os efeitos do calor inalado em 18 cachorros expostos a três tipos diferentes de inalação experimental:

- 1.- Inalação de ar quente a 350°C. e 500°C. através de um forno.
- 2.- Contacto direto das vias aéreas com a chama.
- 3.- Inalação de uma mistura de vapor e ar quente a 1ª temperatura de 100°C.

Os resultados demonstram que existe uma perda gradual da temperatura através da árvore traqueo-brônquica que pode chegar até menos de 50% da temperatura inicial. Portanto, o calor que lesa a via aérea superior poderá alcançar as pequenas vias aéreas e o parênquima pulmonar, em condições de provocar lesões, apenas em situações excepcionais; quando este último fato acontece ocorre um edema obstrutivo de grandes vias rapidamente fatal. A perda de calor a partir do ar é maior do que a do vapor, o vapor d'água carrega maior quantidade de calor e portanto tem maior chance de lesar vias aéreas menores. Finalmente, o autor refere que a porção mais vulnerável do pulmão seria aquela do parênquima central, onde os bronquíolos são mais curtos.

HERNDON⁽⁹⁰⁾, em 1.984, em experiências com ovelhas expostas à fumaça de 40 g de algodão, observou, ao exame histológico, alteração difusa da mucosa das vias aéreas, edema pulmonar, envolvendo primariamente as áreas adjacentes à árvore bronquial e bronquíolos, os quais demonstraram descamação do epitélio e formação de pseudomembranas. O parênquima pulmonar apresentava diferentes graus de congestão, infiltração neutrofílica e regiões de atelectasias.

ZIKRIA⁽⁴⁴⁾, em 1.972, demonstrou a presença de edema pulmonar, com aumento de peso pulmonar e do conteúdo de água, sódio e potássio, em todos os cachorros Mongrel por ele estudados e que foram expostos a fumaça fria de madeira com altas concentrações de aldeídos do tipo da acroleína e que seriam os responsáveis pelo grave edema pulmonar evidenciado.

NIEMAN⁽⁹⁸⁾, em 1.980, com estudos mais aprimorados em cachorros intubados, e através da visão direta por toracotomia, biópsia e microscopia, cinefotomicrografia, análise de gases inspirados, gases sanguíneos e dados hemodinâmicos, caracterizou os efeitos primários da inalação de fumaça fria de madeira:

Após cinco minutos da inalação aparecem áreas de atelectasias, que sugerem constrição primária da via aérea por algum mecanismo reflexo. Há marcada diminuição da PO₂ arterial, com níveis de CO significativamente elevados por mais de duas horas. Hemodinamicamente há diminuição da eficiência cardíaca que retorna ao normal após duas horas. A atividade surfactante é menor, significando que há um deficit químico ou físico na ativação do mesmo, situação que pode sugerir que a matéria particulada tem um papel importante no prejuízo da função pulmonar através da mencionada inativação.

Um dos grandes coadjuvantes das lesões por inalação de fumaça, é o CO, sendo a intoxicação com o mesmo um importante fator na produção de tais lesões, como foi demonstrado por WATANABE^{'55'}, em 1.985, através de um modelo experimental em ratos, que permitiu comprovar a perda da capacidade de defesa do animal, pela inalação do CO e que a hiperventilação também induzida pelo CO, faz a fumaça e as micropartículas da combustão serem facilmente transportadas até o parênquima pulmonar, provocando edema pulmonar e sangramento intra-alveolar.

Parece evidente que o edema primariamente intersticial, é um dos primeiros eventos a produzir-se nas lesões por inalação de fumaça, e é por isto que modelos experimentais tem-se desenvolvido para verificar as modificações da permeabilidade microvascular. ROWLAND^{'44'}, em 1.986, baseado nesta hipótese, fez experiências em coelhos expostos a fumaça de algodão. Através de um método não invasivo para detecção externa através de câmara de cintilografia, do dextram 87 marcado com tecnécio 99, verificou que o extravazamento no pulmão e a correspondente diminuição no sangue desta substância na primeira meia hora após a lesão é alta, com diminuição nas 2h e meia seguintes, indicando que o sistema microvascular, retorna mais ou menos ao normal após este período. Segundo o autor níveis de COHb de 60 a 70%, indicariam grande possibilidade de lesão alveolar e capilar pela alta exposição a tóxicos; no entanto, as maiores alterações foram das vias aéreas superiores.

BASADRE^{'55'}, em 1.988, compara grupos ovinos expostos a fumaça com depleção de leucócitos através da mostarda nitrogenada, e grupos sem depleção de leucócitos expostos a fumaça, para verificar se o incremento da permeabilidade microvascular pulmonar é mediado por enzimas proteolíticas e radicais livres de oxigênio liberado pelos neutrófilos. Desta forma ele verificou que no grupo com indução leucopénica houve significativa atenuação no incremento da pressão na artéria pulmonar, da resistência vascular pulmonar e do fluxo linfático pulmonar, e não houve modificações no PaO₂. Assim também a produção de radicais de oxigênio e o consumo de antiproteases não foi modificado neste grupo em oposição ao grupo sem depleção de leucocitos onde as dosagens foram elevadas.

HERNDON^{'81'}, em 1.988, estudou grupos ovinos com lesões inalatórias puras, e grupos com lesões combinadas com queimaduras de pele, verificando com surpresa que no caso das lesões combinadas, não foi encontrado um aumento da permeabilidade como era de se esperar, e pelo contrário houve diminuição da mesma na análise feita de todos os parâmetros hemodinâmicos e de fluxo linfático pulmonar por eles estudados.

Uma outra preocupação dos pesquisadores é direcionada à necessidade de avaliar a toxicidade de certos produtos, que hoje em dia são usados nas construções civis. Neste sentido PETEJAN^{'89'}, em 1.975, estudou os efeitos da fumaça produzida pela combustão da madeira, e da espuma de poliuretano com e sem produtos retardantes de incêndios, em ratos Long-Evans, os quais sofreram severa angústia respiratória com grosseiras modificações patológicas pulmonares, intenso edema pulmonar e

hipoxemia pela inalação de fumaça de madeira. Nos casos de exposição a espuma de poliuretano sem retardante de incêndio, houve moderada elevação de COHb (28%), com histologia pulmonar dentro dos limites da normalidade. No entanto quando o retardante de incêndio foi incluído na fumaça, ocorreram crises convulsivas sem evidências marcantes de angústia respiratória. Estes fatos foram atribuídos a presença do fosfato bicíclico verificado por análise química da fumaça.

Estudos de correlação clínico-patológico foram também feitos, através de modelos animais, verificando-se as modificações de vários parâmetros fisiológicos, pulmonares e cardiovasculares. Desta maneira STEPHENSON^{'50'}, em 1.976, utilizou cachorros não intubados para exposição espontânea à fumaça de madeira, e estabeleceu 4 fases da lesão inalatória experimental, após 6 minutos da inalação:

FASE I: Há imediata hiperventilação, diminuição da PO_2 aos cinco minutos da exposição, manifestações de broncoespasmo, apnéia periodica e diminuição da eficiência cardíaca.

FASE II: Ela ocorre 30 minutos após exposição e cursa com profundo incremento da resistência vascular pulmonar e sistêmica, hipercápnia e incremento do espaço morto funcional. O aumento da resistência vascular pulmonar segundo o autor, poderia ser consequência da hipóxia.

FASE III: Com a eliminação do CO e retorno ao normal da resistência vascular, o fluxo sanguíneo permite uma melhor relação ventilação-perfusão do alvéolo, eliminando o CO_2 e abaixando o volume de espaço morto. No entanto, o fluxo sanguíneo em áreas de membrana alvéolo-capilar lesada causa formação de edema primariamente intersticial. O exame histológico demonstra mínimas alterações pulmonares com irregular edema alveolar.

FASE IV: Acontece entre 24 e 72 h; sobre a lesão pulmonar pregressa pode ocorrer infecção bacteriana associada.

ZAWACKI^{'43'}, em 1.977, expondo ratos à inalação de fumaça de algodão, uns com superfície corporal queimada e outros sem, explica a história natural destas lesões da seguinte forma:

- 1) A lesão inalatória é diretamente proporcional a concentração de fumaça inalada que determina morbidade e mortalidade numa relação linear de dose-resposta (DL_{50}).
- 2) Existe a síndrome da angústia respiratória, como aquela vista em humanos.
- 3) As concentrações de COHb são diretamente proporcional ao tempo de exposição.
- 4) Histopatologicamente não se encontram grandes modificações pulmonares, além de áreas de congestão e atelectasias.
- 5) Aerossóis com pseudomonas não conseguiram reproduzir pneumonia bacteriana fatal naqueles casos com queimaduras leves de pele e sim nos casos em que a queimadura de pele foi suficientemente extensa para precisar de reposição volêmica.

SHARAR^{'47'}, em 1.988, chama atenção de que na obtenção de modelos experimentais aceitáveis, deve-se levar em conta as seguintes variáveis:

- 1) Tempo de exposição e período após exposição necessário para detectar a lesão.
- 2) Dosagem ou concentração da fumaça.
- 3) Variabilidade das espécies animais.
- 4) Níveis baixos de certos agentes tóxicos presentes nas fumaças.
- 5) Ventilação espontânea durante a exposição versus insuflação mecânica da fumaça.

Este autor utilizou cabras que inalaram espontâneamente fumaça de madeira, demonstrando mínimas alterações histopatológicas, aumento da água extravascular pulmonar em até 33%, o que sugere algum grau de edema pulmonar. O autor apresenta este modelo experimental, que reproduz manifestações clínicas vistas em humanos, e que resultam da uma lesão pulmonar centrada nas vias aéreas.

Outros autores como POTKIN⁽⁴¹⁾, THORNING⁽⁵³⁾ e WALKER⁽⁴⁰⁾, apresentam modelos experimentais com alguma intensidade maior de lesões incluindo necrose e descamação celular de bronquios principais e bronquios lobares, porem com lesões pouco significativas em vias aéreas menores.

II-2-b) COMENTÁRIOS

As experiências realizadas pelos pesquisadores usando uma ampla gama de modelos experimentais, tem contribuído grandemente para o entendimento de algumas das múltiplas variáveis envolvidas no acidente térmico, dentre elas o estudo da ação do calor e da fumaça sobre as vias aéreas; verifica-se que o calor propriamente dito não é o elemento mais importante nas lesões de vias aéreas periféricas e, sim os produtos tóxicos da combustão transportados no complexo da fumaça, e que, em determinadas condições, especialmente quando se somam os efeitos do monóxido de carbono de induzir hiperventilação, podem reproduzir modelos experimentais que apresentem lesões das vias aéreas, como aquelas vistas em humanos.

Algumas experiências⁽¹⁵⁾ sugerem que por mecanismos ainda não esclarecidos o CO, teria uma ação direta sobre as alterações da membrana alvéolo-capilar, que permitiriam a formação de edema pulmonar não cardiogénico.

Os outros elementos tóxicos da fumaça como os já referidos neste trabalho, provocam alterações no parênquima pulmonar e parece que o evento inicial nas primeiras 36h é o edema pulmonar, primariamente intersticial. Apesar dos resultados que referem alterações da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar, este fato ainda não é totalmente entendido.

Os diferentes modelos experimentais apresentados, são coincidentes na afirmação destes achados, existindo uma esperada variabilidade no que diz respeito ao tipo de combustível usado e ao tipo de animal exposto à fumaça.

III) OBJETIVOS

O estudo da frequência das lesões pulmonares e da mortalidade por elas induzida em indivíduos expostos à inalação de fumaça, alertam sobre a importância do conhecimento desta entidade, através da compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos e consequentemente das alternativas de tratamento seguras e efetivas nestes casos.

A maioria dos autores, preocupados com o entendimento destes mecanismos fisiopatológicos, tem desenvolvido vários modelos experimentais complexos e dispendiosos, obtendo valiosa informação que hoje permite um melhor entendimento desta grave doença. No entanto, tais modelos se acham, na maioria das vezes, fora das possibilidades técnicas e da disponibilidade de verbas para serem implementados em nosso meio.

Seria de grande interesse ter acesso a um modelo experimental pouco sofisticado, de baixo custo e facilmente reproduzível que se mostrasse eficiente em desencadear as lesões pulmonares químicas induzidas pela inalação de produtos da combustão de diferentes materiais.

Foram, portanto, objetivos deste trabalho:

- 1) Desenvolver uma metodologia própria para expor animais de experimentação à inalação de fumaça fria resultante da combustão de diferentes materiais para desencadear as lesões químicas já conhecidas no aparelho respiratório, com características semelhantes às da síndrome de angústia respiratória do adulto, vista em humanos.
- 2) Analisar as lesões induzidas em resposta à inalação de diferentes substâncias produzidas pela combustão incompleta de diferentes materiais: Madeira, algodão e a combinação de algodão e plástico (tipo PVC).
- 3) Avaliar a interferência do tipo do anestésico empregado (pentobarbital sódico ou uretana) nas variáveis bioquímicas CO-oximétricas.

IV) MATERIAL E MÉTODOS

IV-1) CASUÍSTICA

Foram utilizados 100 ratos albinos fêmeas da raça Wistar, com peso entre 250 a 300 g. 80 foram expostos a inalação de fumaça e os outros 20 animais, permaneceram para controle dos parâmetros normais anátomo-patológicos e bioquímicos.

Os animais expostos a fumaça foram divididos em 4 grupos da seguinte forma:

- 1.- GRUPO PRELIMINAR "A", composto de 20 ratos e subdivididos em 04 subgrupos:
 - subgrupo A-I com 04 ratos
 - subgrupo A-II com 07 ratos
 - subgrupo A-III com 03 ratos
 - subgrupo A-IV com 06 ratos
- 2.- GRUPO PRELIMINAR "B", composto de 12 ratos e subdivididos em 02 subgrupos:
 - subgrupo B-I com 04 ratos
 - subgrupo B-II com 08 ratos
- 3.- GRUPO EFETIVO 1, composto de 36 ratos e subdivididos em 03 subgrupos:
 - subgrupo 1-A com 12 ratos
 - subgrupo 1-B com 12 ratos
 - subgrupo 1-C com 12 ratos
- 4.- GRUPO EFETIVO 2, composto de 12 ratos e subdividido em 02 subgrupos:
 - subgrupo 2-A com 06 ratos
 - subgrupo 2-B com 06 ratos

IV-2) MATERIAL

- a) "APARELHO INALADOR DE FUMAÇA" (foto nº 1 do apêndice).

Desenvolvido no centro tecnológico da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), sob o projeto inicial do Dr. Paulo Henrique Facchina Nunes (Prof. Assistente da Disciplina de Cirurgia Plástica do Departamento de Cirurgia da Unicamp), e segundo especificações do Dr. Paulo Eduardo Iazzetti (Chefe da Unidade de Medicina Hiperbárica do Departamento de Cirurgia da Unicamp)

Este aparelho foi construído visando :
(figura Nº 1).

1) Reproduzir uma ambiente em que os animais recebam gases tóxicos, produzidos pela combustão de materiais comumente encontrados nos locais de incêndio, tais como : madeira, algodão e plástico, etc.

- 2) Produzir fumaça fria (26° C, verificado com termômetro bioquímico "Apex"), para se determinar apenas o efeito químico na lesão por inalação.
- 3) Produzir fumaça em diferentes concentrações, o que se consegue pela colocação de quantidades variáveis de combustível no queimador (D), ou por maior fluxo de ar na mistura, através do fole (A). Este é dotado de um sistema de válvula para que o fluxo se faça apenas em um sentido, ou seja do ar ambiente para a câmara de fumaça (II), que é levada para o interior da câmara de exposição (III), em diferentes concentrações.
- 4) Produzir fumaça a partir do calor irradiado ao combustível no queimador (D), através de uma resistência elétrica comum (E), evitando-se assim, qualquer fonte de ignição de materiais combustíveis adicionais, para se estudar apenas os efeitos do combustível escolhido.
- 5) Observar os animais durante o experimento, tendo para isso uma câmara de exposição de acrílico (B). A mesma apresenta forma cilíndrica com uma tampa de pressão em uma de suas extremidades, e na sua parte central recebe uma tubulação plástica para o escape dos gases ai misturados, o que permite uma mínima renovação dos mesmos. As dimensões desta câmara correspondem a 31 cm. de altura por 07 cm. de raio, efetivando um volume total de aproximadamente 4.770 cm³.
- 6) Baixo custo e simplicidade de construção

b) COMBUSTÍVEL:

Foram utilizados três tipos de materiais comuns em incêndio: Serragem de madeira (peroba), algodão (barbante) e plástico tipo PVC.

Estes materiais foram distribuídos nos diferentes subgrupos de exposição, da seguinte maneira:

- Subgrupo A-I --> Serragem de madeira 03 g.
- Subgrupo A-II --> Algodão 03 g.
- Subgrupo A-III --> Algodão 03 g.
- Subgrupo A-IV ---> Algodão + Plástico 03 g.

- Subgrupo B-I --> Algodão (03 g.) + Plástico (03 g.)
- Subgrupo B-II --> Algodão (06 g.) + Plástico (06 g.)

- Subgrupo 1-A --> Serragem de madeira 20 g.
- Subgrupo 1-B --> Algodão 20 g.
- Subgrupo 1-C --> Algodão (10 g.) + Plástico (10 g.)

- Subgrupo 2-A --> Algodão 20 g.
- Subgrupo 2-B --> Algodão (10 g.) + Plástico (10 g.)

IV-3) MÉTODOS

IV-3-a) PESQUISAS PRELIMINARES:

Os animais no seus respectivos grupos como já foi apresentado no item VI-1, foram introduzidos no aparelho inalador de fumaça, e submetidos a sessões de inalação com características variáveis em cada subgrupo como descreveremos a seguir:

- SUBGRUPO A-I : Tempo de exposição 65 minutos, realizando-se 01 bombada a cada 01 minuto através do fole, até completarem-se 10 minutos de inalação consecutiva de fumaça. No final de cada período de 10 minutos, foram permitidos intervalos de ventilação de 05 minutos, totalizando-se 40 minutos de exposição efetiva e 25 minutos de ventilação fora da câmara de exposição.

- SUBGRUPO A-II : Tempo de exposição 30 minutos, realizando-se 01 bombada a cada 02 minutos, durante 10 minutos de inalação, com intervalos de 05 minutos de ar puro fora da câmara, totalizando-se 20 minutos de exposição efetiva e 10 minutos de ventilação.

- SUBGRUPO A-III : Tempo de exposição 20 minutos, realizando-se 05 bombadas a cada 02 minutos durante 06 minutos, com intervalos de 04 minutos de ar puro fora da câmara, totalizando 12 minutos de exposição efetiva e 08 minutos de ventilação.

- SUBGRUPO A-IV : Tempo de exposição 40 minutos, realizando-se 05 bombadas a cada 02 minutos durante 08 minutos, com intervalo de 08 minutos de ar puro fora da câmara, totalizando 24 minutos de exposição efetiva e 16 minutos de ventilação.

- SUBGRUPO B-I : Tempo de exposição 42 minutos, realizando-se 10 bombadas a cada 02 minutos, com intervalo de 08 minutos e com retirada do animal fora da câmara.

- SUBGRUPO B-II : Tempo de exposição 80 minutos, realizando-se 10 bombadas a cada 02 minutos, com abertura da câmara de exposição 05 vezes durante a exposição, sem retirada do animal da câmara.

IV-3-b) METODOLOGIA EFETIVA :

Baseados nos resultados preliminares, foi possível determinar uma metodologia que permitiu o prosseguimento do estudo. Para esta fase da pesquisa foram utilizados os animais dos grupos efetivos 1 e 2.

Iniciada a ignição do material combustível a uma temperatura de 320°C. (verificado com termômetro bioquímico apex), produzia-se após poucos minutos uma fumaça branca e densa, que se distribuía nos 4.770 cm³ da câmara de exposição. Imediatamente foram introduzidos os animais em número de 03 por vez, no caso do grupo efetivo 1, e em número de 02 animais por vez, no caso do grupo efetivo 2, sendo em ambos os casos mantidos na câmara fechada durante 06 minutos, aplicando-se um total de 30

bombadas de ar através do fole do aparelho; a seguir abriu-se a câmara, sem retirada dos animais da mesma, e manteve-se um fluxo de fumaça através de 05 bombadas de aproximadamente 250 ml de ar a cada 02 minutos, durante um período de 06 minutos. Esta sequência de câmara fechada e aberta foi realizada 04 vezes durante toda a experiência, e correspondeu ao tempo total de 45 minutos de exposição (gráfico nº 1)

No grupo efetivo 1, foram realizadas colheitas sanguíneas de 1,5 cm³ através de punção de aorta abdominal a céu aberto, com previa anestesia do animal com pentobarbital sódico (nembutal) 1 g. diluído em 10 ml de soro fisiológico, aplicando-se 02 ml via intraperitoneal. As amostras foram tomadas imediatamente após exposição, 06h após exposição e 24h após exposição.

No grupo efetivo 2, foram realizadas colheitas sanguíneas a 1,5 cm³, com previa anestesia do animal com solução de Uretana ao 25%, aplicando-se 0,7 ml/100 g. de peso, por via intra-peritoneal. As amostras nestes casos foram tomada 06 h. e 24 h. após exposição de fumaça.

Em todos os casos as amostras colhidas foram imediatamente seladas, para evitar interferências de oxigenação do ar ambiente, assim como conservadas na gaveta da geladeira a 15° C, por não mais de 30 minutos. Posteriormente foram analisadas no CO-oxímetro modelo 282 (Instrumentation Laboratory) do Centro de Intoxicações do Hospital das Clínicas da Unicamp.

Os animais dos diferentes grupos incluindo o grupo controle, foram sacrificados imediatamente após a colheita sanguínea, para retirada da traquéia e pulmões num bloco só. Para a fixação, instilou-se inicialmente 01 cm³ de formol a 10% na traquéia, através de um cateter fino sem se aplicar pressão significativa. Logo após a fixação foi completada com a imersão do órgão na mesma solução de formol.

O material fixado foi submetido a processamento convencional de inclusão em parafina, após seção da peça anatômica da seguinte forma:

1. Seção traqueal transversal proximal e distal.
2. Seção de um lobo num plano longitudinal através de seu brônquio lobar.

O material cortado foi incluído em parafina é fixado e corado com eosina-hematoxilina.

V) RESULTADOS:

V-1) AVALIAÇÃO CLÍNICA:

Dos resultados obtidos nos diferentes grupos expostos a fumaça, pode-se dizer que nos subgrupos preliminares A-I, A-II e A-III a sobrevida após exposição a fumaça nessas condições, foi prolongada (quadro N° 1). O grupo A-IV apresentou resultados mais afins com o objetivo desta fase preliminar. Houve mortalidade, que neste subgrupo foi de um (01) caso após 12h de exposição. No entanto não foi obtida uma mortalidade de proporções significativas.

Os resultados imediatos mostraram reações de irritabilidade precoce nos animais e depressão respiratória após os primeiros 09 minutos quando se utilizou o algodão e de 05 a 07 minutos, quando houve combinação de materiais especialmente o plástico (PVC). No caso da serragem de madeira (Peroba), a resposta foi menos significativa, com hiperactividade e estado de alerta dos animais durante os primeiros 20 minutos, alternado fases de apnéia defensiva existindo em todos os casos sobrevida prolongada.

Como o resultado do grupo preliminar A, foram introduzidas modificações de algumas das variáveis da metodologia, no que diz respeito ao tempo de exposição, número de Bombadas e quantidade do material combustível (Quadro N° 2), os resultados não mostraram maiores diferenças no grupo preliminar B-I, em relação aos apresentados pelo grupo preliminar A. No entanto, o subgrupo B-II apresentou resultados definitivos no que diz respeito a mortalidade após 12h de exposição a fumaça, e dos oito ratos utilizados, 05 morreram.

Em todos os casos foram verificados sinais de alteração pulmonar através de ausculta, em alguns casos com sibilos audíveis a distância, dispnéia e retração intercostal de vários graus, assim como comprometimento do estado geral do animal, que permitiu suspeitar que o quadro da "Síndrome da Angústia Respiratória" tinha-se desenvolvido.

No caso dos grupos efetivos 01 e 02, os resultados clínicos imediatos se apresentaram em todos os casos, com sinais de angústia respiratória. Houve 03 casos com evidencia de aumento do volume torácico e retração intercostal marcada, com acentuada queda do estado geral do animal. Nos outros casos, algum grau de dificuldade respiratória aconteceu em todos os períodos de observação e até o sacrifício dos mesmos para os estudos CO-oximétricos e anátomo-patológicos correspondentes (quadros 3 e 4).

V-2) RESULTADOS CO-OXIMÉTRICOS - AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA.

Houve necessidade de se estabelecer um padrão de valores normais CO-oximétricos para os ratos; para isto o grupo controle composto de 20 animais, foi dividido nos grupos "N" e "U".

No subgrupo "N" ratos de mesma linhagem, raça, peso e sexo, foram anestesiados com Pentobarbital Sodico (Nembutal) intraperitoneal e posteriormente submetidos a colheitas sanguíneas para os exames CO-oximétricos.

No subgrupo "U" os ratos foram anestesiados

com uretana intraperitoneal e tomadas as amostras correspondentes. As medianas para as diferentes variáveis CO-oximétricas, foram determinadas como será especificado mais adiante.

Foi possível estabelecer tanto para o grupo efetivo 1 como para o grupo efetivo 2, padrões CO-oximétricos referenciais de acordo com o anestésico utilizado.

Os resultados CO-oximétricos para o grupo controle e os grupos tratados com fumaça, aparecem discriminados nas tabelas n° 1, 2 e 3 do apêndice.

Estudando comparativamente os grupos "N" e "U" foi possível verificar os seguintes resultados:

As medianas são diferentes para O_2Hb , $COHb$ e $Vol O_2$, sendo que a mediana de O_2Hb no grupo "U" é maior que no grupo "N"; No caso das medianas para $COHb$ e $Vol O_2$ a relação é inversa, sendo a mediana no grupo "N" maior que a do grupo "U". Nos outros parâmetros (Hb e $MetaHb$), as medianas tem pouca diferença (gráfico n° 02).

Os resultados da análise estatística nos grupos tratados com fumaça, para os diferentes parâmetros CO-oximétricos estão apresentados a seguir:

Resultados para:

- A) Hemoglobina (Hb g/dl)
- B) Oxi-hemoglobina (O_2Hb %)
- C) Carboxi-Hemoglobina ($COHb$ %)
- D) Meta-Hemoglobina ($MetHb$ %)
- E) Volume de Oxigênio ($Vol O_2$ %)

A) Aumento da concentração de Hb em todos os subgrupos estudados em relação a seu respectivo grupo controle (gráficos n° 3 e 8), este incremento da Hb nas 24h após exposição a fumaça é significativo ($p = 0,0001$) (Tabela n° 4).

B) Diminuição da saturação de O_2Hb em todos os subgrupos estudados, em relação ao seu respectivo grupo controle (gráfico n° 4 e 9). O comportamento da saturação de O_2Hb nos primeiros minutos analisado no subgrupo efetivo 1 demonstrou tendência a diminuição importante da saturação, com progressiva recuperação nas primeiras 06hs sem alcançar os níveis basais normais para posteriormente apresentar queda progressiva até as 24h.

No caso do subgrupo efetivo 2, anestesiado com Uretana, a queda de saturação de O_2Hb não é tão acentuada.

A diminuição da O_2Hb nas 24hs é significativa ($p = 0,0001$) para o grupo efetivo 1 é significativa para o grupo efetivo 2 ($p = 0,0009 - 0,0046$) (Tabela N° 4).

C) No grupo efetivo 1 a mediana de saturação do $COHb$ nas 24h é mais baixa que o controle em todos os subgrupos (Gráfico N° 5 e 10). Esta resposta é significativa ($p = 0,0001$) (Tabela N° 4).

No grupo efetivo 2 a mediana de $COHb$ nas 24h é maior que o controle, mais este aumento não é significativo ($p = 0,0741 - 0,0363$) (Gráfico N° 5 e 10 e Tabela N° 4).

D) No grupo efetivo 1 e 2 as medianas de $MetaHb$ nas 24h são menores que o controle; este resultado não é significativo em nenhum caso (Tabela N° 4 e Gráfico N° 6 e 11).

E) Não há resposta significativa nas medianas dos grupos efetivos 1 e 2 para Vol O₂ ($p = 0,8251 - 0,5968 - 0,2006$) (Gráficos N° 7 e 12 e Tabela N° 4).

A análise estatística teve as seguintes finalidades:

- 1.- Verificar se os parâmetros das variáveis CO-oximétricas, referentes a populações sob o efeito dos anestésicos Nembutal e Uretana, no grupo controle, são diferentes, ou seja, verificar se há interferência dos anestésicos utilizados, nos mecanismos de atividade respiratória.
- 2.- Estudar as medianas das variáveis CO-oximétricas após 24h de exposição a fumaça das populações (Grupo Efetivo 1 e 2, comparado com seu respectivo grupo controle), estabelecendo se estas diferenças são significativas ou não.
- 3.- Mostrar graficamente o comportamento das medianas das variáveis CO-oximétricas, em relação ao material combustível utilizado e o respectivo grupo controle, para comparar a forma da distribuição observada com a distribuição normal.

As amostras utilizadas no estudo representam variáveis contínuas, cuja distribuição pode não ser normal. Quando a distribuição é simétrica a média e a mediana são iguais, portanto neste caso a determinação da mediana oferece o mesmo sentido do centro de distribuição das amostras que a média. Mas se o tamanho da amostra é pequeno e a forma da distribuição não é simétrica, a mediana dá uma estimativa do centro da distribuição não afetado de "OUTLIERS" (pontos fora do grupo).

Outro problema relacionado, é a provável falta de normalidade das distribuições, já que esta é necessária para utilizar os métodos comuns: "t-test", progressão, etc. Portanto, é desejável utilizar uma mudança na escala original para escala logarítmica, que permita uma distribuição aproximadamente normal, preservando-se a ordem; de modo que a análise das variáveis possa ser realizada através do "t-test".

A determinação de intervalos de confiança da média no caso de amostras com distribuição normal, corresponde a média de verdade em 95% de todas as amostras do mesmo tamanho "n", mas quando a distribuição não é normal, é possível que o intervalo de confiança tenha a média de verdade em menos do 95% das amostras. Sendo assim, é necessário mudar os pontos de distribuição ao redor da média, em pontos mais afastados uns dos outros através da função logarítmica.

Na análise foram estabelecidas medias com 95% de intervalo de confiança para as amostras do grupo controle, para as amostras dos grupos tratados nas 24h, para cada anestésico utilizado (nembutal-uretana), e para cada material utilizado na

combustão.

EXEMPLOS: (tabela N° 4)

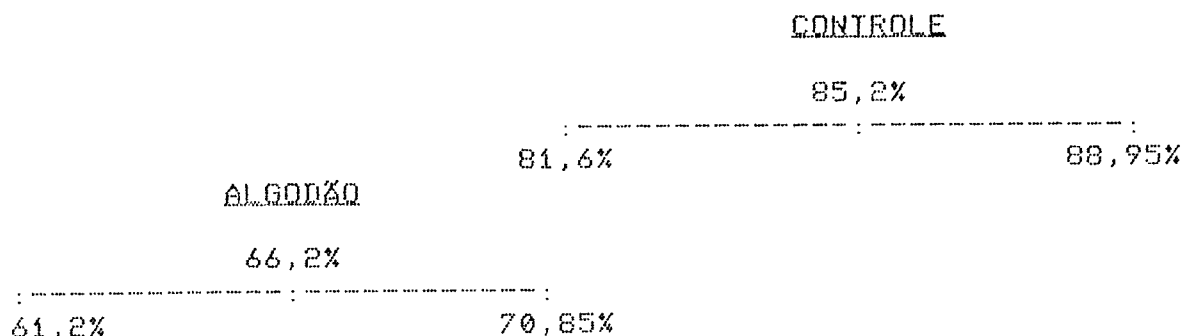
1.-OBSERVAÇÃO N° 7 DA TABELA

PARÂMETRO: oxi-hemoglobina ($O_2Hb\%$)

ANESTÉSICO: pentotal sódico (nembutal)

MATERIAL COMBUSTÍVEL: algodão (barbante)

INTERVALOS DE CONFIANÇA:



Assumindo que a média verdadeira para ambos os grupos são as mesmas, a probabilidade de se ter tais diferenças ou mais entre as médias observadas, é menor que 0,0001.

CONCLUSÃO: Na presença do anestésico nembutal, a média verdadeira para o grupo controle é muito maior que a média para o grupo tratado com fumaça de algodão (barbante).

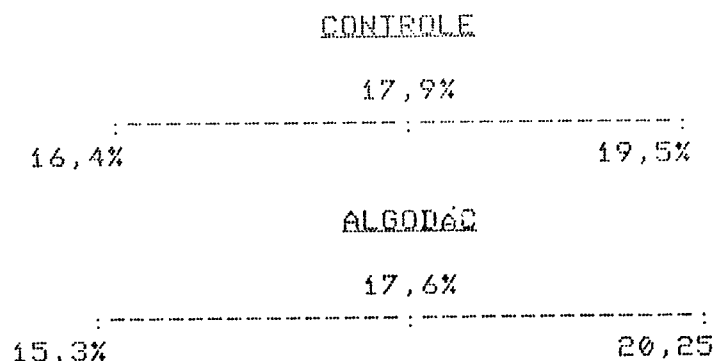
2.- OBSERVAÇÃO N° 22 DA TABELA

PARÂMETRO: volume de oxigênio ($Vol.O_2\%$)

ANESTÉSICO: pentobarbital sódico (nembutal)

COMBUSTÍVEL: Algodão

INTERVALOS DE CONFIANÇA:



Em repetidas amostras, a expectativa seria ver a média das amostras afastadas 3% ou mais em 82,5% das vezes.

CONCLUSÃO: Não há significativa diferença na média do grupo controle e média do grupo tratado com fumaça de algodão.

Para a determinação gráfica do comportamento das medianas dos parâmetros CO-oximétricos, foram utilizados os programas do "STATISTICAL ANALYSIS SYSTEM" (SAS) e do S-PLUS. No resumo gráfico se combinam medidas de locação e dispersão através do desenho de BOX-PLOT, que mostra graficamente as posições relativas da mediana e dos quartis superior e inferior, onde a porção de dados observados entre estes, é representado por uma caixa.

V-3) RESULTADOS ANATOMO-PATOLÓGICOS

Foram verificadas no bloco pulmonar, alterações macroscópicas de cor, aspecto e volume. Na maioria dos casos a cor teve variações entre o rosa pálido e o rosa intenso, até a presença de pontos avermelhados sugestivos de microhemorragias (fotos N° 4 e 5).

O aspecto foi quase sempre edematoso (fotos N° 2 e 3).

O volume pulmonar esteve aumentado em quase todos os casos (fotos N° 6 e 7), e em um caso este aumento foi excepcional (fotos N° 8 e 9).

O exame microscópico demonstrou as seguintes alterações nas 24h após inalação:

- 1) Infiltração inflamatória predominantemente neutrofílica, em áreas peribronquiais e perivasculares (fotos N° 23,24,25,26).
- 2) Edema perivascular e peribronquial (fotos N° 15, 16, 27 e 28)
- 3) Áreas de atelectasia (foto N° 35).
- 4) Áreas com variados graus de enfisema, presentes em ambos os pulmões (fotos N° 32 e 33).
- 5) Variados graus de alterações epiteliais da mucosa traqueal, incluindo extensas áreas de necrose (fotos N° 10 e 14).
- 6) Congestão vascular (fotos N° 45).
- 7) Hemorragia intra-alveolar (fotos N° 42, exemplo n° 3)
- 8) Edema intra-alveolar (fotos n° 40 e 41)
- 9) Edema peribrônquico (foto N° 25)
- 10) Infiltrado inflamatório generalizado no parênquima pulmonar (fotos N° 46 e 50).
- 11) Alterações alveolares difusas com destruição septal (foto N° 39, exemplo n° 1).
- 12) Hemorragia intra-bronquial (foto N° 32).
- 13) Áreas limitadas de desprendimento epitelial bronquial e bronquiolar (foto N° 45).

O exame microscópico demonstrou poucas alterações nas 6h após inalação, na grande maioria dos casos:

Alterações de via aérea superior especialmente traqueal e bronquial foram detectados em alguns casos (fotos N° 10,11,12 e 13).

O Edema Perivascular foi o achado mais constante (fotos N° 19,20,21 e 22).

Vários casos de infiltrado neutrofílico

peribronquial e alguns casos de edema intra-alveolar leve (fotos N° 17 e 18).
Hemorragias e destruição alveolar (fotos n° 30 e 31).
Atelectasia congestiva (foto N° 34).
Hemorragias intra-alveolares (fotos N° 36, 37 e 38).
Edema intra-alveolar (fotos N° 43).

V-4) AValiação E DISCRIMINAÇÃO DOS RESULTADOS ANATOMO-PATOLÓGICOS

De um total de 48 ratos incluídos nos grupos efetivos 1 e 2, foram analisados preparados histológicos de um total de 36 ratos, devido a que somente foram considerados para o estudo aqueles animais com evolução entre 06 e 24h após inalação.

A frequência de apresentação das lesões anatomo-patológicas aparece na tabela N° 5.

Na avaliação dos resultados anatomo-patológicos em relação ao material combustível utilizado, apresentaram-se alguns aspectos de interesse:

A frequência do edema perivascular e a infiltração inflamatória peribronquial de predomínio polimorfonuclear foi equivalente nos três tipos de fumaças utilizadas.

Quando a fumaça reproduzida pela combustão da mistura de algodão e plástico foi utilizada, ocorreram lesões mais severas do tipo do edema intra-alveolar, hemorragia intra-alveolar, hemorragia intra-bronquial e em alguns casos destruição alveolar importante (exemplos no apêndice).

VI) DISCUSSÃO:

Segundo Zawacki⁽⁶³⁾, um adequado modelo experimental de lesão respiratória por fumaça deveria simular a síndrome de angústia respiratória vista em humanos, apresentando-se nesses casos quadros clínicos caracterizados por: dispnéia, estupor, estertores e estridor, altas taxas de saturação de COHb, e mortalidade de 64% ou mais antes de 12h após exposição.

Modelos experimentais de similares condições de reprodução são apresentados na literatura, indicando algumas respostas fisiopatológicas diferentes⁽⁴⁷⁾. Isto não deveria surpreender se considerarmos a grande influência de algumas variáveis tais como:

- 1) Insuficiência do tempo necessário para detectar a lesão pulmonar após exposição à fumaça.
- 2) Baixa dosagem de fumaça.
- 3) Variabilidade de espécies animais.
- 4) Níveis baixos de certos agentes tóxicos nas diferentes composições da fumaça.
- 5) Ventilação espontânea durante exposição versus insuflação mecânica da fumaça.

Esta ampla variabilidade de fatores que influenciam a resposta fisiopatológica de certos modelos experimentais, orientaram na necessidade de estabelecer grupos preliminares, que permitissem demonstrar altos índices de mortalidade entre períodos maiores de 06h e menores de 24h, e que portanto, pudessem sugerir que a morte dos animais foi provocada por algum tipo de lesão pulmonar primária, sem a interferência de outros fatores patológicos, tais como: queimaduras concomitantes de pele ou infecções pulmonares que poderiam ser responsáveis pela disfunção respiratória, e que de fato acontecem entre períodos de 24 e 72h após exposição a fumaça⁽⁵⁰⁾.

Da mesma forma esta fase preliminar evitou estudos anátomo-patológicos e bioquímicos não significativos que além de trabalhosos, teriam aumentado sem necessidade o custo da pesquisa.

A fase preliminar no grupo A, não demonstrou os resultados esperados com as modificações do tempo de exposição e da metodologia nas bombadas (quadro N° 1). O único caso que foi a óbito após 12h de exposição, possivelmente tenha sido influenciado pela combinação tóxica do algodão e do plástico, ou mais provavelmente por alguma alteração individual do animal não detectada. Em todos os casos cometeu-se o erro de retirar o animal fora da câmara para evitar a morte do mesmo por asfixia, mas também impossibilitando a inalação de concentrações adequadas de fumaça necessárias para induzir as alterações patológicas esperadas. Estes fatos foram verificados nas experiências com o subgrupo B-I, inclusive quando foram mantidas as combinações de materiais tóxicos (quadro N° 2).

A análise do quadro N° 1 (apêndice), também demonstra a importância na modificação das variáveis básicas de intoxicação, especialmente no que diz respeito ao número de bombadas e dos intervalos oferecidos aos animais fora da câmara, para evitar como já foi referido a morte por asfixia e a própria

inalação da fumaça pelo pesquisador, que aconteceria caso se permitisse a abertura da câmara. No entanto quando este inconveniente foi solucionado, através da exposição em ambientes adequados, no subgrupo preliminar B-II, onde a concentração do material combustível inicial de 03g foi aumentada para 06g, foi possível abrir a câmara de exposição sem a retirada dos animais fora da mesma (quadro N° 2). Este fato permitiu uma ampla ventilação que impedia a morte por asfixia dentro dos primeiros 05 a 08 minutos, de acordo com o material combustível utilizado. Neste sentido, é importante destacar, no desenvolvimento da pesquisa o papel desempenhado pela intoxicação com o Monóxido de Carbono (CO), já que ele parece ser um elemento facilitador na produção de lesões pulmonares por inalação⁽³²⁾. O mecanismo deste processo não é totalmente esclarecido, porém sabe-se que além dos mecanismos clássicos de interferência do CO com o O₂ a diferentes níveis, existe indiretamente uma perda da capacidade de autodefesa dos animais. Neste sentido Purser e Buckley⁽⁴²⁾, obtiveram respostas de incapacitação dos animais nos primeiros 10 a 15 minutos de exposição e isto foi imperativo para a continuação do estudo, já que foi observado que na maioria dos casos os animais parecem retornar a seu estado normal após 30 a 60 minutos da exposição. No entanto muitas vezes sinais de resposta inflamatória pulmonar são observadas aproximadamente 15 minutos após exposição, fato corroborado pelo achado em sobreviventes de incêndios de lesões não devidas ao calor e sim a atmosferas carregadas de produtos da combustão de materiais poliméricos.

Recentemente Fein e Cols.⁽⁴⁵⁾, abriram uma outra possibilidade de interferência direta do CO, com as membranas alveolares, que permitiria inferir que o CO tem uma ação direta e independente nas lesões pulmonares por inalação de fumaça, por mecanismo não esclarecido, mais que provocaria aumento da permeabilidade alvéolo-capilar, associada com edema de células epiteliais e endoteliais, edema intersticial e diminuição das células alveolares tipo II.

A partir do trabalho de Watanabe⁽⁵⁰⁾, estabeleceu-se a necessidade de manter o animal em um estado de semi-inconsciência, que não permite o escape do mesmo da câmara quando aberta, eliminando, portanto, a necessidade de retirada do animal fora da câmara; isto possibilita um aporte de oxigênio mais adequado para sobrevivência, de modo que não ocorra parada respiratória e, pelo contrário, se estimule a ventilação que permitirá a inalação profunda e com maior concentração dos gases tóxicos. Para se manter uma efetiva sequência neste processo é que se fecha a câmara intermitentemente para obter um período efetivo de inalação (gráfico N° 1).

Com a obtenção de uma mortalidade significativa como a do subgrupo preliminar B-II (quadro N° 2), foi possível estabelecer um padrão de exposição. Estes parâmetros foram:

- 1) Tipo e quantidade de combustível utilizado
- 2) Número de bombadas e o intervalo entre as mesmas.
- 3) Comportamento e reação clínica dos animais.
- 4) Tempo total de exposição na câmara.

Madeira e algodão são alguns dos materiais mais frequentemente envolvidos em incêndios, e portanto foram escolhidos já que certos estudos⁴⁴ demonstraram a presença de componentes tóxicos do tipo dos aldeídos, dentre eles a acroleína, especialmente importante porque produz lesões pulmonares significativas, como o apresentado por Zikria⁴⁴ no seu modelo canino; este fato é concordante com as apreciações feitas no estudo da acroleína na composição da fumaça como já foi referido (item IV-2); já que ela é capaz de produzir edema pulmonar não cardiogênico e morte. A introdução de materiais do tipo dos plásticos, especialmente o PVC, se deve à frequência com que eles são usados nas construções civis.

A presença de asfixiantes químicos do tipo do Hidrocianeto, que resulta da combustão destes materiais desempenham uma papel importante na morte de vítimas que sofreram lesões por inalação⁴⁵. No entanto, não foram observadas evidências de intoxicação por cianeto que justifica-se óbitos imediatos no modelo apresentado; de todo modo, sabe-se pelos estudos de Barillo⁴⁶ que não há correlação entre os níveis de COHb e de cianetos nas lesões por inalação de fumaça; mesmo assim, o autor demonstrou que os efeitos asfixiantes destes gases em conjunto se potencializam, podendo ser encontrados casos fatais de intoxicação com níveis sub-letais de CO e cianeto.

Os estudos preliminares evidenciaram a necessidade de estabelecer quantidades apropriadas de combustível, de acordo com o tipo de aparelho usado, com animal envolvido na pesquisa, e a necessidade de concentrações tóxicas de fumaça. Não foi possível avaliar qualitativa ou quantitativamente a fumaça por falta de recursos técnicos, mas foram adotados como base outros estudos experimentais (8,24,42,58,64), que orientaram na utilização da quantidade e qualidade de combustível; além disso, as experiências prévias acumularam informações até se chegar a concentrações ideal de 20g., que nas dimensões do aparelho inalador, permitiu obter fumaça em concentrações de alta toxicidade nos primeiros minutos da experiência, ou fase de intoxicação pelo CO (gráfico N° 1), e, posteriormente, manter uma concentração adequada de fumaça até concluir a experiência.

As observações experimentais são correspondentes com as apreciações da relação linear de dose-resposta de modelos murinos, expostos à fumaça de algodão e nos quais é possível determinar uma dose letal so aproximada⁴², que no caso de animais sem queimaduras cutâneas se apresenta aos 08 minutos de exposição⁴³.

A observação do gráfico N° 1 (apêndice), mostra a sequência básica da metodologia utilizada, onde existiria uma concentração media alta da fumaça, quando a câmara está fechada o que corresponderia conseqüentemente a uma concentração bastante baixa de oxigênio presente na câmara; passados os 08 minutos iniciais, (fase esta que corresponde ao período de Intoxicação pelo CO (PI)), a câmara é aberta, com diminuição da concentração tóxica de CO (a expensas do aumento da concentração de oxigênio), que permite a sobrevivência dos animais, passando-se desta forma, à chamada fase ou período efetivo (PE) de inalação tóxica, que seria a fase mais importante no mecanismo de produção de lesões pulmonares experimentais.

O número de bombadas e o intervalo entre as mesmas foi adotado a partir de testes previos não relatados e

posteriormente modificados até o ideal, sempre visando obter um fluxo mais ou menos adequado de ar na mistura com a fumaça.

Com esta sequência de procedimentos conseguiram-se as seguintes características de exposição:

1) As bombadas fornecem fumaça a um fluxo de aproximadamente 2,5 l/min. a partir de uma fonte de 20g de material combustível.

2) No período de câmara aberta as concentrações de fumaça devem cair.

3) São queimadas 20g de material combustível em 45 minutos que correspondem a uma velocidade de combustão de 0,44 g/minuto aproximadamente.

4) O volume total de fumaça e ar bombado durante a experiência é de aproximadamente 89 l, sendo que existe uma concentração proporcional de 0,176 g/l de combustível.

A observação clínica da resposta dos animais aos diferentes materiais produtores de fumaça indica maior tolerabilidade dos mesmos quando a madeira ou algodão são utilizados. Nestes casos os animais adotam uma atitude defensiva com prolongados períodos de apnéia e hipoatividade corporal, apesar da densa fumaça dentro da câmara de exposição. Após 09 minutos a reação de irritabilidade é intensa acompanhada de depressão respiratória, que obriga a imediata abertura da câmara para evitar a asfixia e morte; quando o plástico (PVC) foi combinado com o algodão, esta resposta depressora foi mais precoce entre 05 e 07 minutos. A resposta respiratória observada em modelos que utilizam macacos^(4a) caracterizada por rápidas respirações seguidas por pausas pequenas, e, a seguir após 01 ou 02 minutos da exposição, uma hiperventilação, contrasta com o padrão observado em modelos murinos, onde a diminuição da frequência respiratória atua como protetora contra os efeitos da fumaça. Este é um fator a considerar na reprodução de modelos experimentais.

A simplicidade e o baixo custo do "aparelho inalador de fumaça", facilita sua disponibilidade na obtenção de modelos animais com lesões pulmonares. Embora suas dimensões não permitam a exposição simultânea de mais de três animais, sua estrutura é passível de ser ampliada, mantendo-se as proporções adequadas para a reprodução de múltiplos modelos. Sua simplicidade por outro lado, não permite a medição da concentração dos gases tóxicos, que serviriam como parâmetros para avaliar a capacidade de indução de lesão pulmonar^(5a).

Por outro lado, na produção de fumaças tóxicas, o aparelho foi adequado, já que sua resistência elétrica indutora de uma temperatura de 320° C no recipiente de combustão, permite a queima do material combustível em condições oxidativas, quer dizer produzindo degradação térmica sem o uso do fogo direto, e portanto oferecendo condições ideais para a formação de uma fumaça meramente transportadora dos produtos finais da pirólise tais como CO, cianeto, aldeídos, etc^(4a).

Os grupos preliminares estudados permitiram estabelecer a hipótese de que um modelo com sinais de angústia respiratória era possível de ser reproduzido utilizando a metodologia já apresentada. Para verificar estas observações foram formados os grupos efetivos 1 e 2, utilizando-se um anestésico diferente em cada grupo, com a finalidade de se estudar a interferência do anestésico nos dados bioquímicos e de

esta forma sugerir o uso de uma ou outra substância, assim como estabelecer critérios anátomo-patológicos e bioquímicos que permitissem asseverar que o modelo apresentado é confiável.

A análise dos resultados CO-oximétricos demonstrou que existem alterações significativas nos parâmetros estudados, e as mesmas podem ser justificadas e compreendidas se forem levadas em consideração as múltiplas alterações pulmonares verificadas nos estudos anátomo-patológicos.

A revisão geral dos resultados obtidos apresenta os seguintes aspectos a serem discutidos:

Em ambos os grupos efetivos a curva de resposta que relaciona os parâmetros CO-oximétricos (Hb , O_2Hb , $COHb$, $MetHb$ e $VolO_2$), com os materiais usados na combustão (madeira, algodão e plástico), assim como o anestésico utilizado em cada grupo, para o caso dos subgrupos onde foi utilizado o algodão e a mistura algodão-plástico (1-B, 2-A, 1-C e 2-B), é correspondente (gráficos N° 3, 4, 6 e 7). No entanto, a comparação deve ser realizada entre períodos de 06 a 24h, já que no grupo efetivo 2, não foram tomadas amostras sanguíneas imediatamente após inalação, por considerar-se o procedimento repetitivo, já que só é possível a observação de lesões pulmonares após 06h da exposição; portanto, só neste período é que se pode correlacionar os resultados CO-oximétricos com os achados anátomo-patológicos^(30,33). No caso do subgrupo efetivo 1-A, onde a madeira foi utilizada como combustível, as curvas de todos os parâmetros CO-oximétricos são diferentes com exceção da $COHb$, que revela curvas correspondentes nos três subgrupos do grupo efetivo 1 (gráfico N° 5).

As variações apresentadas nas medianas dos grupos "N" e "U", no caso da O_2Hb , $COHb$ e $VolO_2$ (gráfico N° 2), poderiam ser explicadas pela ação mais depressora do anestésico Nembutal, fato que permitiria sugerir uma confiabilidade maior no uso da Uretana como anestésico, já que ela causa menor perturbação nas condições de oxigenação dos animais, como foi sugerido em testes prévios não considerados no trabalho. No entanto, sabemos que, a uretana é um carbamato de ação narcótica cujo efeito comprovadamente cancerígeno, indutor de adenomas pulmonares em ratos, acontece após 7 meses de uso repetido em doses de 1mg/g de peso e apesar de ter eliminação renal de seus metabólitos, sua ação lesiva renal não é significativa⁽⁴⁴⁾. No modelo em questão não foi necessário considerar estes efeitos negativos, carcinogênicos da Uretana, já que o intervalo de tempo entre a aplicação e o seu efeito lesivo, permite retirar amostras sanguíneas sem interferências desta lesão pulmonar, convertendo-se portanto, em um excelente anestésico quando o animal estudado não terá outras exposições ao mesmo.

No caso dos grupos expostos a fumaça a queda da saturação de O_2Hb nas 24h após exposição, com níveis de $COHb$ já baixos (gráfico N° 9), representa uma marcada queda na saturação da Hb pelo O_2 que inclusive é muito mais importante que nas primeiras 2 a 3h após exposição (gráfico N° 4), como referido por outros autores⁽³⁷⁾. No grupo efetivo 2 a recuperação da saturação de O_2Hb entre 06 e 24h é pouco acentuada. No entanto, em todos os casos dada a saturação da hemoglobina, deve haver significativa hipoxemia (tabela n° 4).

Tendo-se em conta que a lesão inalatória apresentada deve-se apenas à fumaça, a ocorrência de traqueobronquite química é certamente provável, incluindo-se

nesta designação a presença precoce de degeneração e morte das células e fragmentação do epitélio da mucosa brônquica, edema e intenso infiltrado inflamatório peribrônquico⁴⁴.

A Bronquite química em pequenas vias aéreas pode alterar a relação ventilação-perfusão favorecendo o aparecimento de áreas pouco ventiladas e bem perfundidas (shunt pulmonar e efeito shunt pulmonar) que acabam por produzir hipoxemia⁴⁴.

Estas situações nas lesões químicas puras, se explicam pela presença de gases tóxicos tais como o cloreto de hidrogênio e fosfogênio, liberados pela combustão do PVC⁵⁵, que, no modelo apresentado, foi utilizado em combinação com algodão aumentando consequentemente a permeabilidade da barreira alvéolo-capilar. Isto também é válido para a fumaça de madeira e algodão, pela presença de acroleína que também é lesiva direta da membrana alvéolo-capilar⁴⁴.

Os níveis significativos da baixa saturação de O₂Hb, poderiam ser explicados por este duplo mecanismo. Os achados anátomo-patológicos demonstram áreas de atelectasias que poderiam ocorrer subsequentemente à lesão alveolar ou bronquiolar. Por outro lado, frequentemente foram encontrados alvéolos superdistendidos que poderiam apresentar alterações de perfusão⁴⁴.

Feitzman³⁸ verificou a presença de edema intersticial que acontece após horas de inalação, com parâmetros anormais que traduzem a lesão alveolar, tais como: fração de Shunt intrapulmonar aumentada, complacência diminuída, relação PaO₂/FiO₂ alterada e aumento da água extravascular pulmonar 45% acima do limite normal. É possível que, no modelo em questão, tal como foi demonstrado pelo exame anátomo-patológico (onde fica evidente o aumento da água extravascular, documentada pelo edema peribrônquico e perivascular) (fotos N° 16, 21, 25 e 26), a baixa saturação da hemoglobina pelo oxigênio se deva à hipoxemia determinada pelo aparecimento de shunt pulmonar verdadeiro e alteração da relação ventilação-perfusão em razão de lesão da membrana alvéolo-capilar. O extravazamento de líquido para o interstício (espaço extravascular) indica alteração da permeabilidade desta membrana provocada pela agressão de substâncias tóxicas. O aumento da água extravascular pulmonar através do aumento da permeabilidade da barreira alvéolo-capilar, talvez se deva à interação dos agentes tóxicos com a resposta inflamatória que eles desencadeiam⁴⁴. No entanto, a fisiopatologia do processo ainda não está totalmente esclarecida.

Tranbaugh⁵⁵ apresentou o caso de um paciente que morreu com aumento de água extravascular pulmonar, atribuída ao aumento da permeabilidade alvéolo-capilar, induzida pelas toxinas da fumaça.

Também deve-se ter em conta a possibilidade de uma ação direta do CO sobre a permeabilidade alvéolo-capilar⁴⁵.

A COHb que se apresenta com uma curva de saturação superponível em todos os subgrupos estudado (gráfico n° 5) sofre uma queda progressiva, mais acentuada nas primeiras 06 horas após exposição, mais lenta e gradativa entre 06 e 24 h após exposição, até alcançar limites quase basais. O comportamento da

COHb em ambos os grupos após 24h e seu respectivo grupo controle podem ser apreciados no gráfico nº 10 (apêndice). Fica evidente que o efeito do CO emitido pelos materiais combustíveis utilizados, após 24 h. provoca uma resposta de saturação da COHb homogênea em ambos os grupos.

Também é possível observar a relação inversa na evolução da COHb nas 24h iniciais, em relação com o $VolO_2$ (gráfico nº 5 e 7), de forma que quando a saturação da COHb está alta, o conteúdo de O_2 ($VolO_2$) está baixo, existindo uma recuperação quase total até as 06 primeiras horas, que se completa até 24 h. É curioso observar que no caso do grupo 2 anestesiado com uretana, a recuperação até 06 h é rápida e praticamente não existem variações significativas até as 24h. Alguns autores^(14,58,63), ressaltaram nos seus trabalhos esta relação inversa entre $VolO_2$ e COHb.

A taxa de COHb imediatamente após a exposição a fumaça, determinada no grupo efetivo 1, mostra: taxas de COHb muito altas (62,25%), no caso da exposição à fumaça de algodão, e menos acentuada no caso das fumaças de madeira (43,6%) e da combinação de algodão e plástico (49,6%).

Barillo⁽⁴⁾, estudou os níveis de COHb em vítimas de incêndio, encontrando uma média de saturação de 54,3%. As principais taxas de COHb na experiência foram obtidas após 45 minutos de exposição contínua dos animais, e não houve outras medições durante o transcurso da exposição. No entanto, sabemos pelas experiências de Zawacki⁽⁶³⁾ que a taxa de COHb é diretamente proporcional à duração da exposição. Nas suas experiências este autor encontrou as seguintes variações:

Após 02 minutos - COHb = 14 - 16%
 Após 03 minutos - COHb = 17 - 18%
 Após 07 minutos - COHb = 31 - 32%
 Após 11 minutos - COHb = 48%

Estes dados são correspondentes às observações clínicas do modelo experimental em questão, onde, passados 05 a 08 minutos, é necessária abertura da câmara de exposição para permitir a sobrevida do animal, como já foi discutido anteriormente.

Outros aspectos podem ser observados na análise geral dos resultados: a hemoglobina (Hb), aumenta em todos os subgrupos (gráfico nº 3), no entanto, as medianas dos subgrupos 1A, 1B, 1C, são maiores que no grupo efetivo 2 (gráfico nº 8). Este aumento da concentração da hemoglobina nas 24h após a inalação é significativo em todos os grupos estudados (tabela nº 4), e isto poderia significar a ocorrência de hemoconcentração por perda de água extravascular, que se acumula no pulmão congesto. Este dado não corresponde aos achados de Nieman⁽²⁷⁾, que não encontrou variações na concentração da Hb.

Em relação a interação entre o $VolO_2$ e os outros parâmetros, esperar-se-ia que o mesmo tivesse níveis significativamente inferiores aos basais; no entanto, curiosamente as modificações indicam valores maiores ou parecidos com o normal. Sabemos que o $VolO_2$ ou conteúdo de oxigênio em 100 ml corresponde a:

$$VolO_2 \% = 1,34 O_2 \times (Hb \text{ g/dl}) \times \text{saturação Hb}$$

A concentração de Hb pode ter crescido pela perda de água

extravascular, que determina hemoconcentração; é possível que o aumento na concentração de hemoglobina, induzida pela hemoconcentração, compense, pelo menos em parte a queda na saturação da hemoglobina pelo oxigênio; o resultado final de volume de oxigênio carregado por 100 ml de sangue pode aparecer enganosamente normal.

A metahemoglobina (MetHb) não apresenta modificações significativas nas primeiras 24h. após exposição (gráfico nº 11). As concentrações apresentadas correspondem a um mínimo fisiológico, decorrente do metabolismo normal da hemoglobina. Eventualmente, quando existe inalação de certos produtos tais como: trinitrotolueno, nitrobenzeno ou naftaleno pode acontecer uma elevação considerável em seu nível⁽⁴³⁾.

O substrato anátomo-patológico da lesão pulmonar por inalação, pode-se modificar dependendo do tipo de agressão a que o aparelho respiratório foi submetido, ou seja, lesão de tipo térmico ou de tipo químico como já foi referido no estudo de revisão das lesões pulmonares (Item IV-4). No modelo em questão o calor não foi um componente da fumaça com capacidade de agressão para ser considerado (T° da fumaça = 26°C medido com termômetro bioquímico "Apex"), e sim o complexo químico do material queimado.

A lesão química é um processo cuja extensão está relacionada à quantidade de fumaça inalada e à composição da mesma; esta lesão dificilmente produz ulcerações em grande vias aéreas como as vistas na lesão térmica⁽⁵⁰⁾.

O sítio da lesão frequentemente está nas vias aéreas maiores, no entanto, tal posição pode ser modificada em função do tempo de exposição e por alterações da consciência, como acontece em humanos inalando fumaça em espaços fechados⁽⁵¹⁾.

Todos os trabalhos revistos quando aplicados ao modelo apresentado, no entanto, demonstram que há uma ampla variabilidade nas alterações anátomo-patológicas encontradas. Isto condiz especialmente com as apreciações Histopatológicas de Stephenson⁽⁵⁰⁾, que demonstra mínimas lesões pulmonares com pouco significativo edema pulmonar, pouca destruição da arquitetura pulmonar. No modelo apresentado, os achados anátomo-patológicos nas primeiras 06h. são correspondentes com estas conclusões. A alteração mais constante nesta fase precoce da evolução da lesão, foi o edema peribrônquico e perivascular e a infiltração neutrofílica (Fotos nº 17, 18, 19, 20, 21 e 22); em alguns casos foi verificado edema intra-alveolar leve (Fotos nº 43 e 44).

Zawacki⁽⁴³⁾, refere poucas alterações histopatológicas no seu modelo experimental inclusive após 24h. da inalação, que ele atribuiu à breve sobrevivência dos animais, que não permitiu apresentação de lesões mais marcante. No entanto, foi evidente, pelo menos neste material uma acentuação das lesões histopatológicas nas 24h., aparecendo congestão vascular, infiltrado inflamatório, edema e hemorragia intra-alveolar (Fotos nº 25, 26, 40, 41 e 42).

O enfisema se apresentou com bastante frequência nas lâminas examinadas (Tabela nº 5) e houve uma frequência equivalente de áreas de aparente atelectasia ou de colapso que foram difíceis de avaliar (Fotos nº 34 e 35); quanto à fisiopatogenia, frente a áreas de colapso alveolar em cortes histológicos, resta sempre a dúvida se o achado representa um artefato técnico (falta de expansão do pulmão durante a fixação)

ou corresponde realmente a áreas atelectasiadas por alterações de via aérea e/ou alvéolos.

Nieman⁽³⁷⁾, verificou a presença de atelectasias após 05 minutos de exposição à fumaça de madeira, sugerindo, broncoconstrição primária da via aérea por algum mecanismo reflexo.

VII) CONCLUSÕES

- 1.-a) Foi possível a obtenção de um modelo animal pequeno, de fácil manuseio e que reproduziu sinais clínico-patológicos similares aos da angustia respiratória vista em humanos, pela inalação da fumaça.
- b) A metodologia apresentada é de simples execução, verificando-se sua validade pela obtenção de mortalidade entre 12 e 24h. da inalação, e pelos resultados clínicos, bioquímicos e anatomo-patológicos discriminados.
- c) Os resultados bioquímicos e anatomo-patológicos são altamente sugestivos, para se concluir que no modelo apresentado desenvolve-se uma lesão pulmonar primária, com as características que se apresentam nas lesões do tipo químico após inalação de fumaça.
- d) Pelos resultados e pelas observações realizadas pode-se considerar o modelo apresentado como confiável e de fácil reprodutibilidade para utilização em variadas linhas de pesquisa, tanto em relação à fisiopatogenia como em relação a modalidades de tratamento.

2.- Os resultados não foram conclusivos em relação ao tipo de material combustível empregado, em razão do reduzido tamanho das amostras; no entanto, parece evidente a través das imagens histológicas que a combustão incompleta de plástico tipo PVC misturado a algodão é capaz de produzir substâncias que, quando inaladas, determinam graves lesões paraneumáticas pulmonares (edema grave, hemorragia intra-alveolar).

3.- Sugere-se o uso da uretana como um anestésico menos perturbador do mecanismo fisiológico da hematose e que não induz alteração dos resultados bioquímicos sanguíneo. No entanto, são necessários estudos com amostras maiores, que permitam formular conclusões definitivas.

PHYSIOLOGICAL IMPLICATIONS

- 1 - ADAMER, R. H., AYLIN, P. A., FURNESS, W., GARLETT, R. H. - Polymeric chest lesions of burns: The major threat to the non-burned lung. Ann Surg 177(3) 311-19, Mar 1 1973
- 2 - ADAMS, C., MOISAN, T., CHANDRASEKHAR, A. J. and WARPEHA, R.: Endobronchial polyposis secondary to thermal inhalation injury. Chest, 75(5) 343-45, May 1 1979.
- 3 - ACEE, R. N. Use of 133 xenon in early diagnosis of inhalation injury. J Trauma, 16(3) 210-24, Mar 76
- 4 - BARILLO, G. J., COOPER, R., RUSH, G. F., FREDA, A. and ANDERSON, E. J. Lack of correlation between carboxyhemoglobin and cyanide in smoke inhalation injury. Current Surgery, 43(5) 421-23, Oct 1984
- 5 - BASAERT, J. F., CUBIK, K., FRACER, D. L., MEHAUS, B. D. and HERLOCK, D. M. - The effect the leukocyte deviation on smoke inhalation injury to sheep. Surg-Gyn, 131(2) 248-55, August 1 1986
- 6 - BINGHAM, H. B., SALLACKER, T. J. and POWELL, K. D. Early bronchoscopy as a predictor of ventilatory status in burned patients. J Trauma, 16(11) 1204-1210, Nov 1 1987
- 7 - CHENG-SING CHU - Low mortality of inhalation injury. J Trauma, 21(11) 1000-3, Nov 1 1987
- 8 - COBURN, W., CLIFFORD, J. D. - Clinical evaluation of smoke inhalation. Ann Surg, 186(1) 110-112, Jan 1 1977
- 9 - CONNER, L. H., DROGIC, A. J., CONNOR, J. H. - Acute chemical injury of the lungs. Large - experimental. JAMA, 201(4) 450-47, Jul-Aug 1 1982
- 10 - DRAPO, R. Smoke-inhalation injury. JAMA, 245(15) 1974-94 Oct. 1 1981
- 11 - COLEMAN, D. L. Smoke inhalation. Western J. Med 134(4) 690-805, Oct 1 1981
- 12 - DYER, R. F. and EICH, V. N. : Polyvinyl chloride toxicity in fires. JAMA, 205(4) 393-97, Jan 1 1976.
- 13 - EMMONS, M. W. : Fires and fire protection. Cien American, 20(11) 21-27, July 1 1974
- 14 - FEIN, A., LEFF, A., HOPEWELL, P. - Pathophysiology and management of the complications resulting from fire and inhaled products of combustion: Review of the literature Critical care Med 6(2) 94-98, Feb 1 1986
- 15 - FEIN, A., GROSSMAN, R. F., JONES, J. G., HOFFEL, J. and MEKAY, D. Carbon monoxide effect on alveolar epithelial permeability. Chest, 78(5) 726-31, Nov 1 1986

- 16.- FOLEY, F.D., MONCRIEF, J.A., and MASON, A.D.: Pathology of the lung in fatally burned patients. *Ann. Surg.*, 167(2) 215-64, Feb. 1.968.
- 17.- GARSON, A.A., SELTZER, B., BROKBERG, B.E. and KARRLSON, K.E.: Respiratory mechanics in patients with inhalation burns. *J. Trauma* 10(1) 57-62, Jan. 1.970.
- 18.- HASLETON, R.P.S., MACWILLIAM, L. and HABOUBI, N.Y.: The lung parenchyma in burns. *Histopathology*, 7: 333-347, 1.983.
- 19.- HEAD, J.: Inhalation injury in burns. *Am. J. Surg.*, 139: 508-12, Ap. 1.980.
- 20.- HERNDON, D.N., TRABER, D.L., HIEHAUS, G.D., LINARES, M.A. and TRABER, L.D.: The pathophysiology of smoke inhalation injury in a sheep model. *J. Trauma*, 24(12) 1044-1051, 1.984.
- 21.- HERNDON, D.N., TRABER, L.D., BROWN, M. and TRABER, D.L.: Lung microvascular lesions with and without inhalation injury in thermally injured sheep. *Prog. Clinic. Biol. Research*, 264: 409-413, 1.988.
- 22.- HOROVITZ, J.H.: Diagnostic tools for use in smoke inhalation. *J. TRUMA*, 21(8) 717-719. August 1.981.
- 23.- LEHMANN, G.L.: Intoxicación por inhalación de humo. *Rev. Oxigenoterapia Hiperbárica*, tomo 2, N° 5-6 Oct/Dez. 1.986.
- 24.- LOWRY, W.T., JUAREZ, L., PETTY, C.H.S. and ROBERTS, B.: Studies of toxic gas production during actual structural fires in the Dallas area. *J. Foren. Scien.*, 30(1) 59-72, Jan. 1.985.
- 25.- MALLORY, T.B. and BRICKLEY, W.J.: Pathology: with special reference to the pulmonary lesions. *Ann. Surg.*, 117(6) 865-84, Jun. 1.942.
- 26.- MARTIN, J.E.: Respiratory burns. *Med. J.*, 147(4) 345-6, Ap. 1.975.
- 27.- MELLINS, R.B. and PARK, S.: Respiratory complications of smoke inhalation in victims of fire. *The Journal of Ped.*, 97(1) 1-7, July 1.975.
- 28.- MIERLEY, M.C., BAKER, S.P.: Fatal house fires in an urban population. *JAMA*, 249(11) 1466-1468, Mar. 1.983.
- 29.- KINTY, B.D., ROYSTON, D., JONES, J.D., SMITH, D.J., SEARING, C.S. and BEELEY, M.: Changes in permeability of the alveolar-capillary barrier in firefighters. *Brit. J. Ind. Med.*, 42: 631-34, 1.985.
- 30.- MIRVISH, S.S.: The carcinogenic action and metabolism of urethan and N-Hydroxyurethan. In *advances in cancer research*. Haddon A. and Weinhouse S. Vol. 11, pag. 1-42., Academic Press 1.968. New York and London.

- 31.- MDORITZ,A.R., HENRIQUES,F.C. and MACLEAN,R.: The effects of inhaled heat on the air passages and lung. An experimental investigation. *Am. J. Pathology*, 21: 311-31, 1.945.
- 32.- MOSLEY,S.: Inhalation injury: a review of the literature. *Heart Lung*, 17(1) 3-9, Jan. 1.988.
- 33.- MOYLAN,J.A.: Smoke inhalation and burn injury. *Surg. Clin. North Am.*, 60(6) 1533-40, Dec. 1.980.
- 34.- MOYLAN,J.A.: Diagnosis and treatment of inhalation injury. *World J. Surgery*, 2(2) 185-191, Mar. 1.978.
- 35.- MOYLAN,J.N.: Inhalation injury. *J. Trauma*, 21(8) 720-21, Aug. 1.981.
- 36.- MOYLAN,J.A. and CHAN,CH.: Inhalation injury. An increasing problem. *Ann. Surg.*, 188(1) 34-37, July 1.978.
- 37.- PEITZMAN,A.B., SHIRES,T., CORNETT,W.A., CURRERI,P.W. and SHIRES,G.T.: Measurement of lung water in inhalation injury. *Surgery*, 90(2) 305-312, Aug. 1.981.
- 38.- NIEMAN,G.F., CLARK,W.R, WAX,S.D., WEBB,W.R: The effect of smoke inhalation on pulmonary surfactant. *Ann. Surg.*, 191(2) 171-81, Feb. 1.980.
- 39.- PETAJAN,J.N., VOORHEES,K.L., PACKHAM,S.C.,BALWIN,R.C., EIHORN,I.N. and GRUNNET,M.L.: Extreme toxicity from combustion product of a fire-retarded polyurethane foam. *Science*, 187: 742-44, 1.985.
- 40.- PETERS,W.J.: Inhalation injured caused by products of combustions. *Can. Med. Assoc. J.*, 125(1) 249-52, August 1.981.
- 41.- POTKIN,R.T., ROBINSON,N.B., HUDSON,L.D., HOWARD,M.L., THORNING,D.R. and SCHUMACHER,R.L.: An animal model of smoke inhalation. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 121-178, 1.980.
- 42.- PURSER,D.A., BUCKLEY,P.:Lung irritation and inflammation during and after exposures to the thermal decomposition products from polymeric materials. *Med. Sci. Law*, 23(2) 142-50, 1.983.
- 43.- RIEDER,R.F.: Methemoglobinemia and sulfhemoglobinemia. In *Cecil Text Book of Medicine-Wyngarden and Smith*. Sauder Company Philadelphia Pgs 945-947, 1.988.
- 44.- ROBINSON,N.B., HUDSON,L.D., ROBERTSON,H.T., THORNING,D.R., CARRICO,C.J. and HEIMBACH,D.M.: Ventilation and perfusion alterations after smoke inhalation injury. *Surgery*, 90(2) 352-363, August 1.981.
- 45.- ROBINSON,L. and MILLER,R.H.: Smoke inhalation injury. *Am. J. Otolaryngol.*, 7(5) 375-80, Sep.1.986.

- 46.- ROWLAND, S.R., YAMAGUCHI, K.T., SANTIBANEZ, A.S., KODAMA, K.T., NESS, U.T. and GRUBBS, D.E.: Smoke inhalation model for j lung permeability studies. J. Trauma, 26(2) 153-56, Feb. 1.986.
- 47.- SHARAR, S.R., HEINBACH, D.M., HOWAR, M., HILDEBRANDT, J. and WINN, R.K.: Cardiopulmonary responses after spontaneous inhalation of Douglas fire smoke in goats. J. Trauma, 28(2) 164-70, Feb. 1.988.
- 48.- SILVERMAN, S.H., FUDUE, G.F., HUNT, J.L. and BOST, R.O.: Cyanide toxicity in burned patients. J. Trauma 28(2) 171-76, 1.988.
- 49.- SOCHOR, F.M. and MALLORY, G.K.: Lung lesions in patients dying of burn. Arch. Pathol., 75:303-8, Mar. 1.963.
- 50.- STEPHENSON, S.F., BARRY, B.S., POLK, H.C., FULTON, R.L.: The pathophysiology of smoke inhalation injury. Ann. Surg., 182(5) 652-60, Nov. 1.975.
- 51.- TAYLOR, F.W., GUMBERT, J.L.: Cause of death from burns: Role of rx respiratory damage. Ann. Surg., 161(4) 497-501, Apr. 1.965.
- 52.- THOMPSON, P.B., HERNDON, D.N., TRABER, D.L. and ABSTON, S.: Effect on mortality of inhalation injury. J. Trauma, 26(2) 163-65, Feb. 1.986.
- 53.- THORNING, D.R., HOWARD, M.L., HUDSON, L.D. and SCHUMACHER, R.L.: Pulmonary responses to smoke inhalation: morphologic changes in rabbits exposed to pine wood smoke. Human Pathol., 13(4) 355-64, Apr. 1.982.
- 54.- TRABER, D.L., HERNDON, D.N.: Pathophysiology of smoke inhalation. In respiratory injury: smoke inhalation and burns. Haponik, E.F. and Munster, A.M., Copyright 1.990 By McGraw-Hill, Inc. pag. 61-71 Cap. 4.
- 55.- TRANBUUGH, R.F., ELINGS, V.B., CHRISTENSEN, J.H. and LEWIS, F.R.: Effect of inhalation injury on lung water accumulation. J. Trauma, 23(7) 597-604, July 1.983.
- 56.- TRUNKEY, D.D.: Lesão por inalação. Surg. Clin. North Am., 1153-1160, Dez. 1978.
- 57.- WAGNER, J.P.: Survey of toxic species evolved in the pyrolysis and combustion of polymer. Fire Res. Abst. Rev., 14: 1-23, 1.972.
- 58.- WANATABE, K., MAKINO, K.: The role of carbon monoxide poisoning in teh production of inhalation burns. Ann. Plast. Surg, 14(3) 284-95 Mar. 1.985.
- 59.- WALTER, J.E., HIRSCH, Ch.S., ZUMWALT, R.E.: Never say never (Negligible carboxyhemoglobin in the victim of a smoldering mattress fire). Am. J. Forensic Med. Pathol., 5(3) 239-44, 1.984.

- 60.- WALKER, H.L., McLEAN, C.H.E. and MCMANUS, W.F.: Experimental inhalation injury in the goat. J. Trauma, 21(11) 962-64, Nov. 1981
- 61.- WITTEN, M.L., QUAN, S.F., SOBONYA, R.E. and LEMEN, R.J.: New developments in the pathogenesis of smoke inhalation-included pulmonary edema. Western J. Med., 148(1) 33-6, Jan. 1988.
- 62.- YUILL, C.H.: Smoke: What's in it ?. Fire Journal, 47-55, May. 1972
- 63.- ZAWACKI, B.E., JUNG, R.C., JOYCE, J., RINCÓN, E.: Smoke, burns and the natural history of inhalation injury in fire victims. Ann. Surg., 185(1) 100-110, Jan. 1977.
- 64.- ZIKRIA, B.A., FERRER, J.M., FLOCH, H.F.: The chemical factors contributing to pulmonary damage in "Smoke poisoning". Surgery, 71(5) 704-9, May. 1972.

APENDICE

I.- FIGURAS

II.- FOTOGRAFIAS

III.- QUADROS

IV.- GRAFICOS

V.- TABELAS

VI.- EXEMPLOS

I.- FIGURAS

1.- APARELHO ISOLADOR DE FUMACA

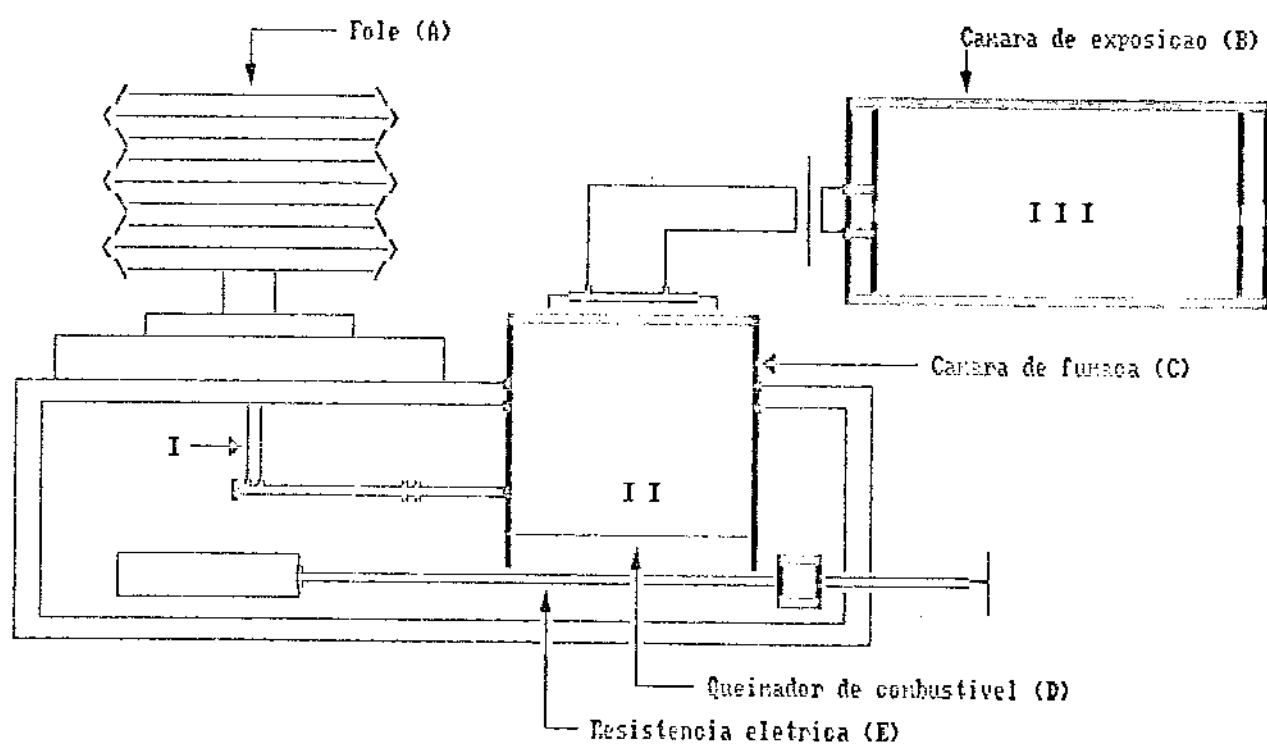


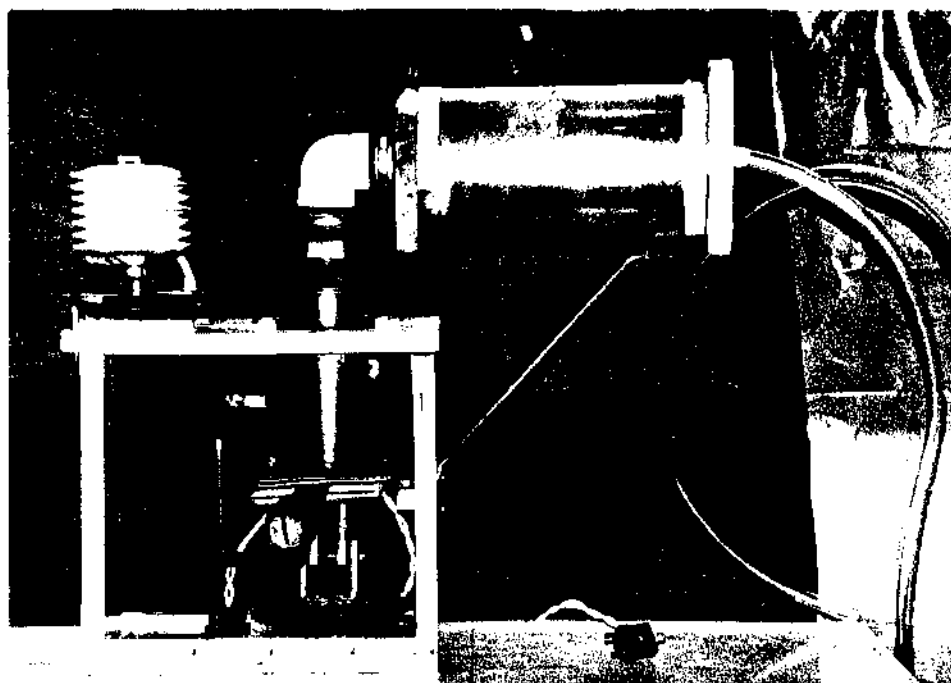
Fig. 1: Aparelho Inalador de Fumaca.

II.- FOTOGRAFIAS

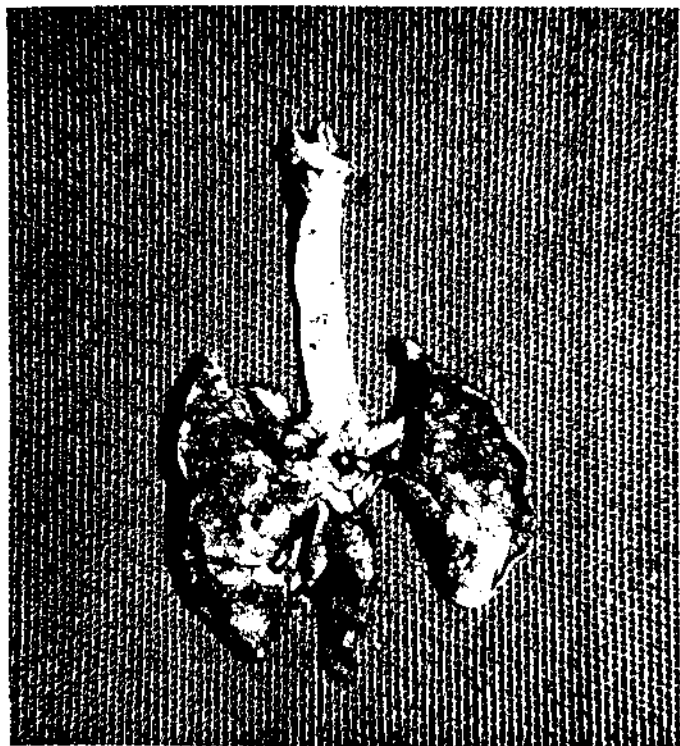
1.- APARELHO INALADOR DE FUMACA

2 A 9.- ASPECTOS PULMONARES MACROSCOPICOS

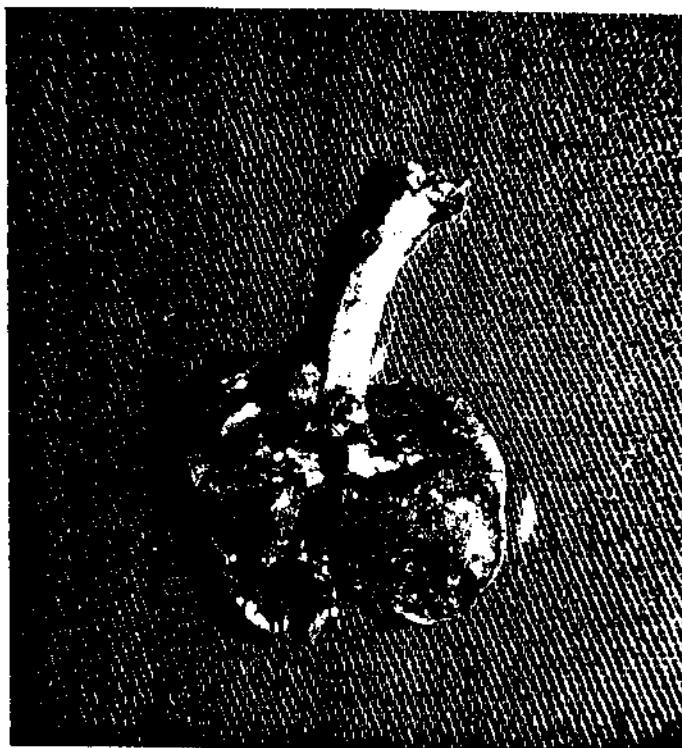
10 A 46.- ASPECTOS BRONCO-PULMONARES MICRO-
COPICOS ENTRE 26 E 24H APOS INALACAO.



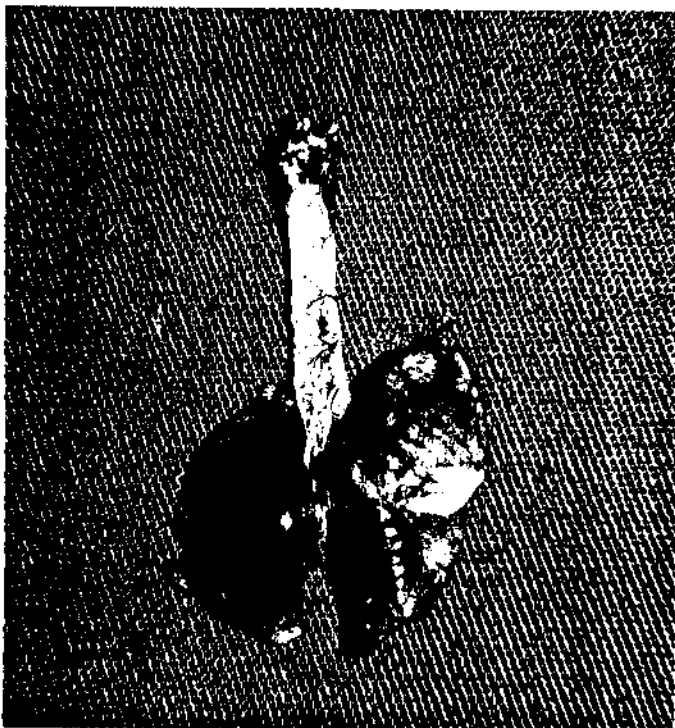
EDID N° 1: "APARELHO INALADOR DE FUMAÇA".
Construído no Centro Tecnológico da Universidade
Estadual de Campinas (UNICAMP) São Paulo - Brasil.



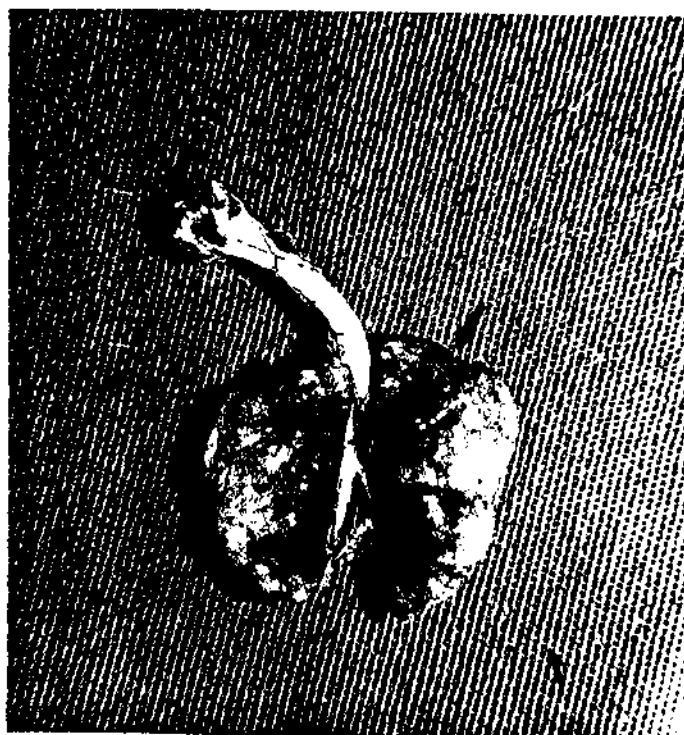
EQIO N° 2: Aspecto pulmonar normal grupo controle.



EQIO N° 3: Aspecto edematoso pulmonar; rato exposto a fumaça de algodão, sacrifício após 24h.



EQIO N° 4: Aspecto pulmonar normal. Rato do grupo controle.



EQIO N° 5: Aspecto microhemorrágico, 24h. após exposição a fumaça.



FOTO N° 6: Aumento de volume pulmonar e aspecto hemorrágico, após 24h. de exposição a fumaça.

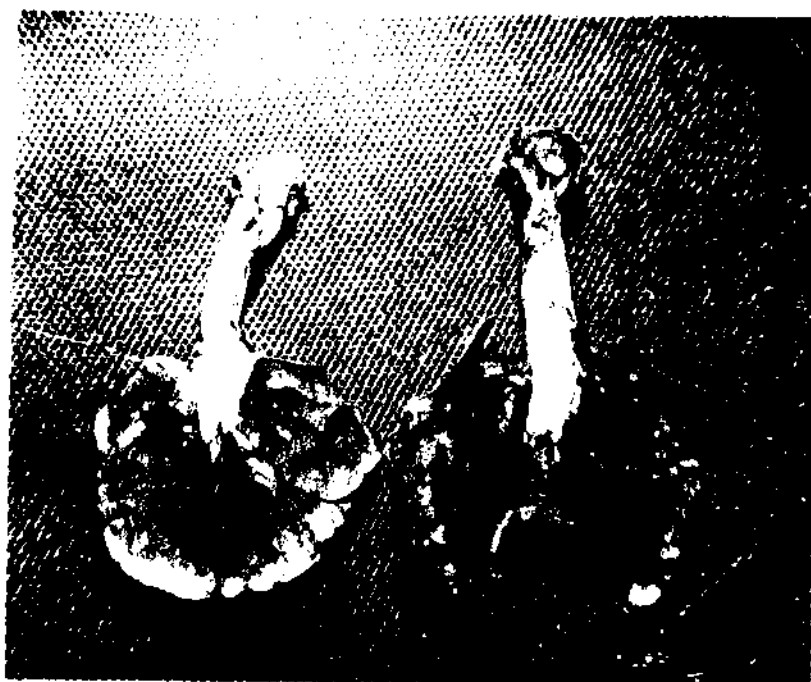
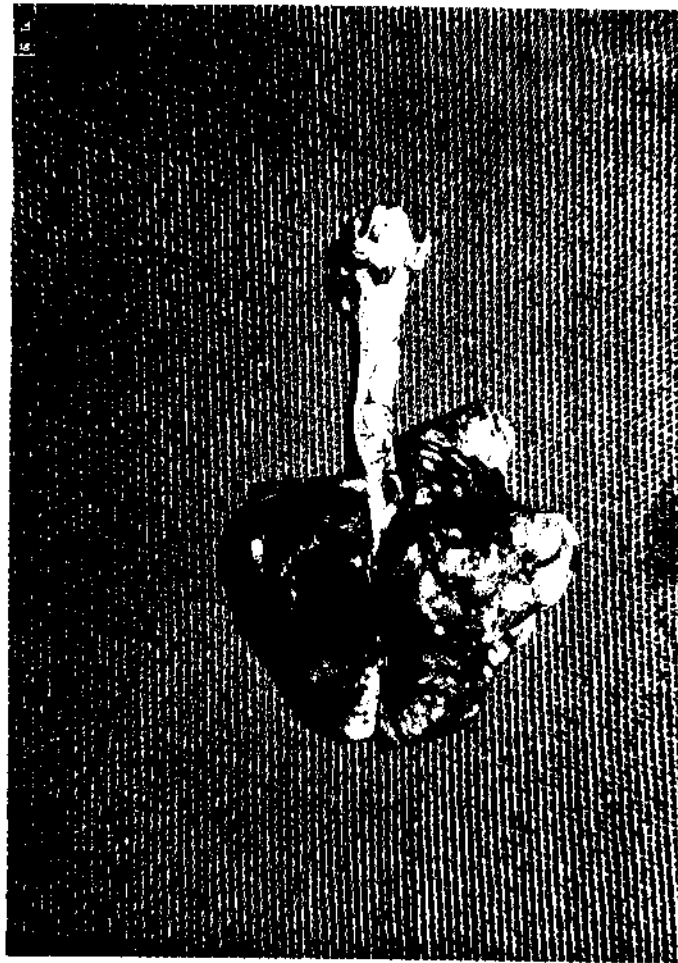
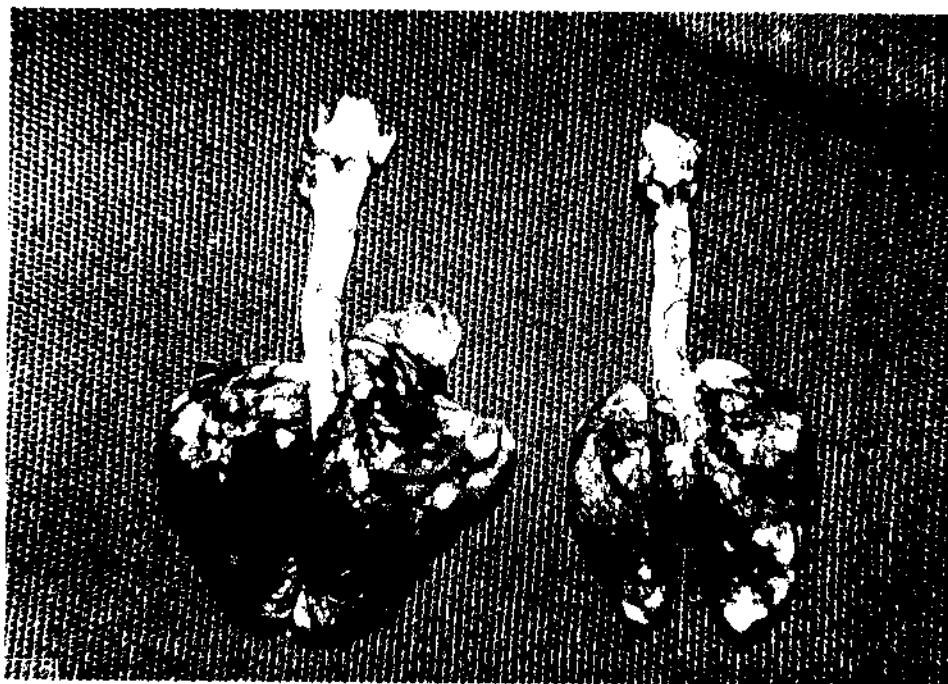


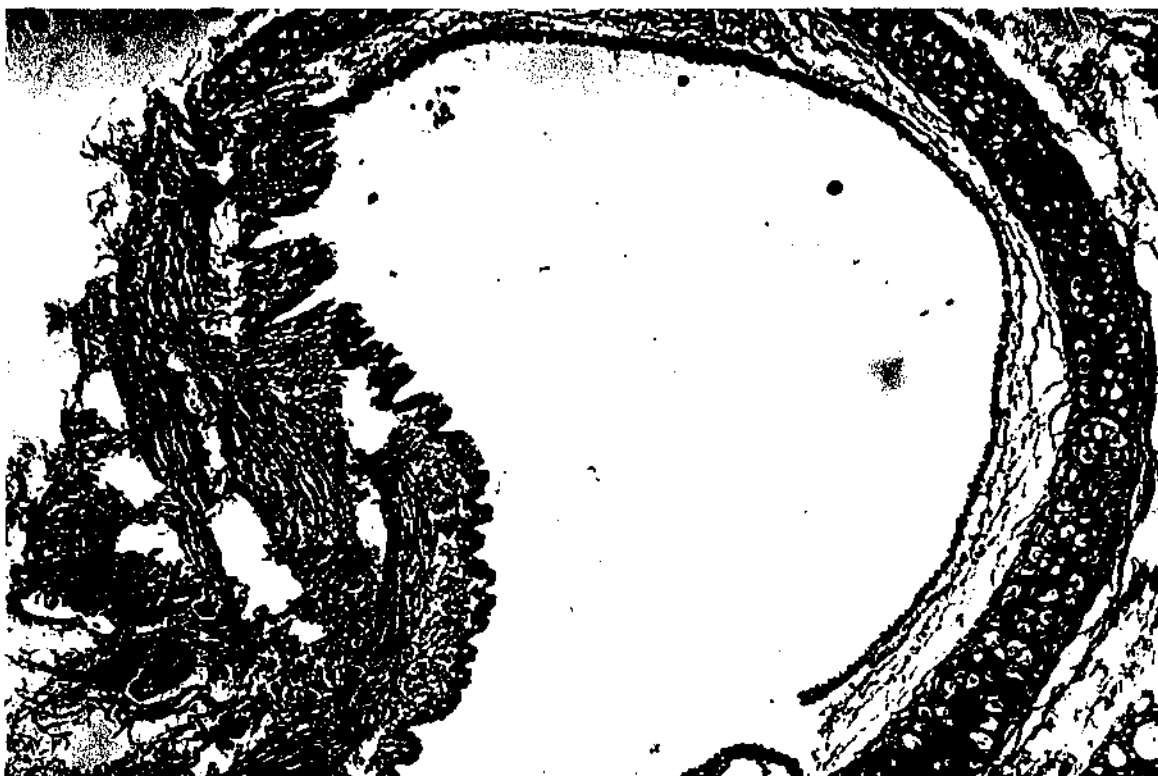
FOTO N° 2: Diferença de volume pulmonar de um rato normal (a direita), e um rato exposto a fumaça (a esquerda), após 24h.



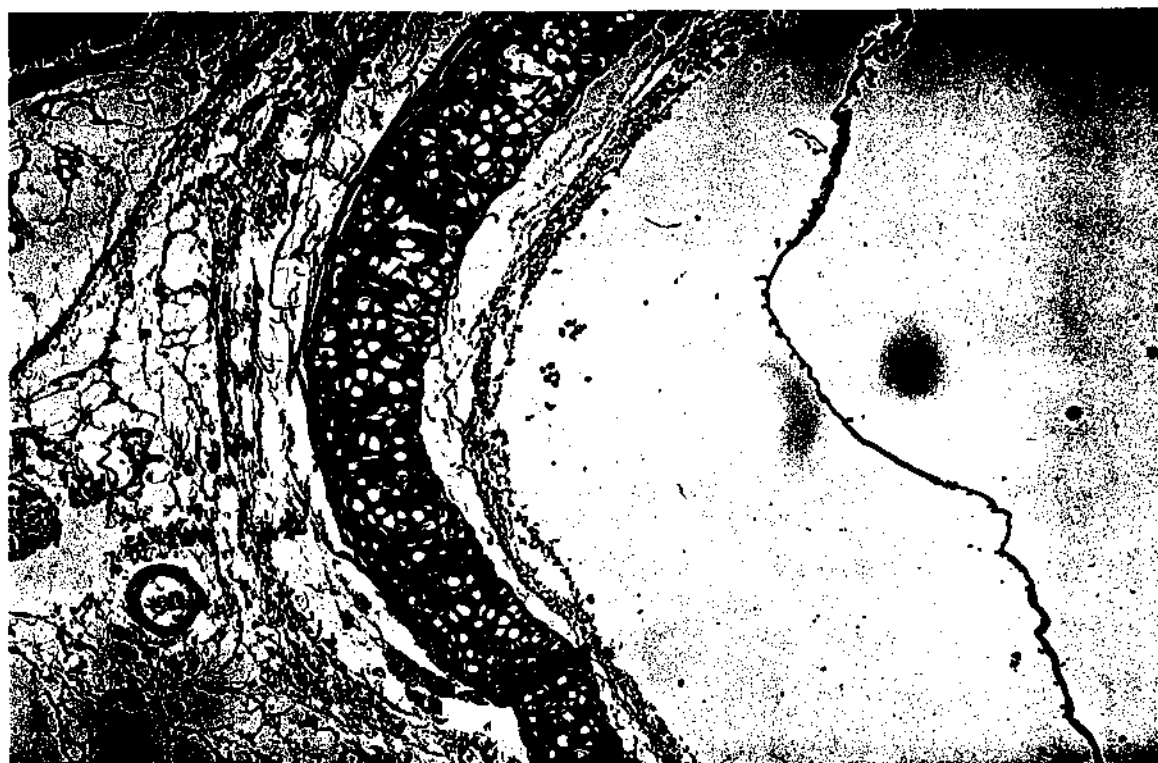
EQID. N^o 8: Aspecto de hiperinsulflação em pulmão de rato submetido a fumaça de algodão, após 24h.



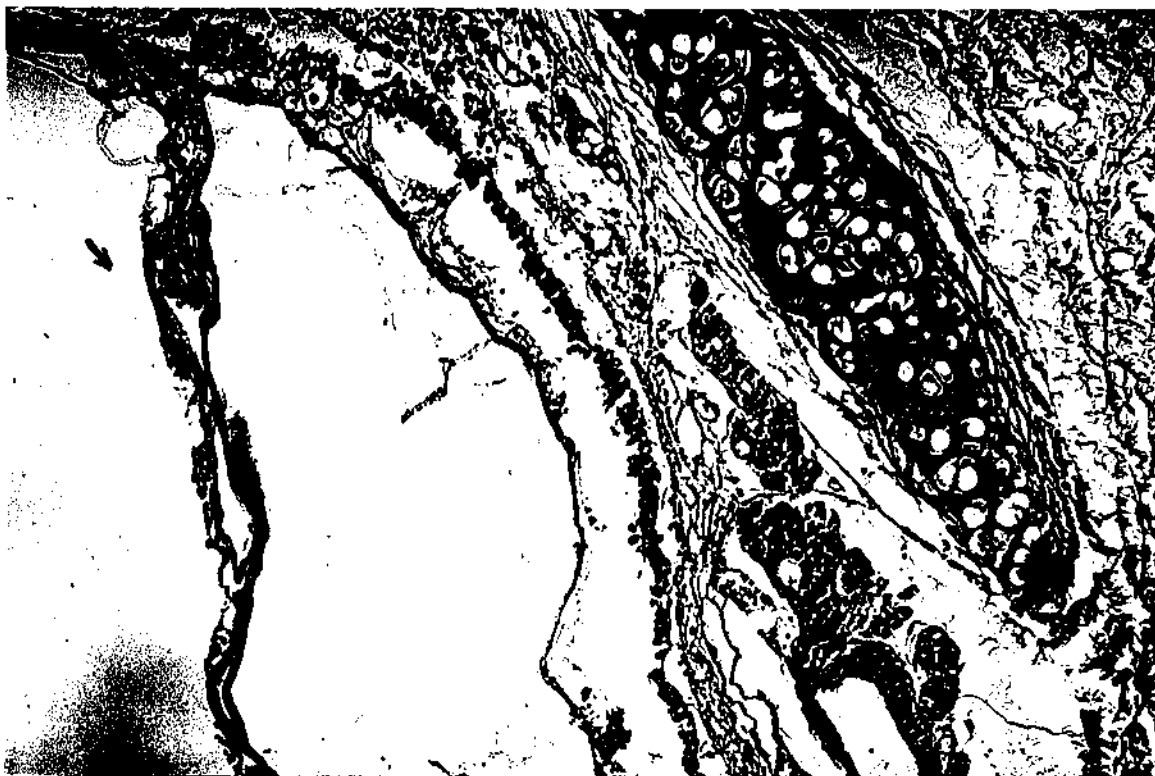
EQID. N^o 2: Mesmo aspecto pulmonar da foto n^o 8, comparada com pulmão de rato do grupo controle.



FOIO N^o 10: HE 6,3 x 0,20 lâmina n^o 104.
Aspecto normal da mucosa traqueal
(grupo controle).



FOIO N^o 11: HE 6,3 x 0,20 - close - lâmina n^o 135.
Necrose epitelial da mucosa traqueal (06h após
exposição a fumaça de algodão e plástico).



EQID N° 12: HE 10 x 0,30 lâmina n° 135.
 Ulceração com exudato fibrinoso na mucosa
 traqueal (06h após exposição a fumaça de
 algodão e plástico).



EQID N° 12: HE 10 x 0,30 lâmina n° 147.
 Necrose epitelial da mucosa traqueal
 (06h. após inalação de fumaça de algodão
 e plástico)



FOTID. N° 14: HE 10 x 0,30 - close - lâmina
n° 15. Extensa necrose do epitelio e
infiltração inflamatória da mucosa traqueal
(24h. após exposição a fumaça de algodão e
plástico).

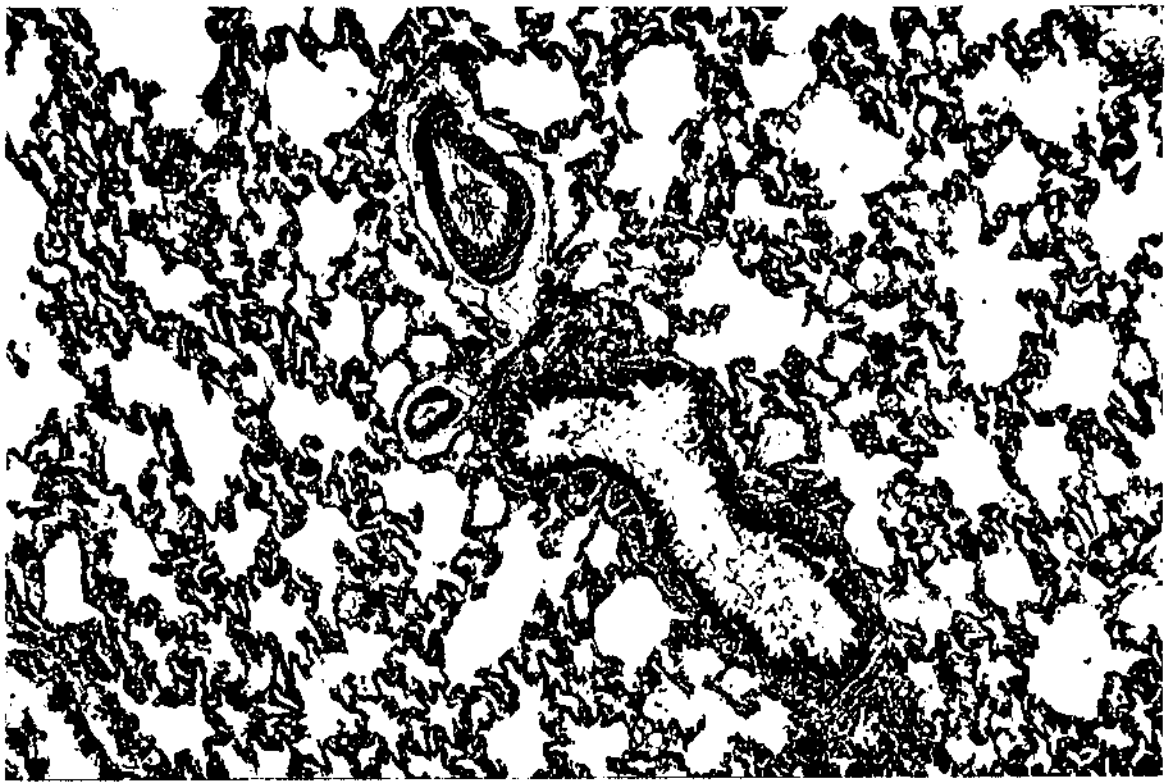
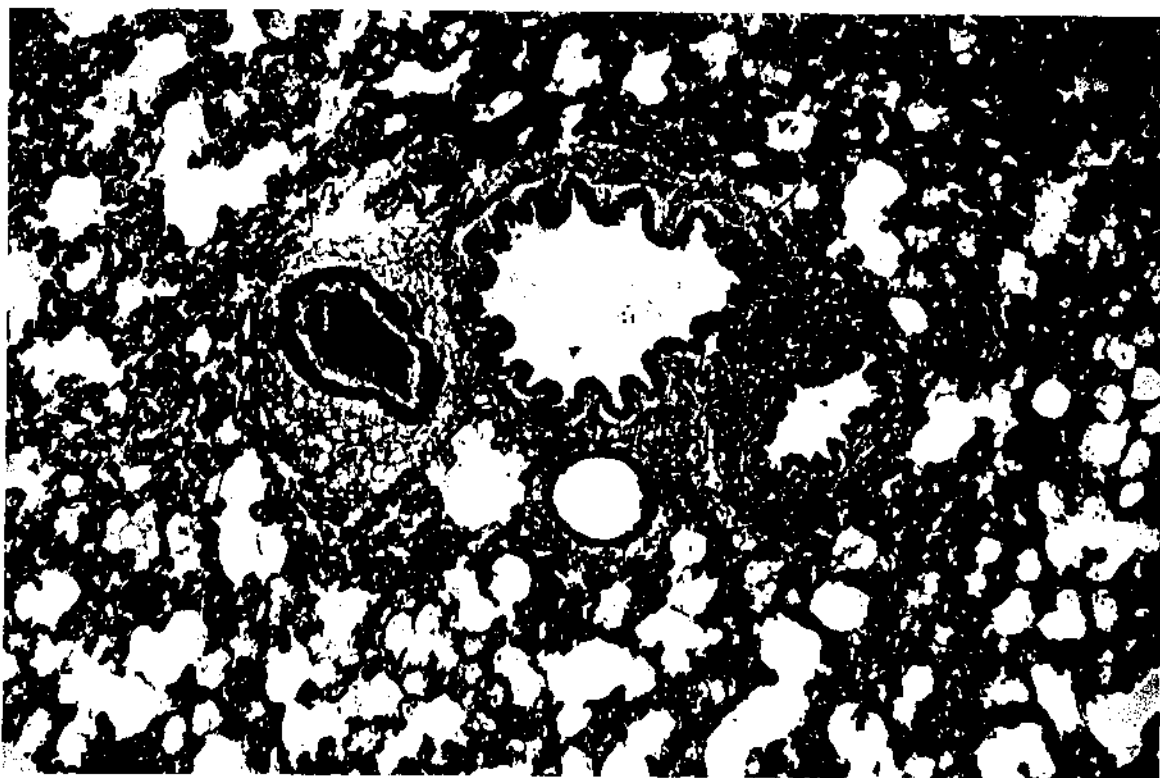


FIG. N° 15: HE 6,3 x 0,20 lâmina n° 99.
 Aspecto normal de parênquima pulmonar
 (grupo controle).



FIG. N° 16: HE 10 x 0,30 lâmina n° 67.
 Edema perivascular e intenso infiltrado
 inflamatório peribronquial (24h após
 inalação de fumaça de algodão).



EQID N° 12: HE 6,3 x 0,20 lâmina n° 71
 Edema peribrônquico e perivascular com
 áreas de atelectasia congestiva (06h após
 inalação de fumaça de algodão e plástico).



EQID N° 18: HE 25 x 0,60 lâmina n° 151.
 Infiltração neutrofílica de septos
 alveolares (06h. após inalação de fumaça
 de algodão e plástico).



FOTO N° 19: HE 25 x 0,60 lâmina n° 151.
Edema perivascular leve (06h. após
exposição a fumaça de algodão e plástico).

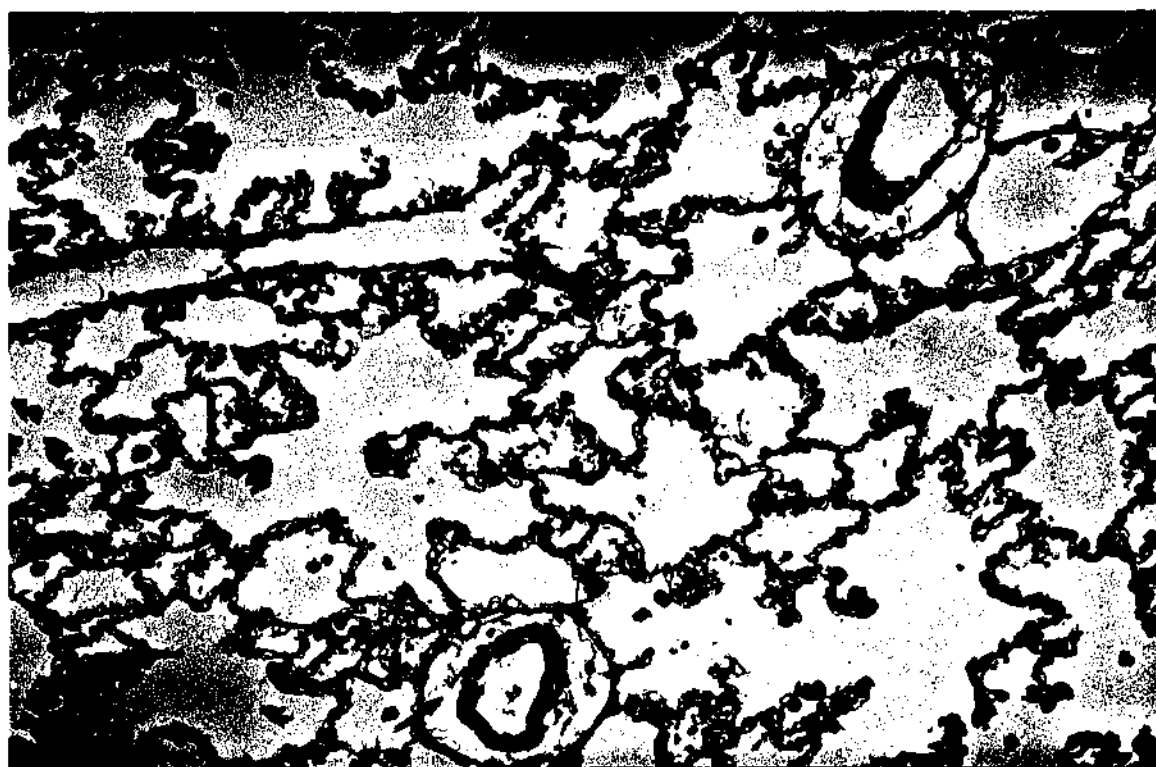
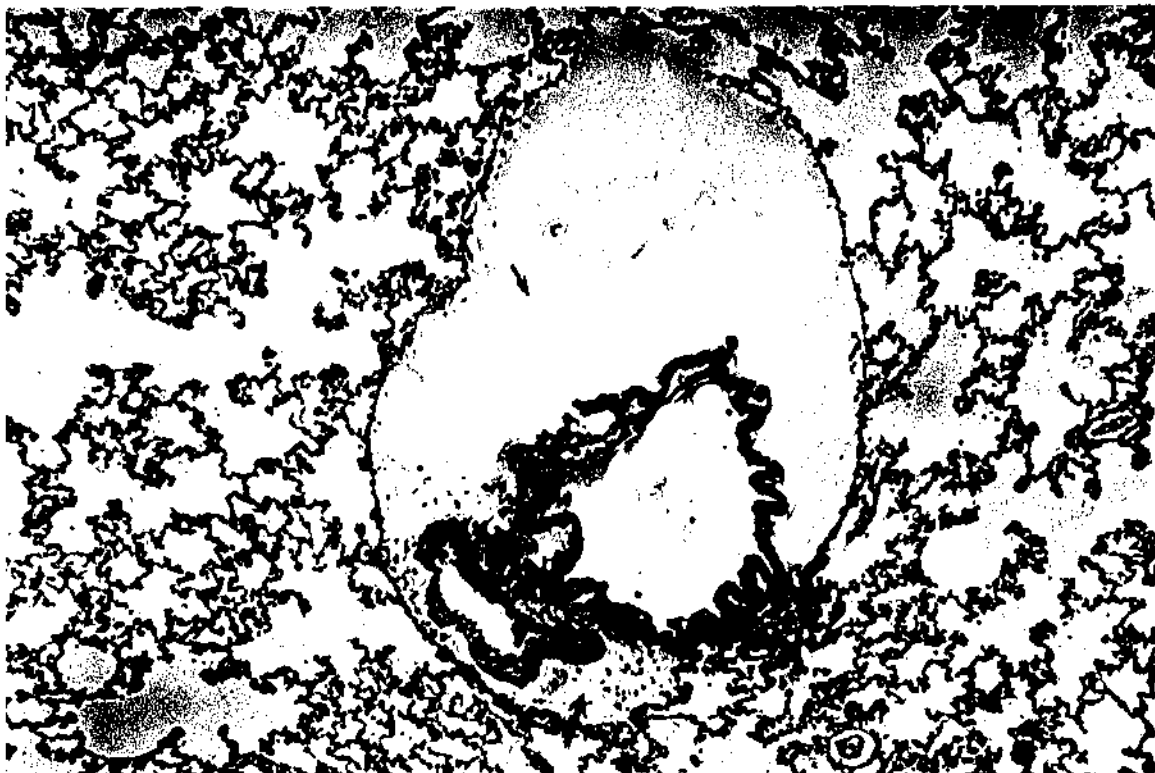


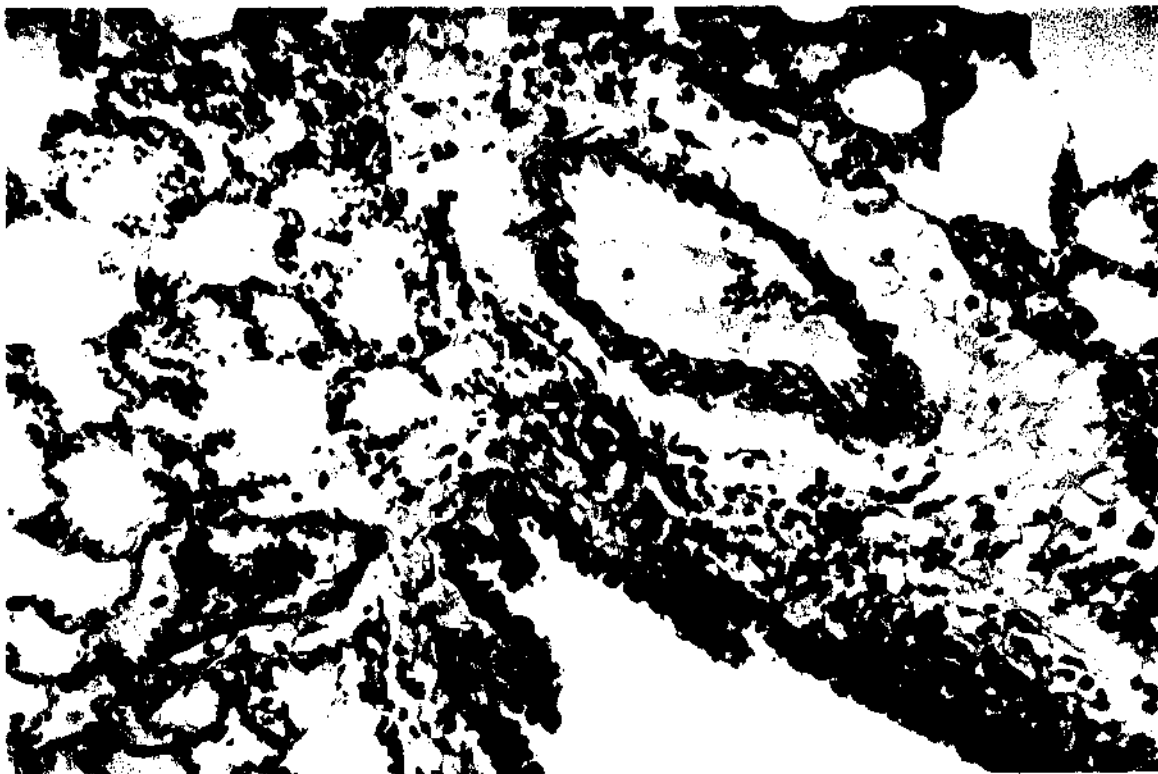
FOTO N° 20: HE 10 x 0,30 lâmina n° 163.
Edema perivascular (06h. após inalação
de fumaça de algodão e plástico).



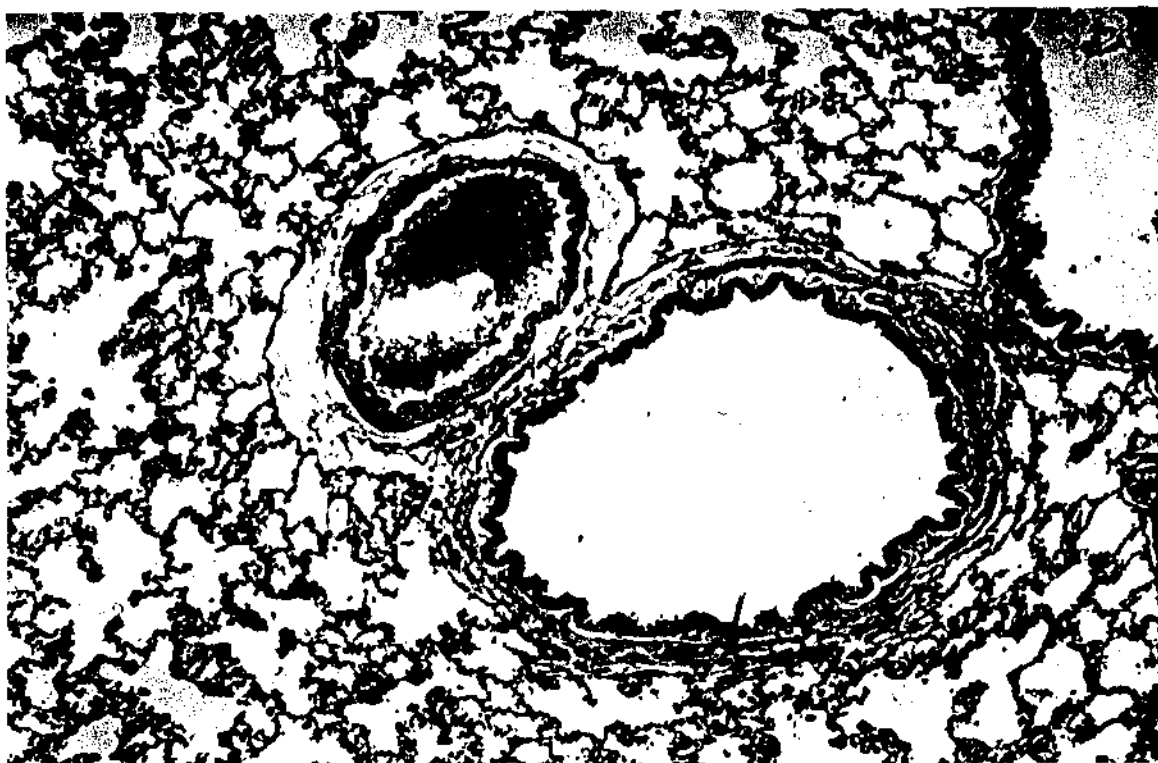
EDID N° 21: HE 25 x 0,60 lâmina n° 51
Edema peribrônquico e perivascular
acentuado (06h. após exposição a fumaça
de madeira).



EDID N° 22: HE 6,3 x 0,20 - close - lâmina n° 39.
Marcado edema perivascular (06h. após exposição
a fumaça de madeira)



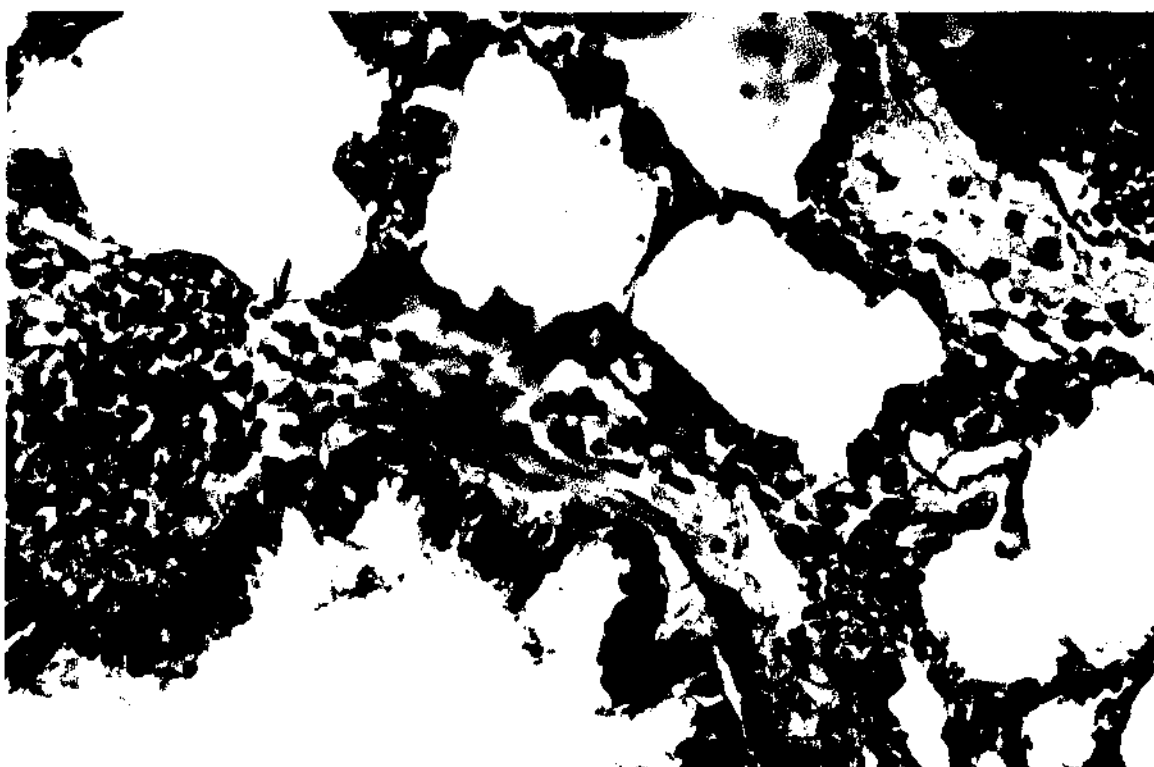
EDIQ N° 23: HE 10 x 0.30 - close - lâmina n° 45.
Infiltrado inflamatório peribrônquico
predominantemente neutrofílico (24h. após
exposição a fumaça de madeira).



EDIQ N° 24: HE 6.3 x 0.20 lâmina n° 30
Infiltrado inflamatório peribrônquico
predominantemente neutrofílico (24h.
após exposição a fumaça de madeira).



EQID N° 25 HE 10 x 0,30 lâmina n° 27
Infiltrado inflamatório peribrônquico e
perivascular (24h. após exposição a
fumaça de algodão e plástico).



EQID N° 26: HE 25 x 0,60 - close - lâmina n° 15.
Infiltrado inflamatório peribrônquico (após 24h.
de exposição a fumaça de algodão e plástico).

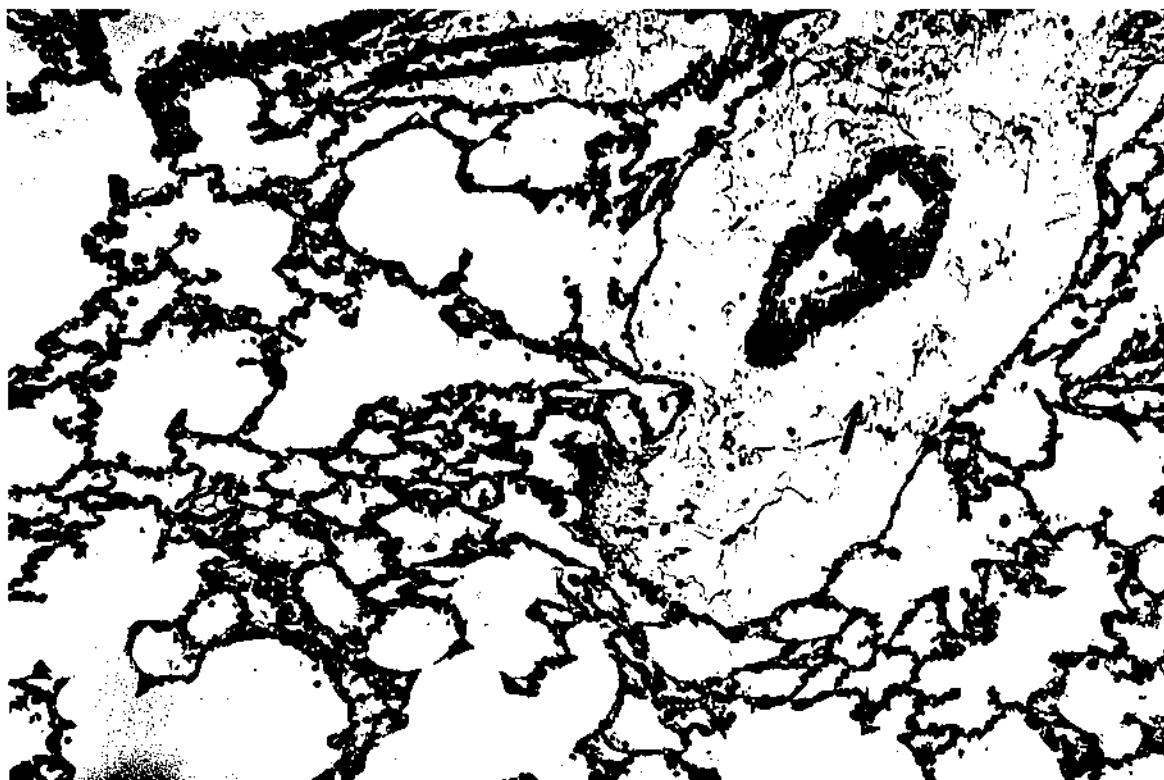


FIG. N° 22: HE 10 x 0,30 lâmina n° 109.
Intenso edema perivascular (24h. após
exposição a fumaça de algodão).

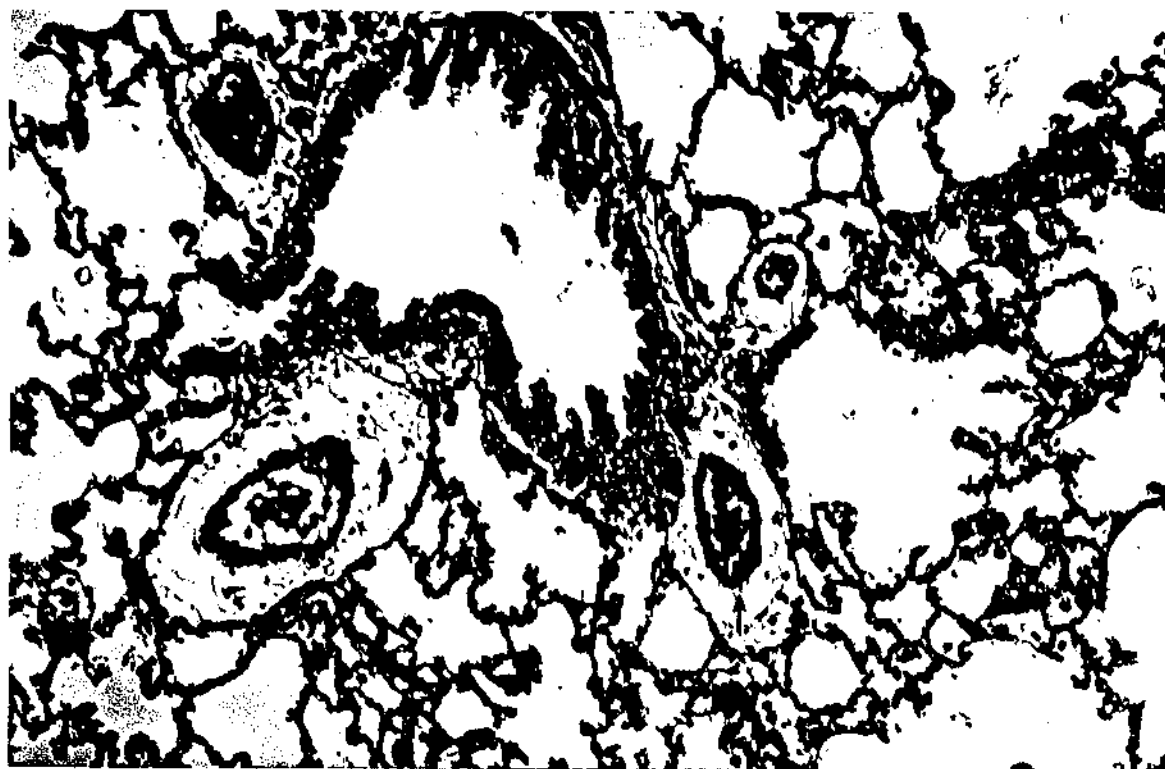
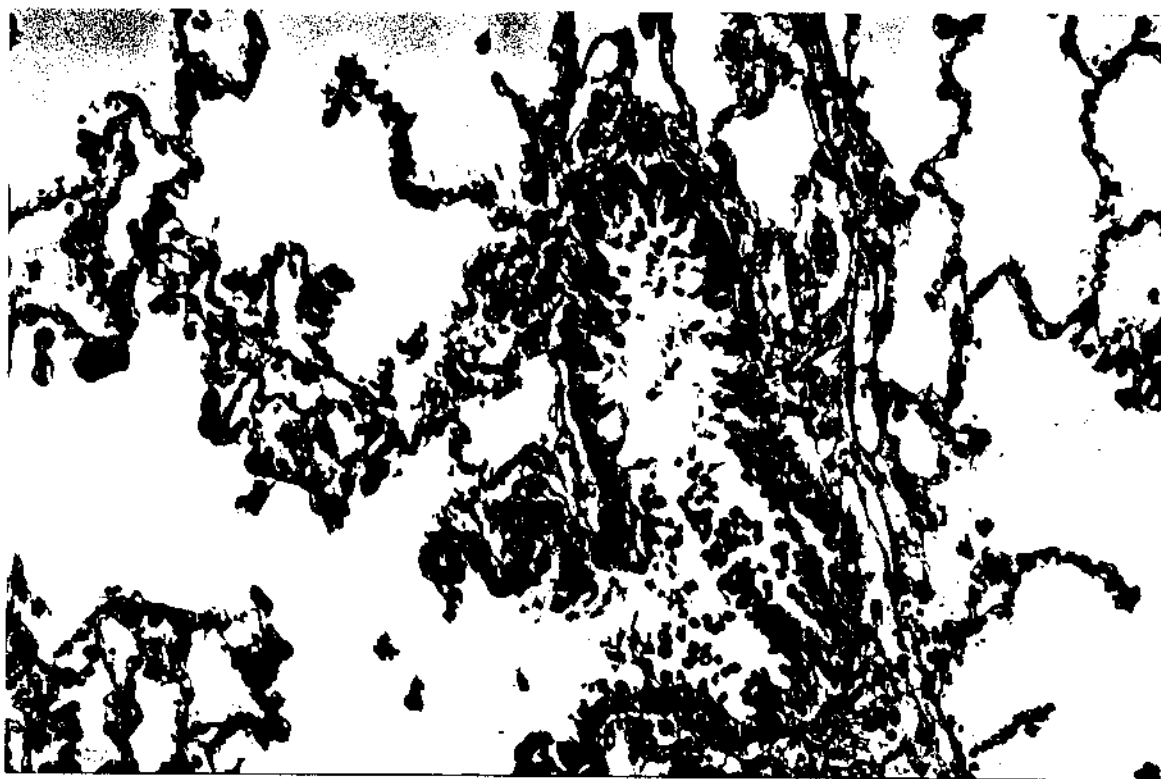
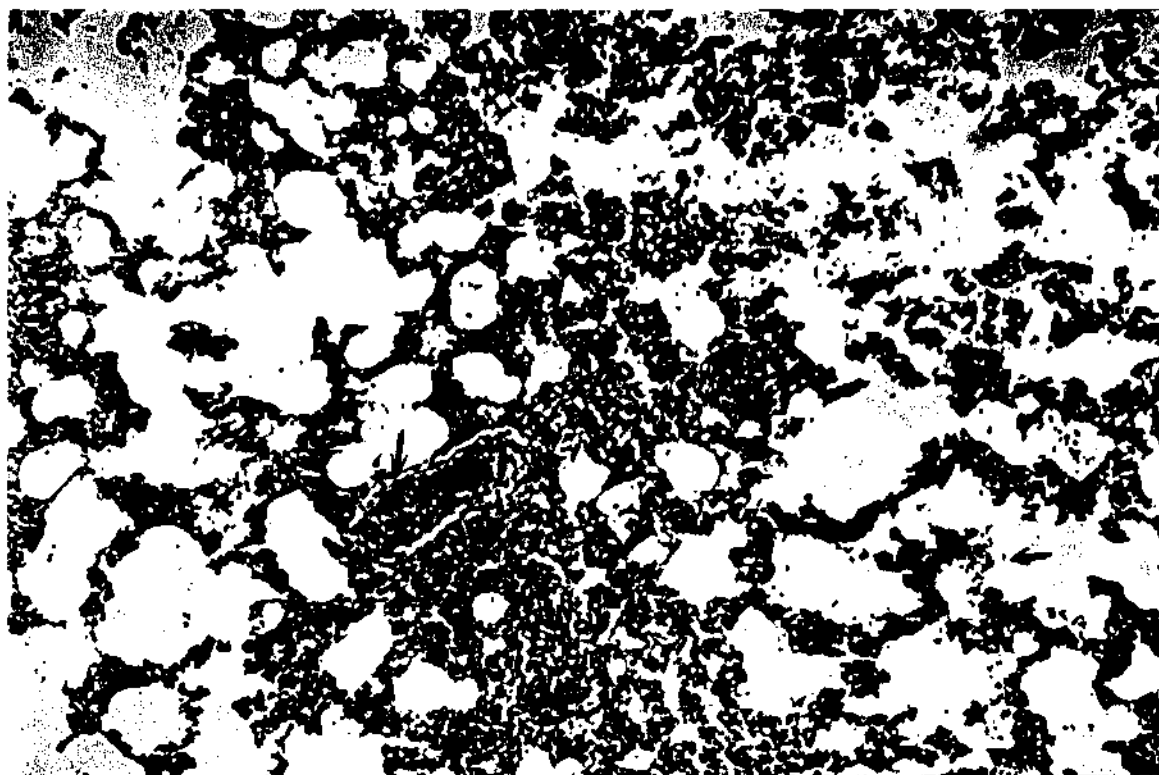


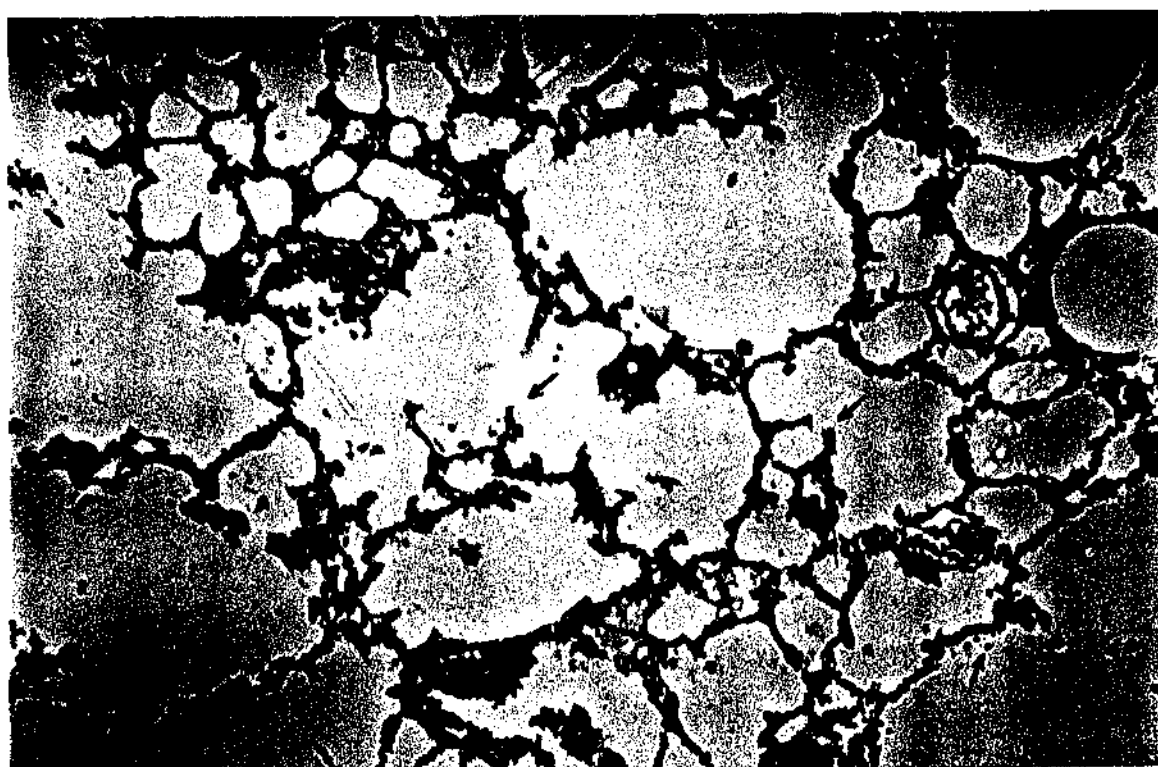
FIG. N° 23: HE 10 x 0,30 lâmina n° 110.
Edema perivascular e infiltrado
inflamatório peribrônquico (24h. após
exposição a fumaça de algodão).



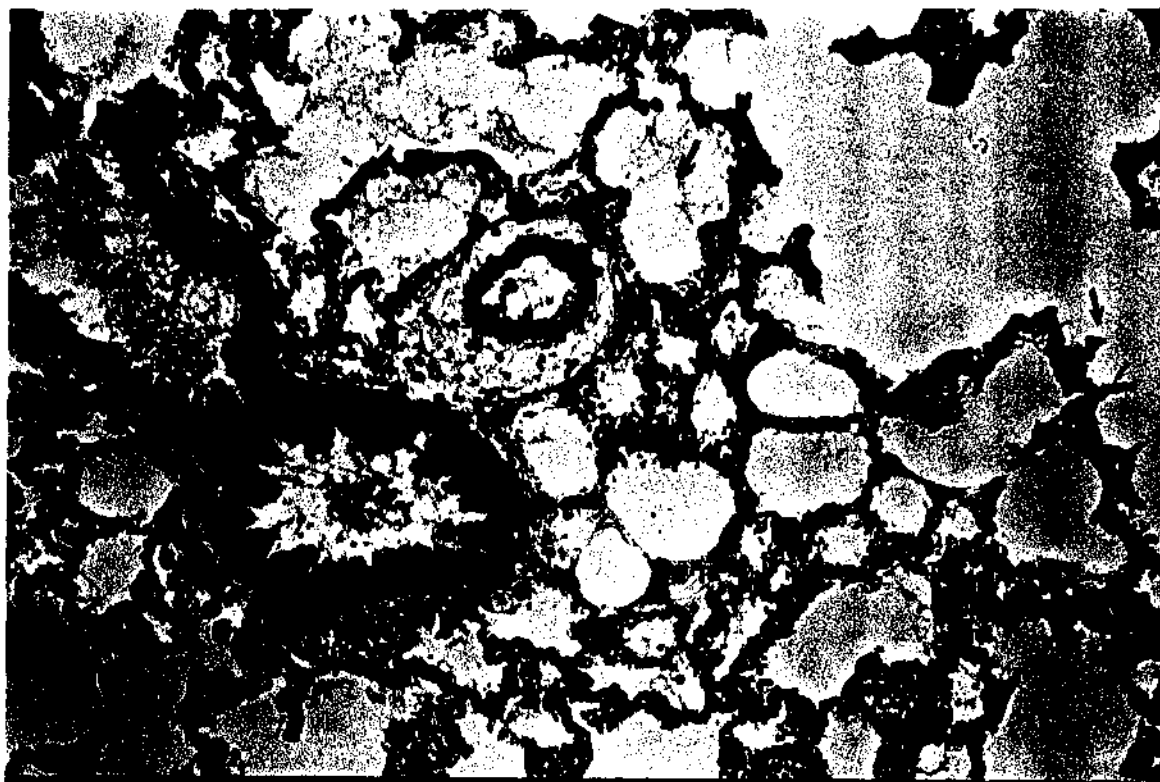
EDIO. N° 22: HE 10 x 0,30 lâmina n° 157.
Infiltrado inflamatório intrabronquico
(após 24h. da exposição a fumaça de
algodão e plástico).



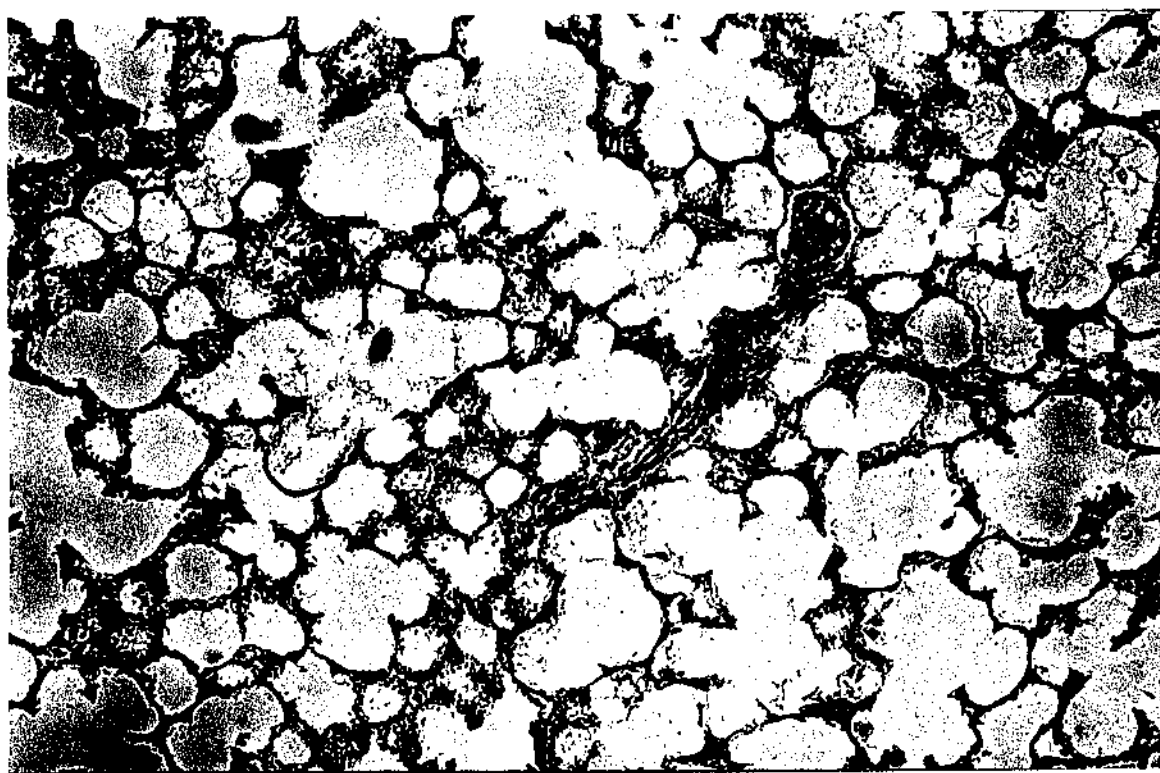
ECIO N° 20: HE 10 x 0,30 lâmina n° 33.
Infiltrado inflamatório perivascular e
microhemorragias intra-alveolares (06h.
após exposição a fumaça de algodão e
plástico).



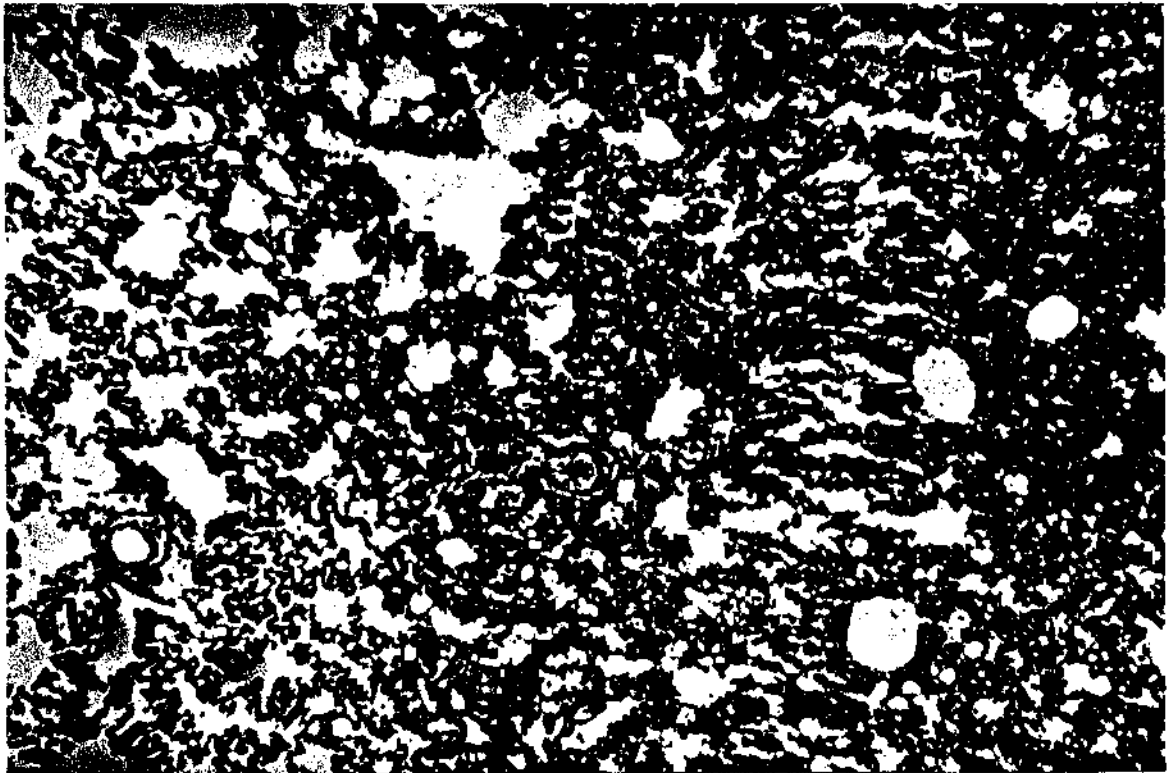
ECIO N° 21: HE 10 x 0,30 lâmina n° 39.
Hemorragia e destruição alveolar (06h.
após exposição a fumaça de madeira).



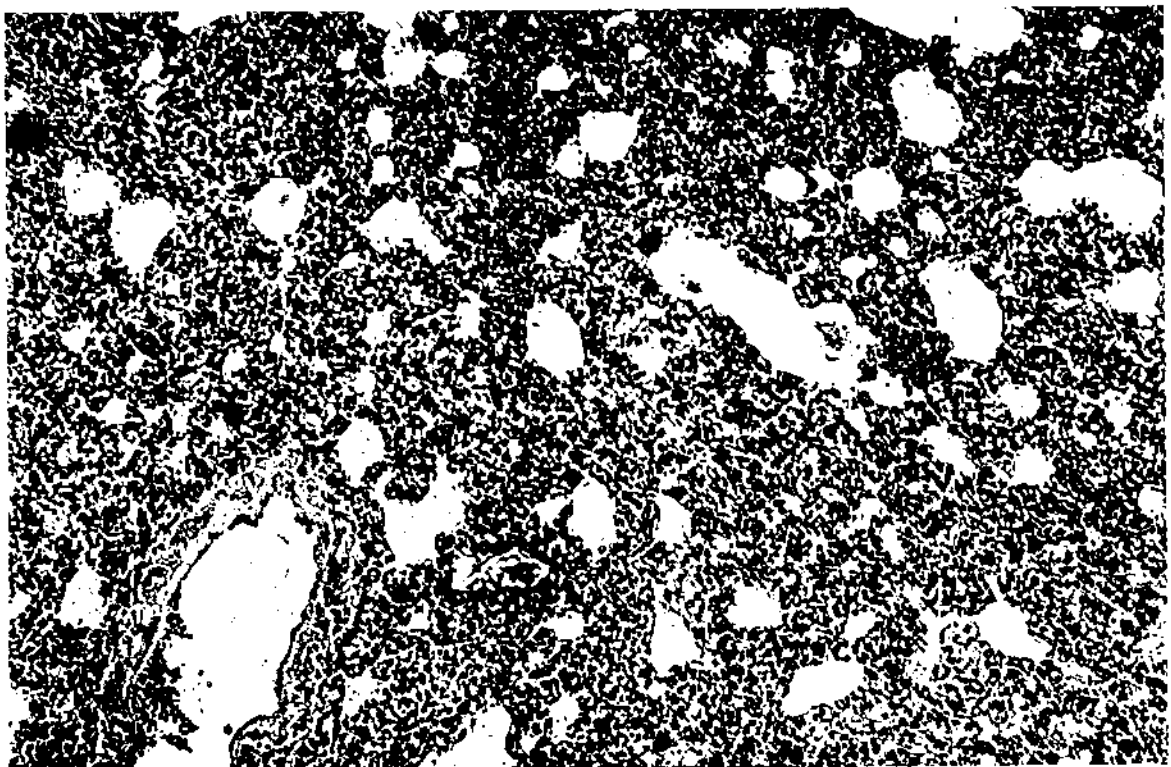
EQID. N° 22: HE 10 x 0,30 lâmina n° 87.
 Área de enfisema, destruição septal e
 alterações bronco-vasculares (24h. após
 exposição a fumaça de algodão e plástico).



EQID. N° 22: HE 6,3 x 0,20 lâmina n° 87.
 Enfisema generalizado (após 24h. da
 exposição a fumaça de algodão e plástico).



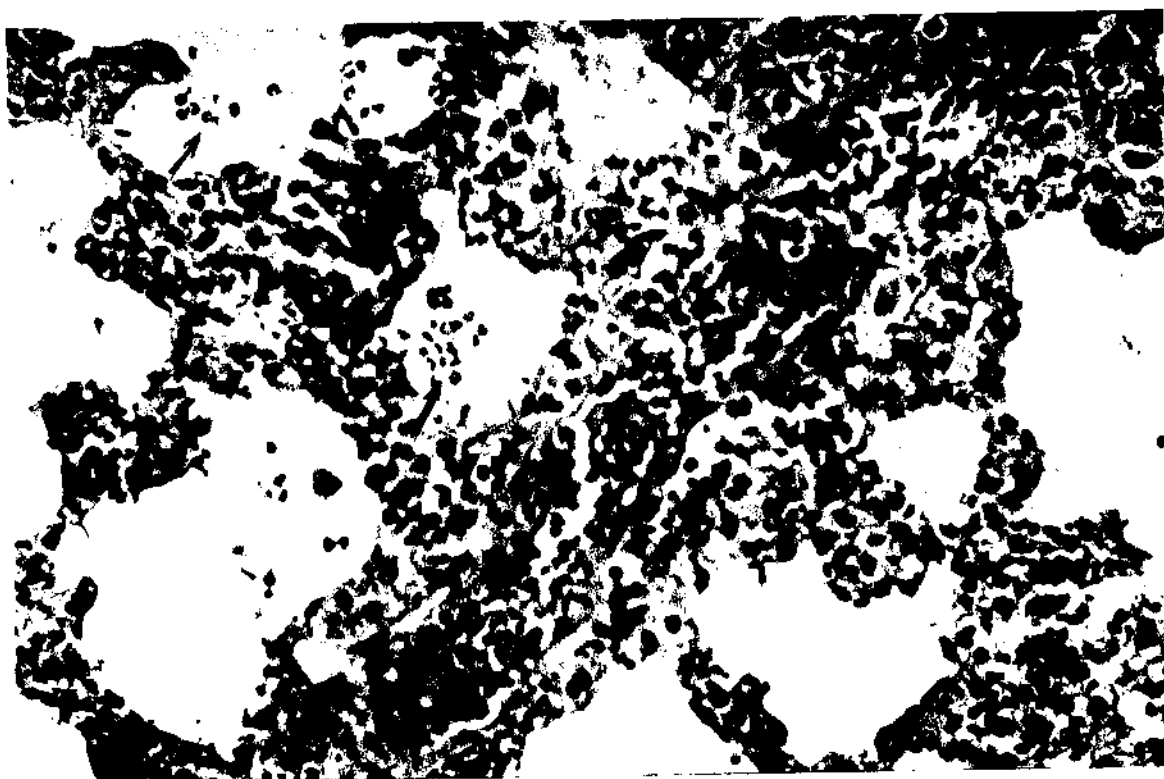
EQIO_Nº 34: HE 6,3 x 0,20 lâmina nº 51.
Atelectasia congestiva (06h. após exposição
a fumaça de madeira).



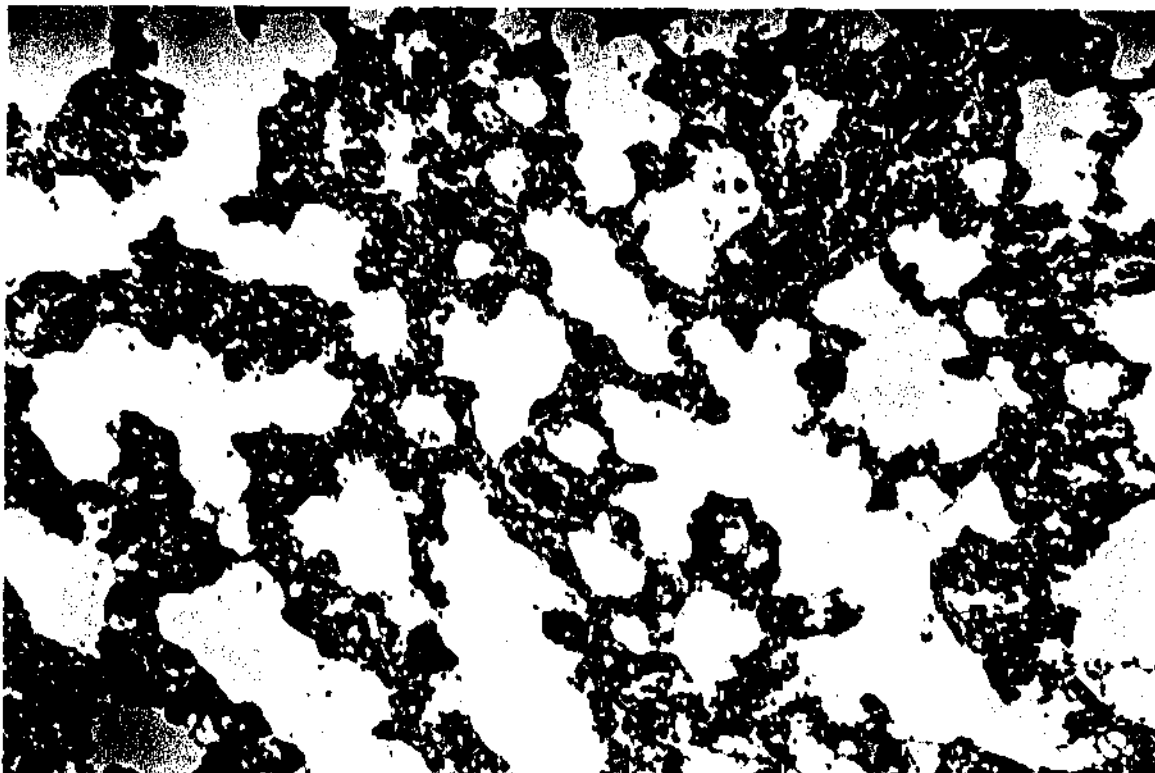
EQIO_Nº 35: HE 6,3 x 0,20 lâmina nº 91.
Atelectasia congestiva (24h. após
inalação a fumaça de madeira).



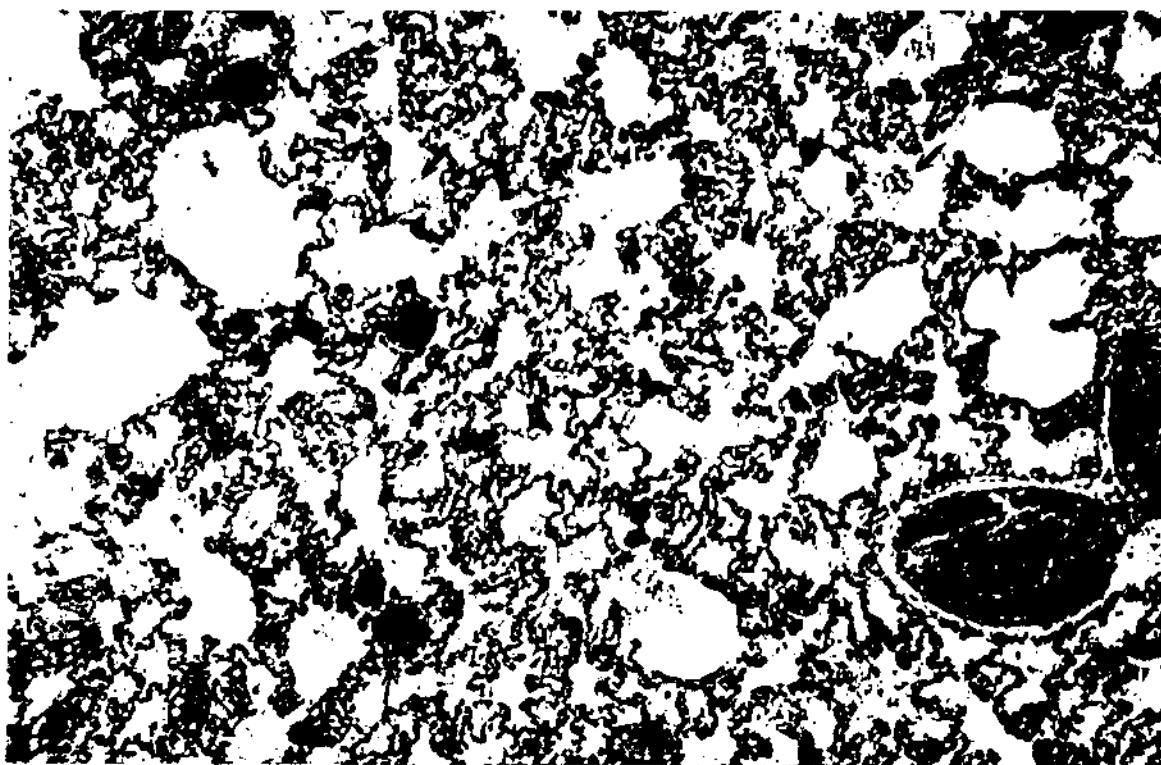
EQID N° 36: HE 25 x 0,60 lâmina n° 33
 Edema perivascular e infiltrado
 inflamatório peribrônquico (06h. após
 exposição a fumaça de algodão e plástico).



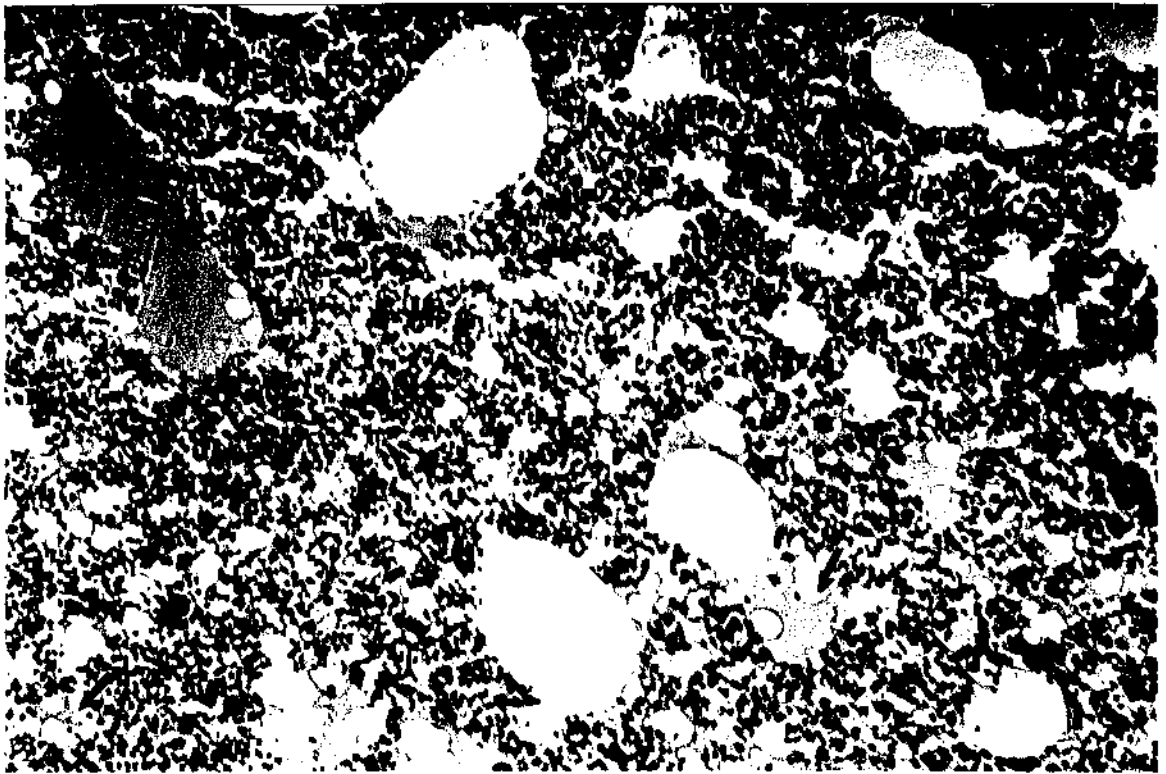
EQID N° 37: HE 10 x 0,30 lâmina n° 33.
 Hemorragia intra-alveolar (Idem foto
 n° 36).



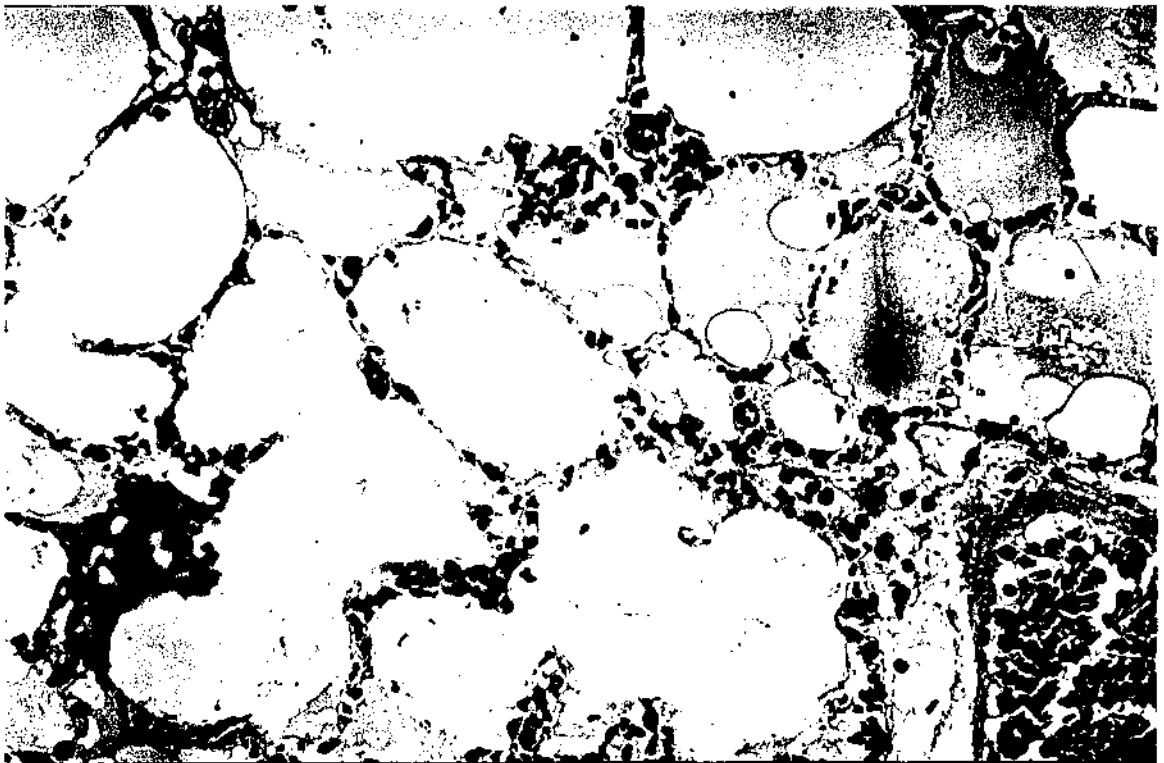
EDID N° 22: HE 25 x 0,60 lâmina n° 33.
 Microhemorragias intra-alveolares (06h.
 após exposição a fumaça de algodão e
 plástico).



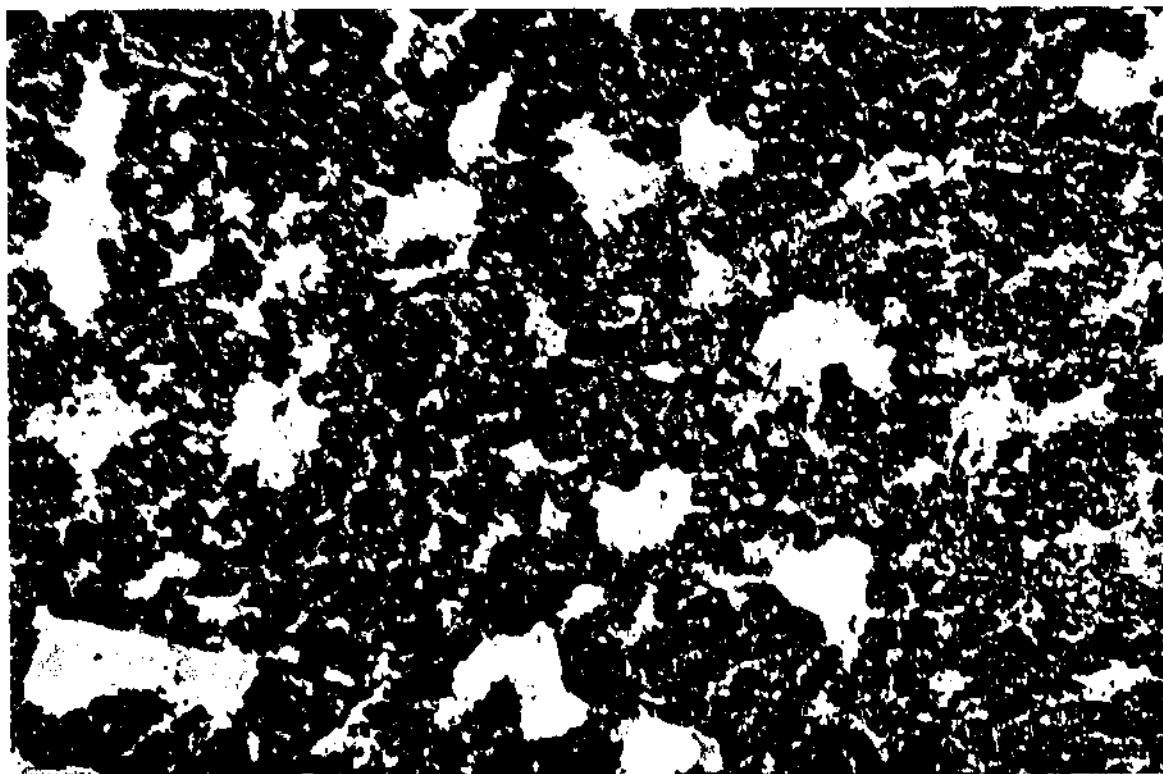
EDID N° 22: HE 6,3 x 0,20 lâmina n° 27.
 Hemorragia intra-alveolar e congestão
 (24h. após exposição a fumaça de algodão
 e plástico).



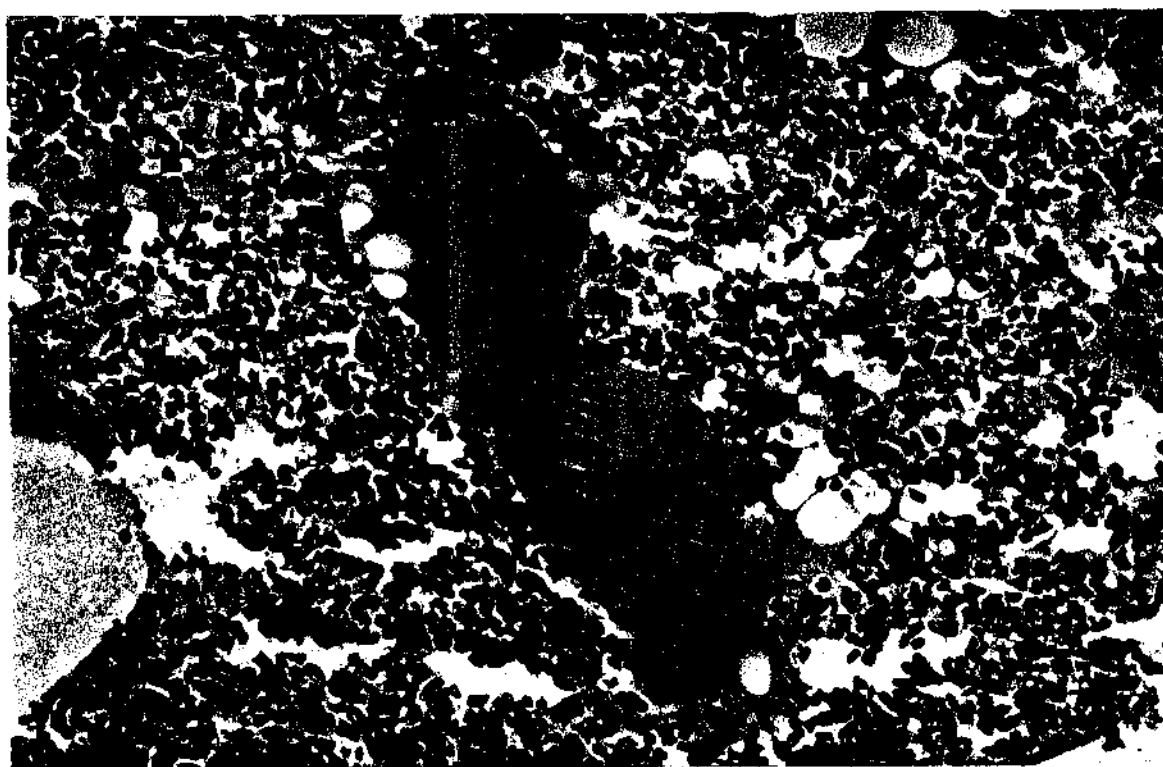
EDID. N° 40. HE 8.3 x 0.20 lâmina n° 33.
Edema intra-alveolar e congestão (após
24h. da exposição a fumaça de algodão e
plástico).



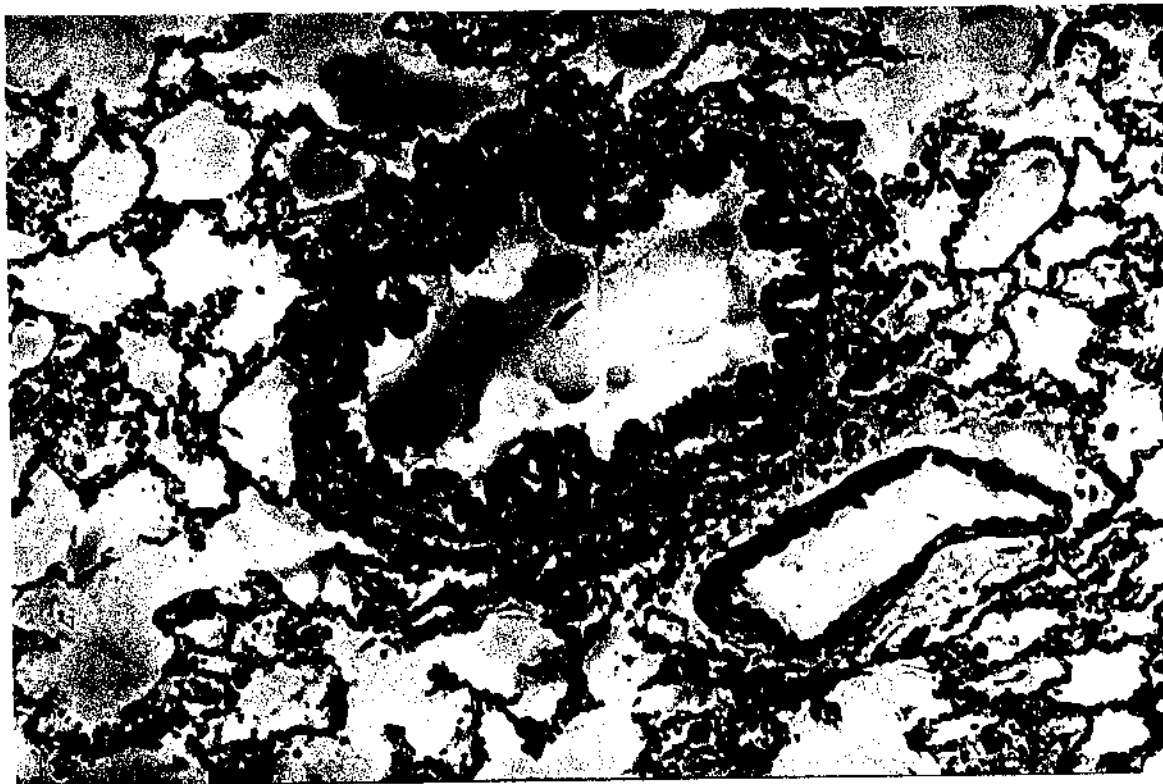
EDID. N° 41. HE 25 x 0.60 lâmina n° 77.
Edema intra-alveolar moderado (24h.
após exposição a fumaça de algodão e
plástico).



EDID N° 42: HE 10 x 0,30 lâmina n° 27.
Atelectasia, edema, hemorragia intra-
alveolares e congestão difusas (24h. após
exposição a fumaça de algodão e plástico).



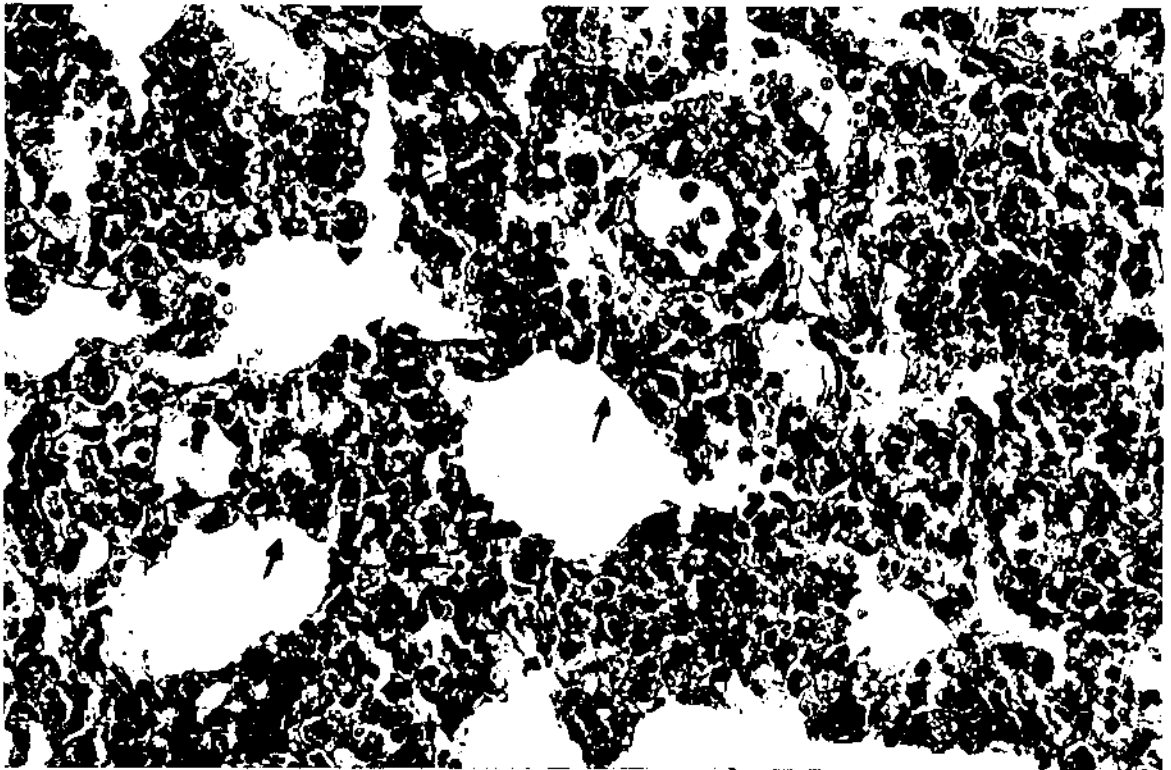
EDID N° 43: HE 10 x 0,30 lamina n° 33.
Edema intra-alveolar importante (06h.
após exposição a fumaça de algodão e
plástico).



EQIO N° 44: HE 10 x 0,30 lâmina n° 15.
Edema intra-bronquial e intra-alveolar
(24h. após exposição a fumaça de algodão
e plástico).



EQIO N° 45: HE 10 x 0,30 lâmina n° 110.
Desprendimento de epitélio bronquial, e
congestão de vasos submucosos bronquiais
(24h. após exposição a fumaça de algodão).



EDIO. N° 46: HE 25 x 0,60 lâmina n° 124.
Celularidade septal muito acentuada com
infiltrado inflamatório (24h. após
exposição a fumaça de algodão).

III.- QUADROS

- 1.- Variaveis usadas no grupo preliminar "A"
- 2.- Variaveis usadas no grupo preliminar "B"
- 3.- Variaveis usadas no grupo efetivo 1
- 4.- Variaveis usadas no grupo efetivo 2

GRUPO PRE-LIMINAR "A"

	SUBGRUPO A-I	SUBGRUPO A-II	SUBGRUPO A-III	SUBGRUPO A-IV
Casuística	04 ratos	07	03	06
Material Combustão	Madeira (3g)	Algodão (3g)	Algodão (3g)	Algodão (1,5g) + Plástico (1,5g)
Tempo Exposição	65 minut.	30	20	40
Nº Bombadas	01 bombada/min. durante 10'	01 bomb. c/ 02'	05 bomb. c/ 02'	05 bomb. c/ 02'
Mortalidade	Sobrevida Prolongada	Sobrevida Prolongada	Sobrevida Prolongada	01 caso após 12 h

Quadro 1: Modificações das variáveis de intoxicação com obtenção de respostas com sobrevida prolongada

GRUPO PRE-LIMINAR "B"

	SUBGRUPO B-I	SUBGRUPO B-II
Casuística	04 ratos	08
Material de Combustão	Algodão (3g) + Plástico (3g)	Algodão (6g) + Plástico (6g)
Tempo Exposição	42 minut.	08 minut.
Nº Bombadas	10 bombadas a c/ 2 minut. Intervalo 8 minut. Retirada do animal	10 bombadas a c/ 02minu. Abertura câmara 05 vezes Sem retirar o animal
Mortalidade	Sobrevida Prolongada	05 ratos

Quadro 2: Modificações das variáveis de intoxicação, com significativa resposta de mortalidade no subgrupo B-II

GRUPO EFETIVO 1

	SUBGRUPO 1-A	SUBGRUPO 1-B	SUBGRUPO 1-C
Casística	12 ratos	12 ratos	12 ratos
Material Combustão	Serragem de Madeira (20 g)	Algodão (20 g)	Algodão (10 g) + Plástico (10 g)
Tempo Exposição	45'	45'	45'
Nº Bombadas	10 bombadas a c/2 minut. Abertura da câmara sem retirada do animal	10 bombadas a c/2 minut. Abertura da câmara sem retirada do animal	10 bombadas a c/2 minut. Abertura da câmara sem retirada do animal

Quadro 3: Animais submetidos a metodologia efetiva e após 45 minutos, 06h e 24h anestesiados com Ketubal, para estudos co-oximétricos e anatomo-patológicos.

GRUPO EFETIVO 2

	SUBGRUPO 2-A	SUBGRUPO 2-B
Casística	06	06
Material Combustão	Algodão (20 g) +	Algodão (20 g) + Plástico (10 g)
Tempo Exposição	45'	45'
Nº Bombadas	10 bombadas a c/ 2 minut. Abertura da câmara sem retirada do animal	10 bombadas a c/ 02minu. Abertura da câmara sem retirar o animal

Quadro 4: Animais submetidos a metodologia efetiva e após 06h e 24h anestesiados com Uretana, para estudos co-oximétricos e anatomo-patológicos.

IV.- GRAFICOS

- 1.- Sequencia da metodologia efetiva
- 2.- Comparacao das medianas dos grupo controle
- 3.- Curva de comportamento da concentracao de Hb nas 24h
- 4.- Curva de comportamento da saturacao de O_2 nas 24h
- 5.- Curva de comportamento da saturacao de COHb nas 24h
- 6.- Curva de comportamento da saturacao de MetHb nas 24h
- 7.- Curva de comportamento da concentracao do $VoIO_2$ nas 24h
- 8.- Box-plots do controle-resposta a 24h para Hb
- 9.- Box-plots do controle-resposta a 24h para O_2Hb
- 10.- Box-plots do controle-resposta a 24h para COHb
- 11.- Box-plots do controle-resposta a 24h para MetHb
- 12.- Box-plots do controle-resposta a 24h para $VoIO_2$

- A > Concentracao media de Fumaca.
- B > Maior concentracao de Oxigenio.
- C > Menor concentracao de Oxigenio.

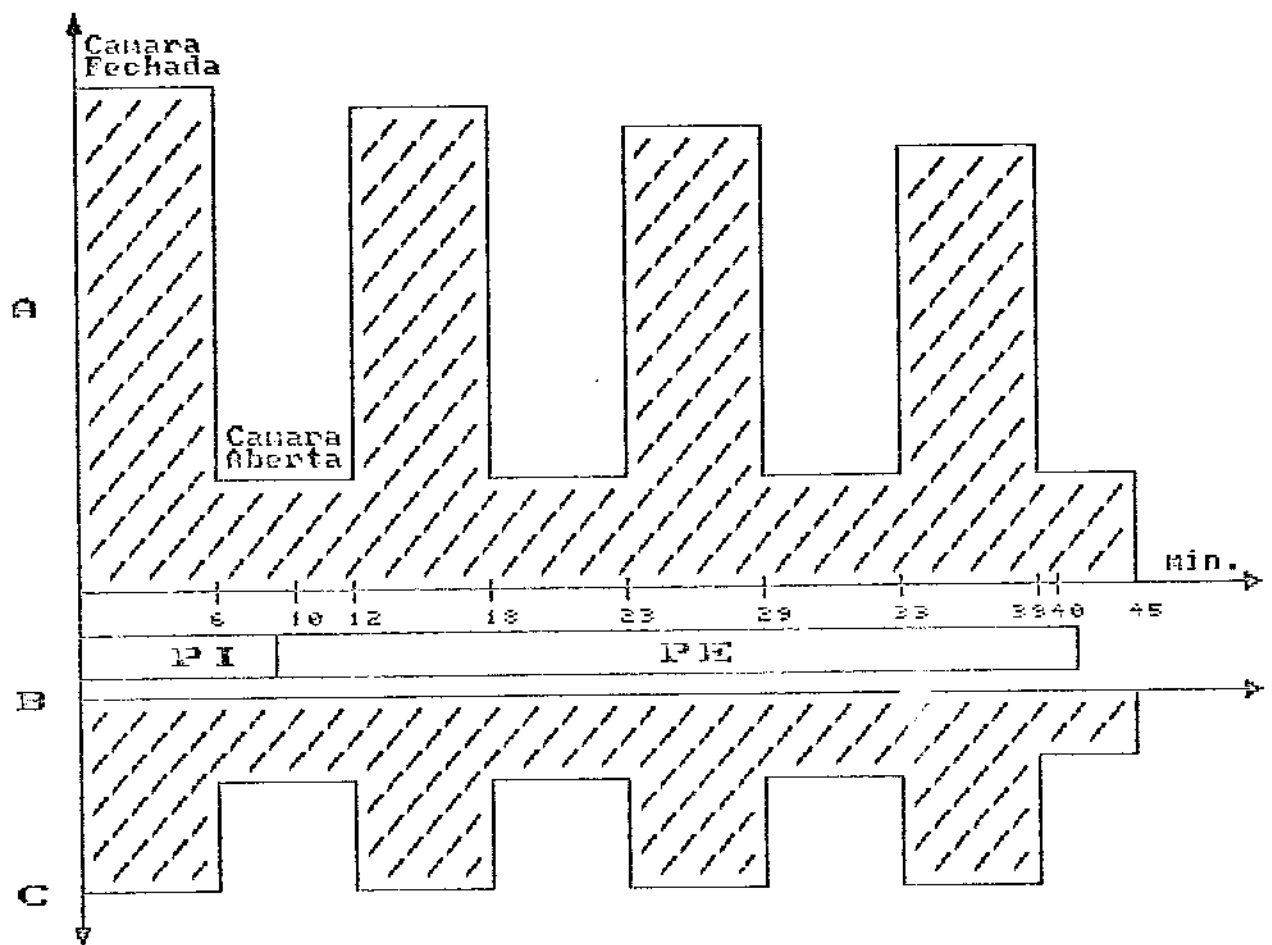
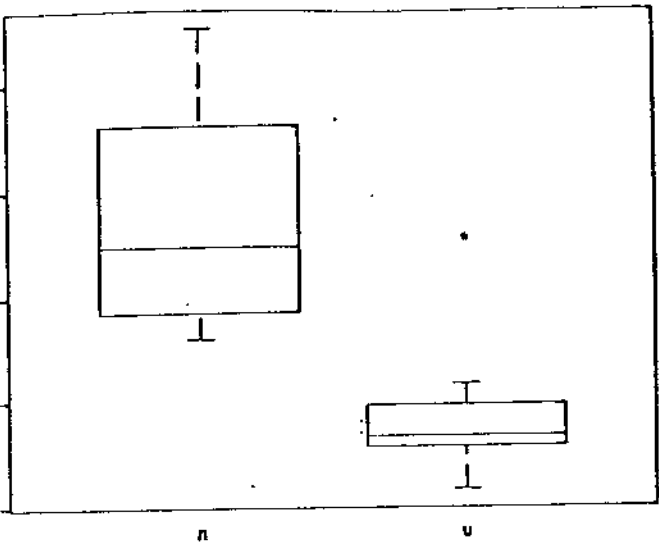
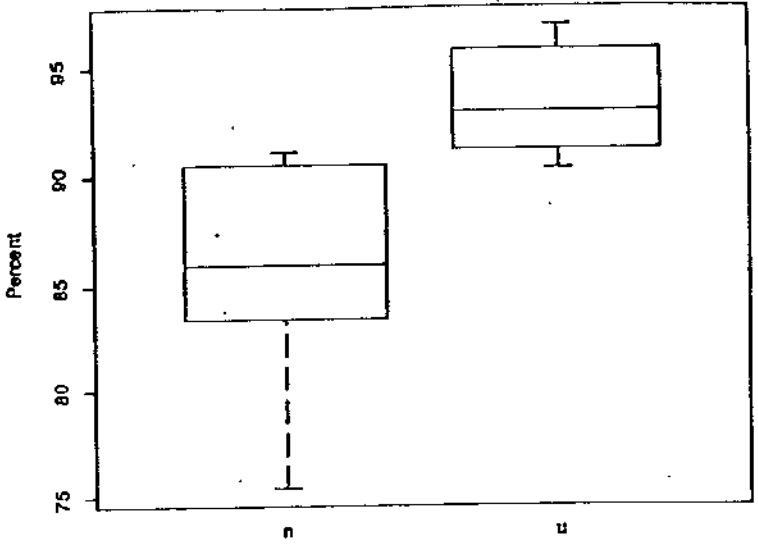


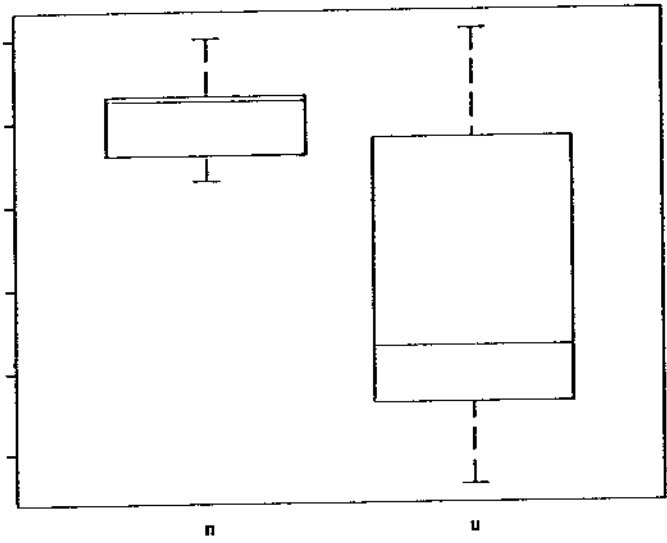
Gráfico N° 1: Representação da sequência básica (metodologia efetiva) na concentração de fumaca/concentração de O_2 , durante o processo de inalacao. Apresenta-se um Período de Intoxicação (PI) e um Período Efetivo de inalacao toxica (PE).



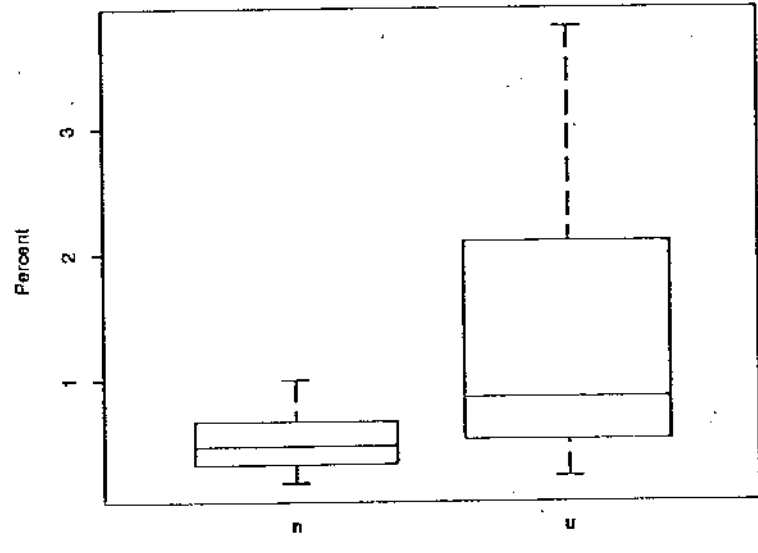
Hb g/dl



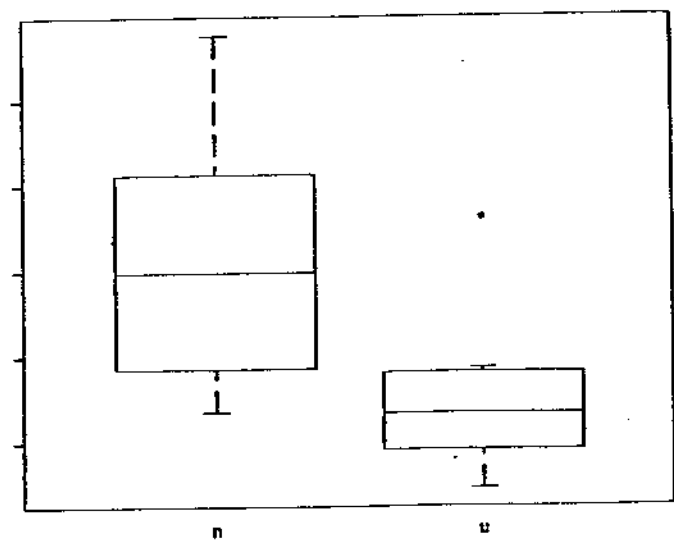
O2 Hb



CO Hb



Met Hb



Vol O2

GRÁFICO Nº 2:

Medianas dos grupo controle "N" e "U". Note a diferença criada pela interferência dos anestésicos.

$\log(\text{Hb g/dl}/100)$

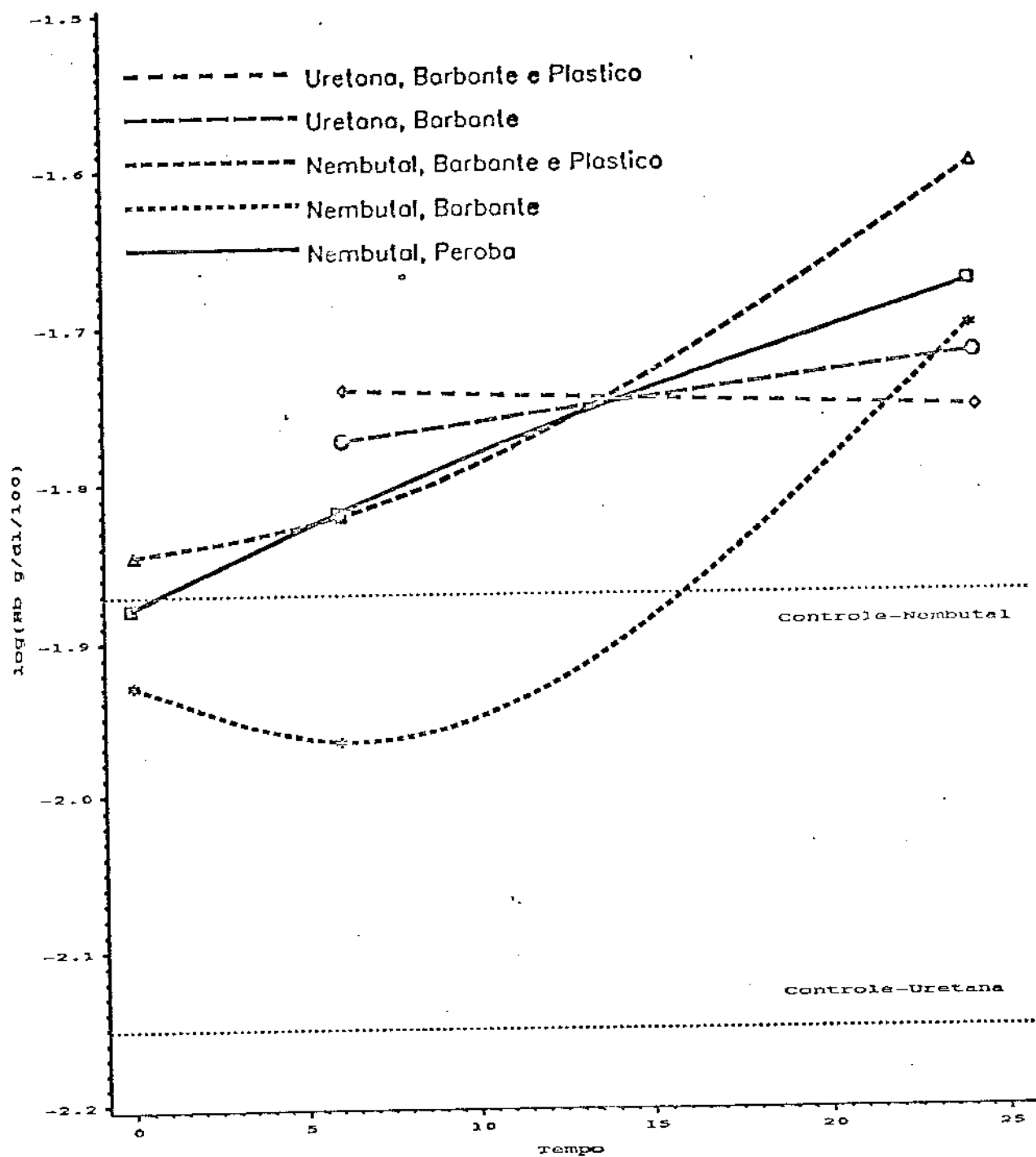


GRÁFICO Nº 2: Concentração da hemoglobina nas primeiras 24h. nos grupos efetivos 1 e 2, em relação com o anestésico e o material combustível utilizado

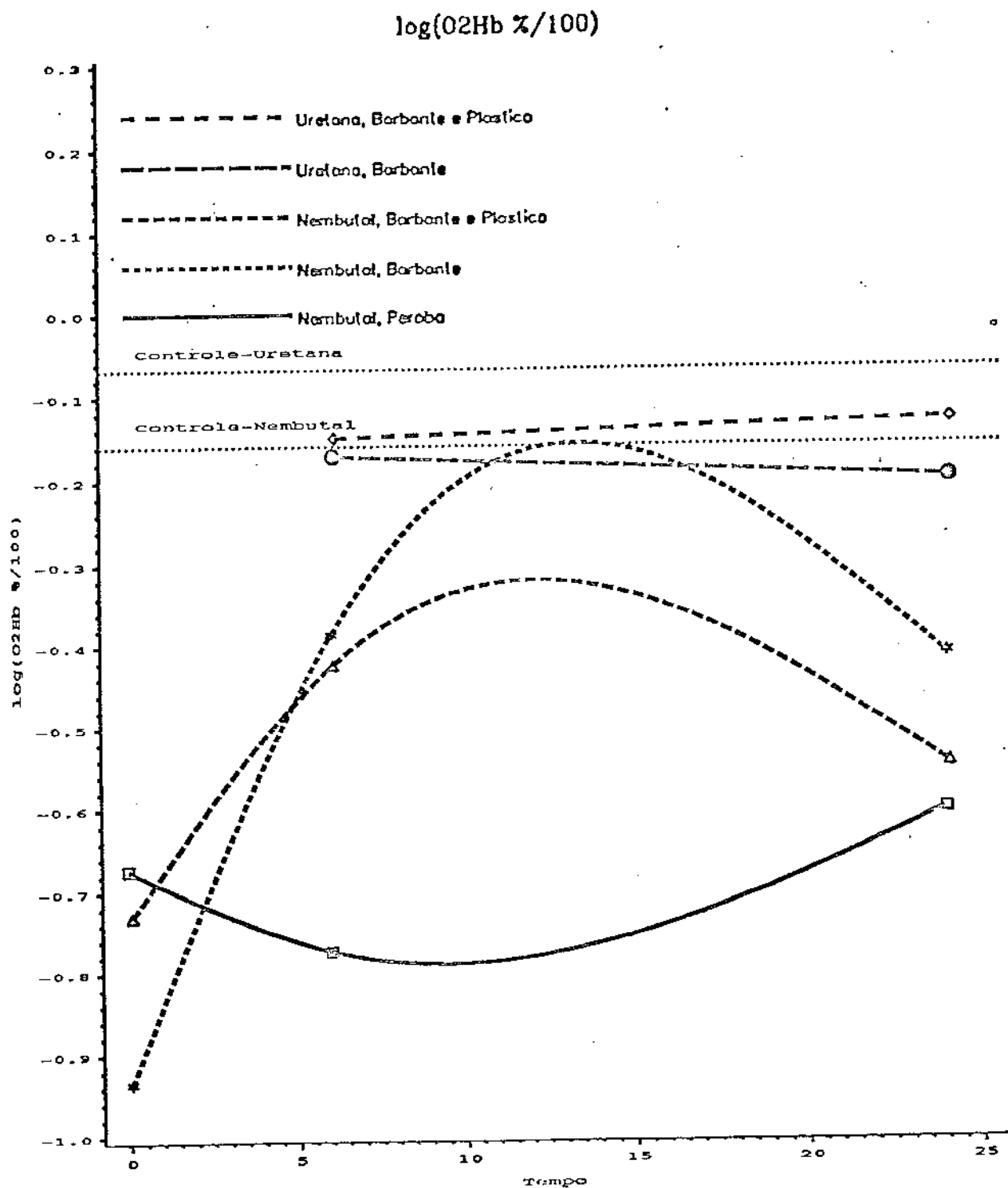


GRÁFICO Nº 4: Saturação da hemoglobina pelo O_2 nas primeiras 24h. nos grupos efetivos 1 e 2, em relação com o anestésico e o material combustível utilizado

$\log(\text{COHb \%}/100)$

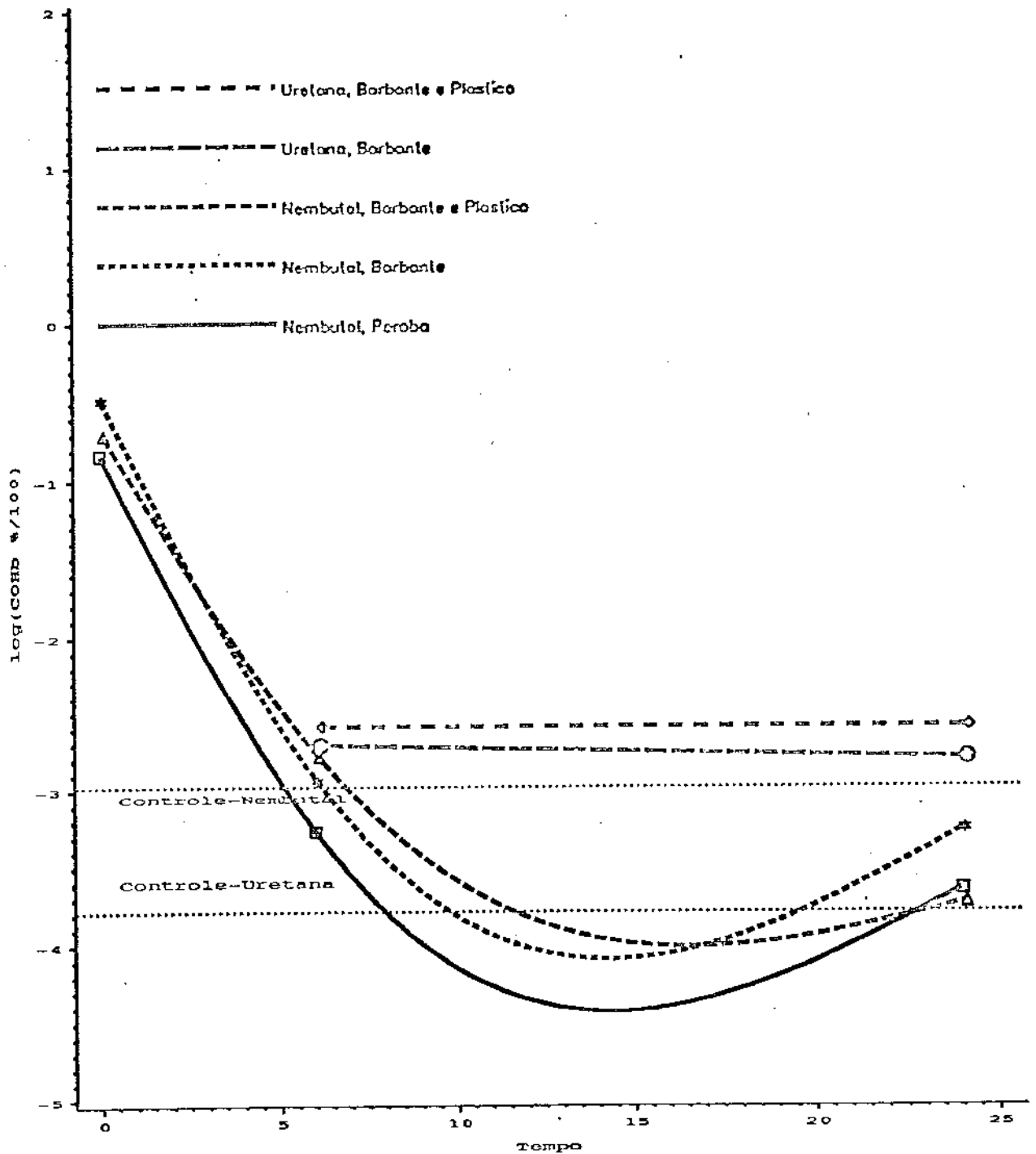


GRÁFICO Nº 5: Saturação da hemoglobina pelo CO nas primeiras 24h. nos grupos efetivos 1 e 2, em relação com o anestésico e o material combustível utilizado

$\log(\text{MetHb \%}/100)$

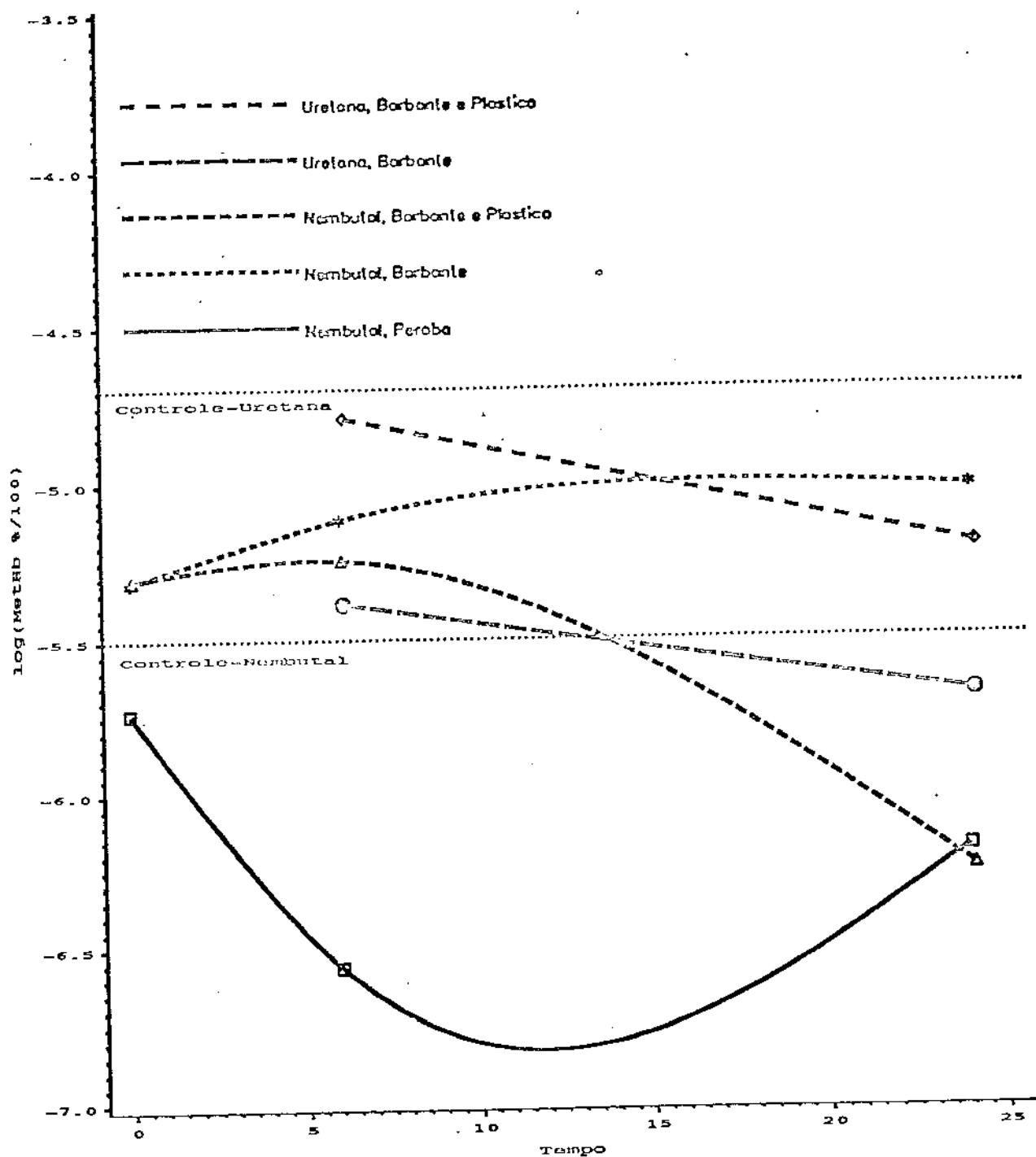


GRÁFICO Nº 6: Saturação da Metahemoglobina nas primeiras 24h. nos grupos efetivos 1 e 2, em relação com o anestésico e o material combustível utilizado.

$\log(\text{Volume O}_2 \text{ \%/100})$

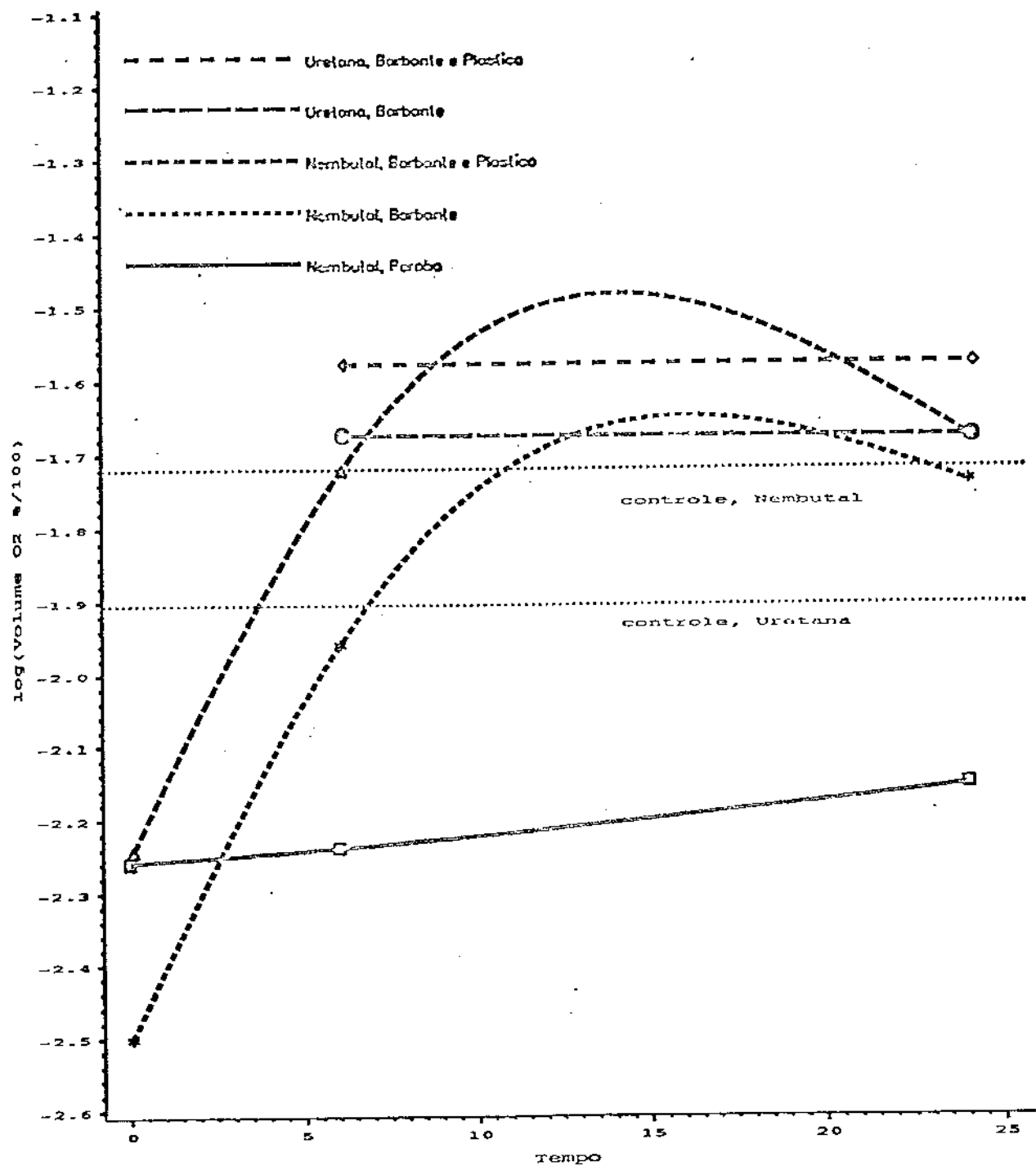
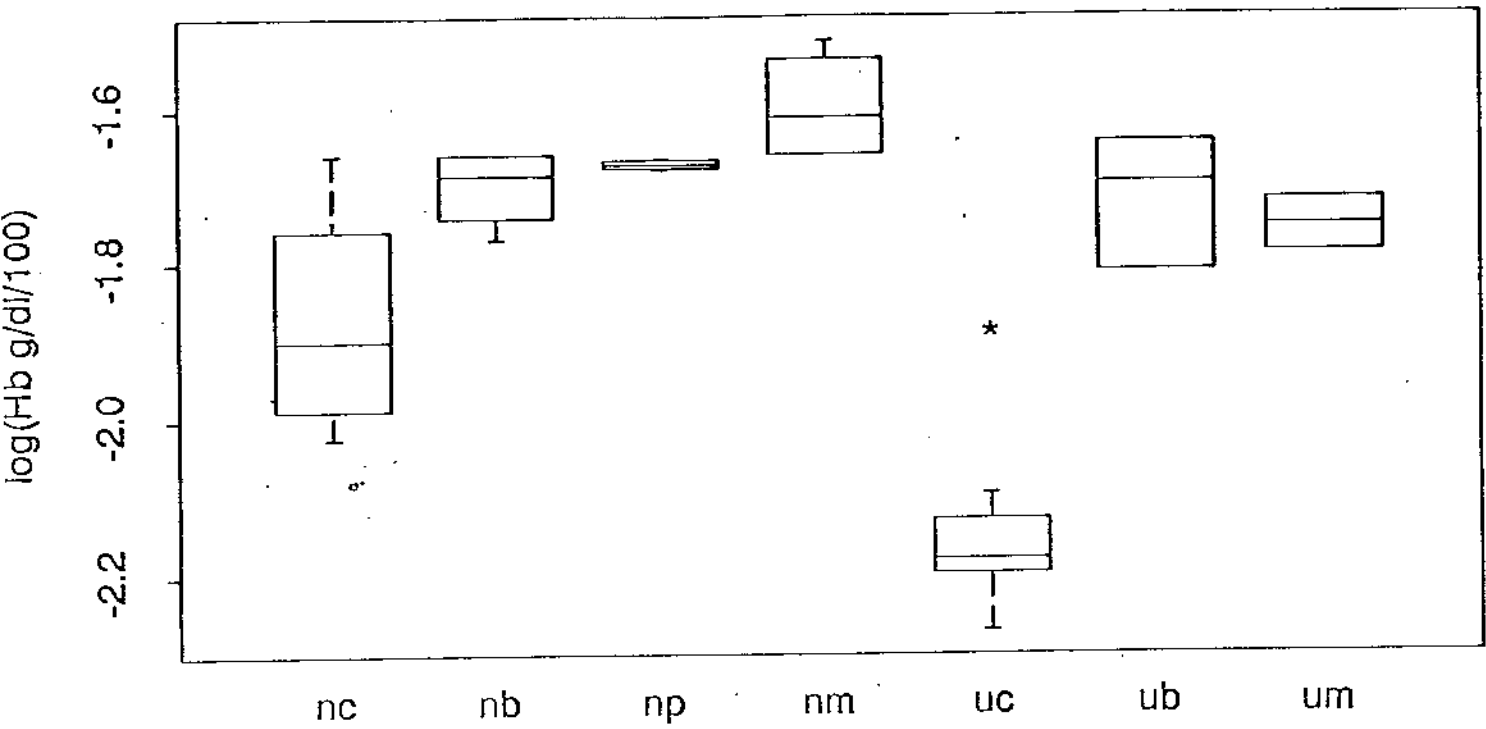


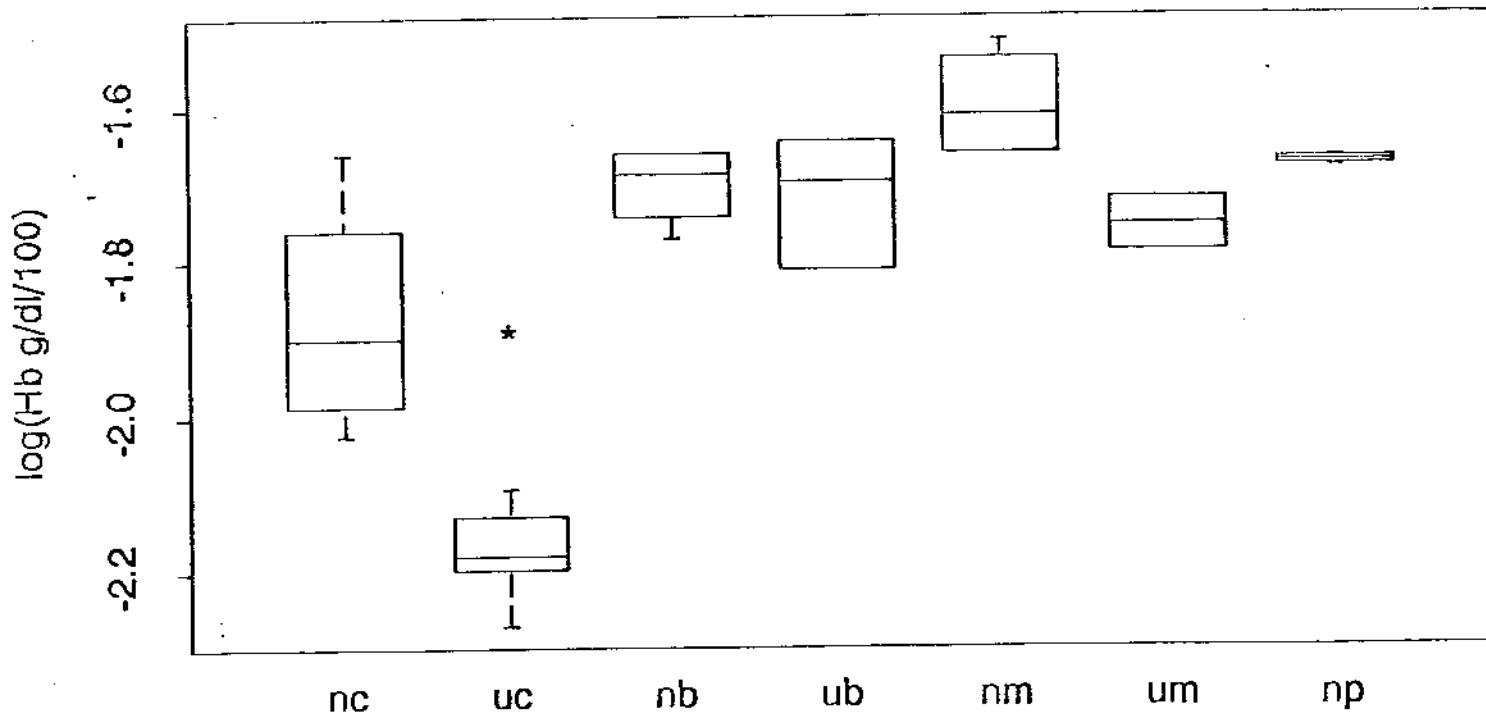
GRÁFICO Nº 2: Concentração do Volume de O_2 nas primeiras 24h. nos grupos efetivos 1 e 2, em relação com o anestésico e o material combustível utilizado

Controle e resposta a 24 horas.

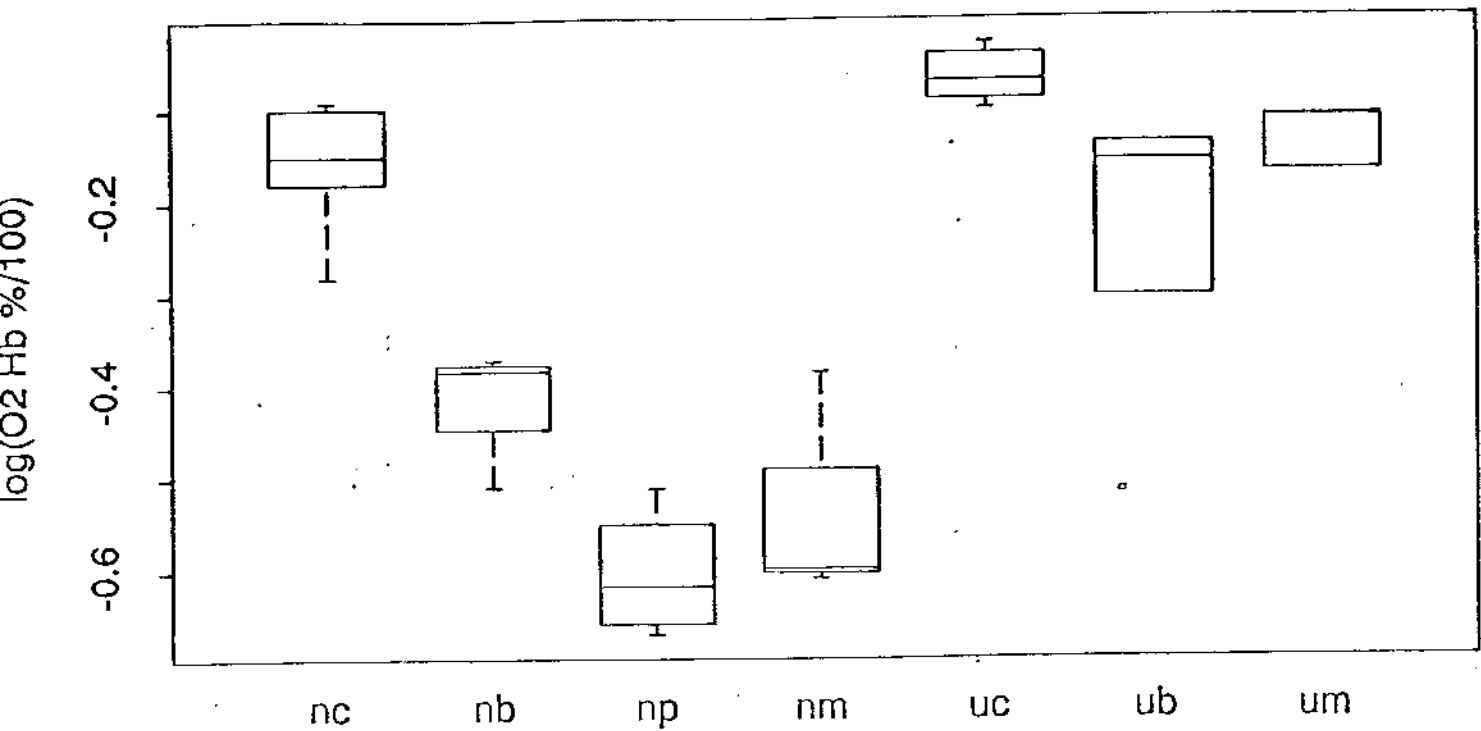


n:Nembutal u:Uretana c:Controle b:Barbante p:Peroba
m:Barbante e Plastico

GRÁFICO Nº 8: Mediana da Hb para os grupo efetivos 1 e 2 e seu respectivo grupo controle. Note nos gráficos sup. e inf. a marcada diferença dos grupos tratados com o controle

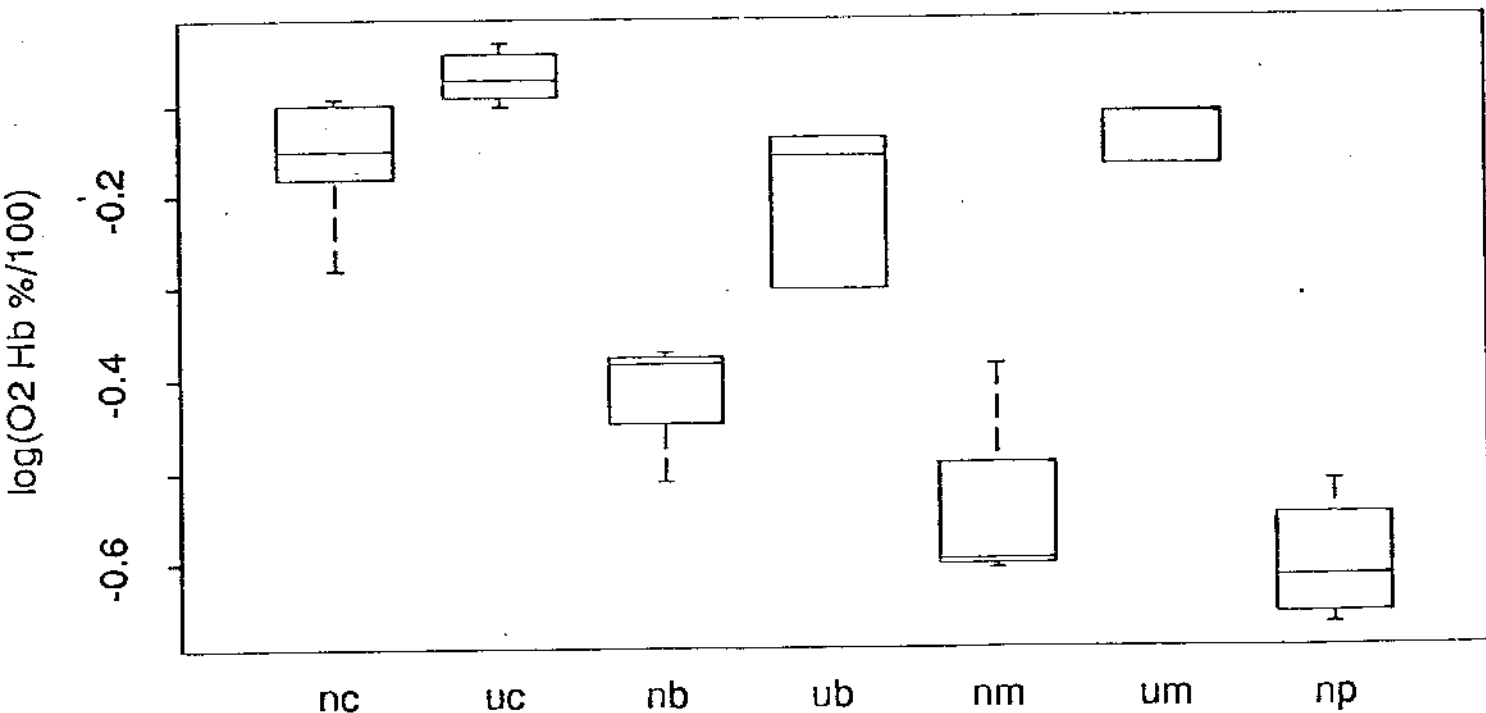


Controle e resposta a 24 horas.

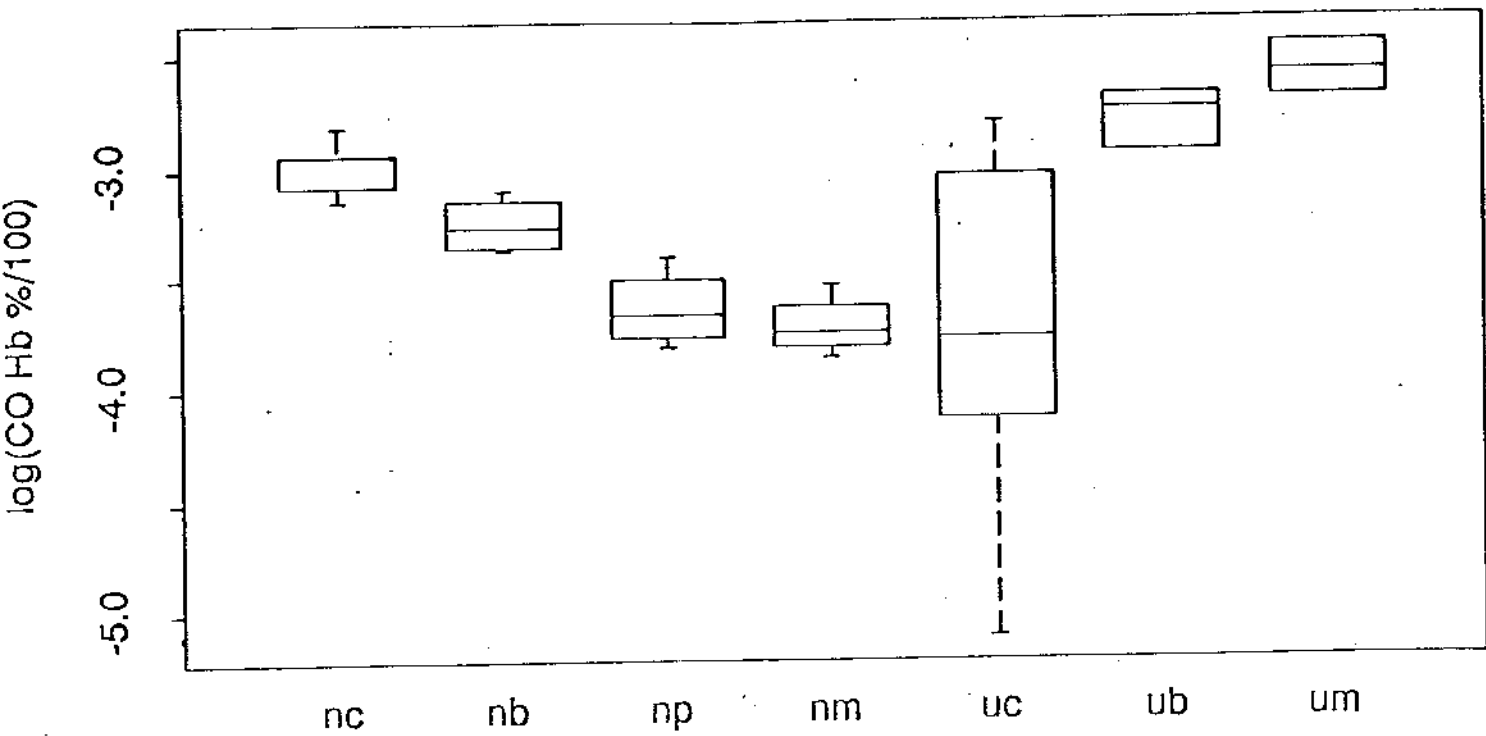


n:Nembutal u:Uretana c:Controle b:Barbante p:Peroba
m:Barbante e Plástico

GRÁFICO Nº 2: Comparação das medianas de $\text{O}_2 \text{ Hb}$ de cada grupo tratado com seu respectivo grupo controle. No gráfico inf. visão comparativa do conjunto. Note que as medianas são sempre menores em todos os grupos tratados.

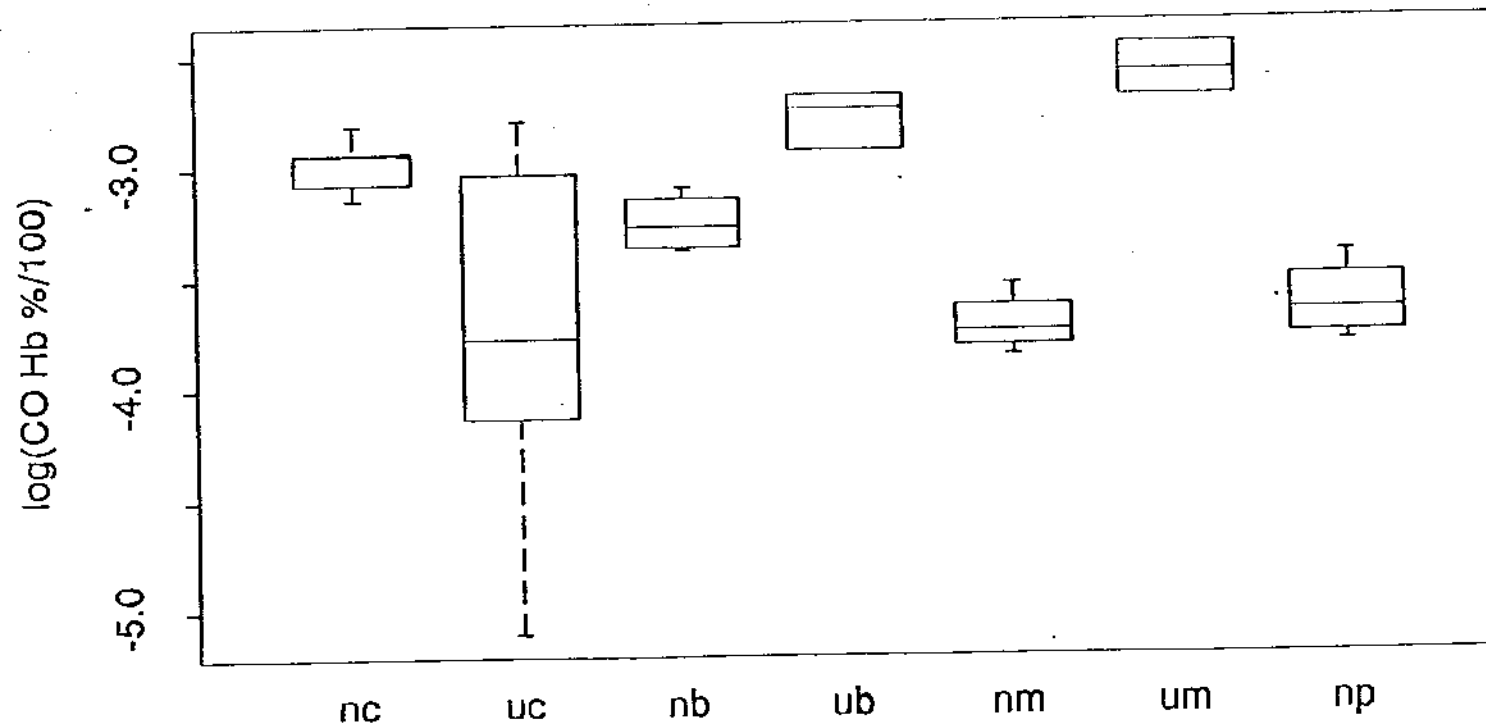


Controle e resposta a 24 horas.

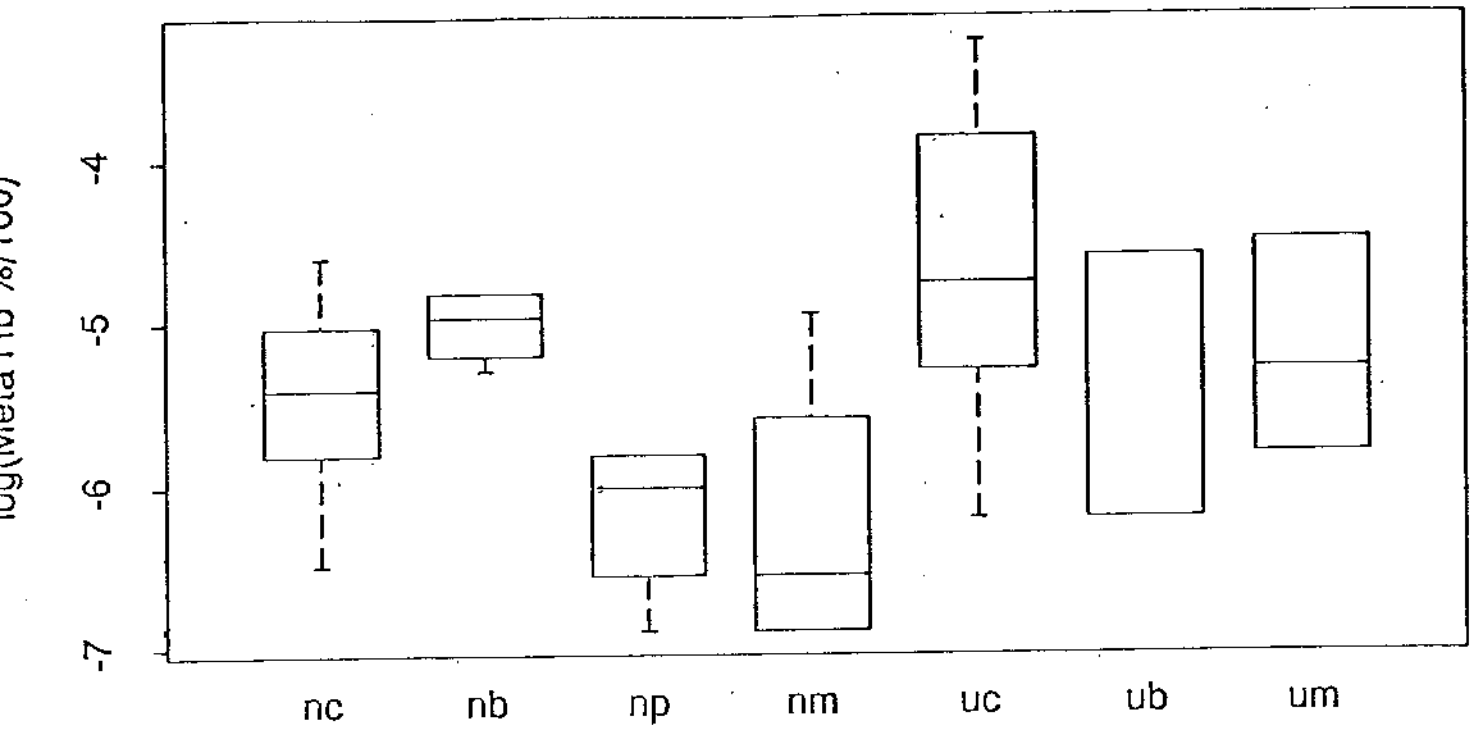


n:Nembutal u:Uretana c:Controle b:Barbante p:Peroba
m:Barbante e Plastico

GRÁFICO Nº 10: As medianas de COHb para o grupo anestesiado com uretana são maiores que seu respectivo grupo controle. No caso do grupo c/nembutal a relação é inversa.

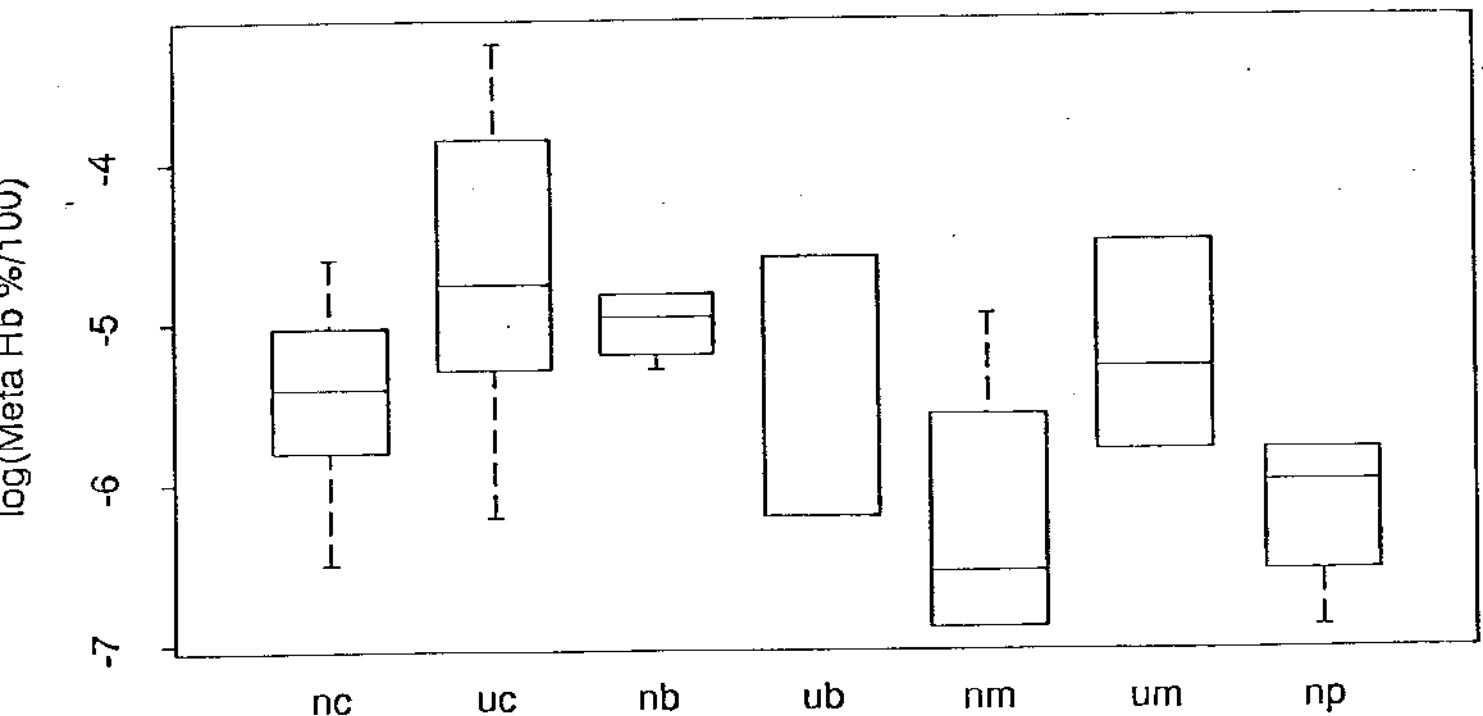


Controle e resposta a 24 horas.

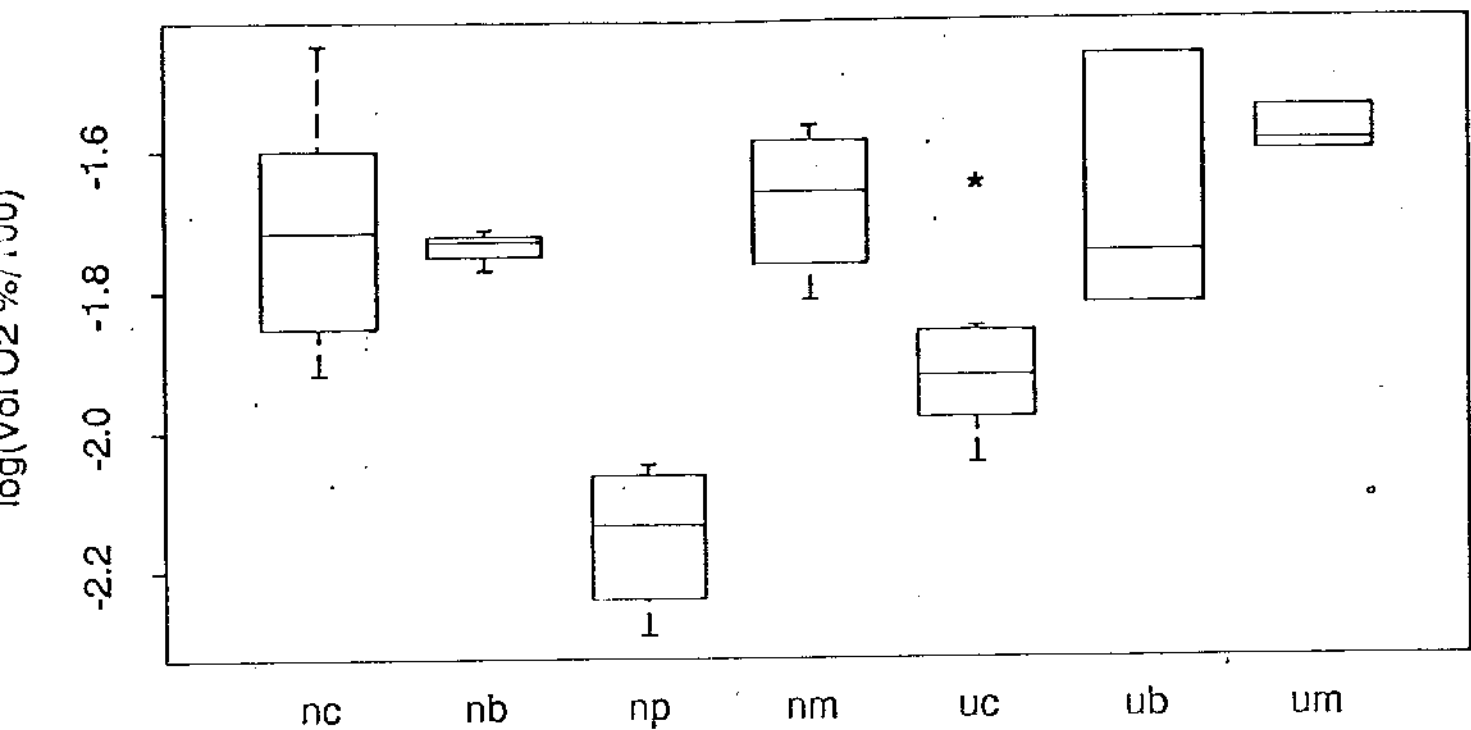


n:Nembutal u:Uretana c:Controle b:Barbante p:Peroba
m:Barbante e Plastico

GRÁFICO Nº 11: Em todos os casos as medianas para os grupos efetivos 1 e 2, não apresentam modificações significativas para MetHb.

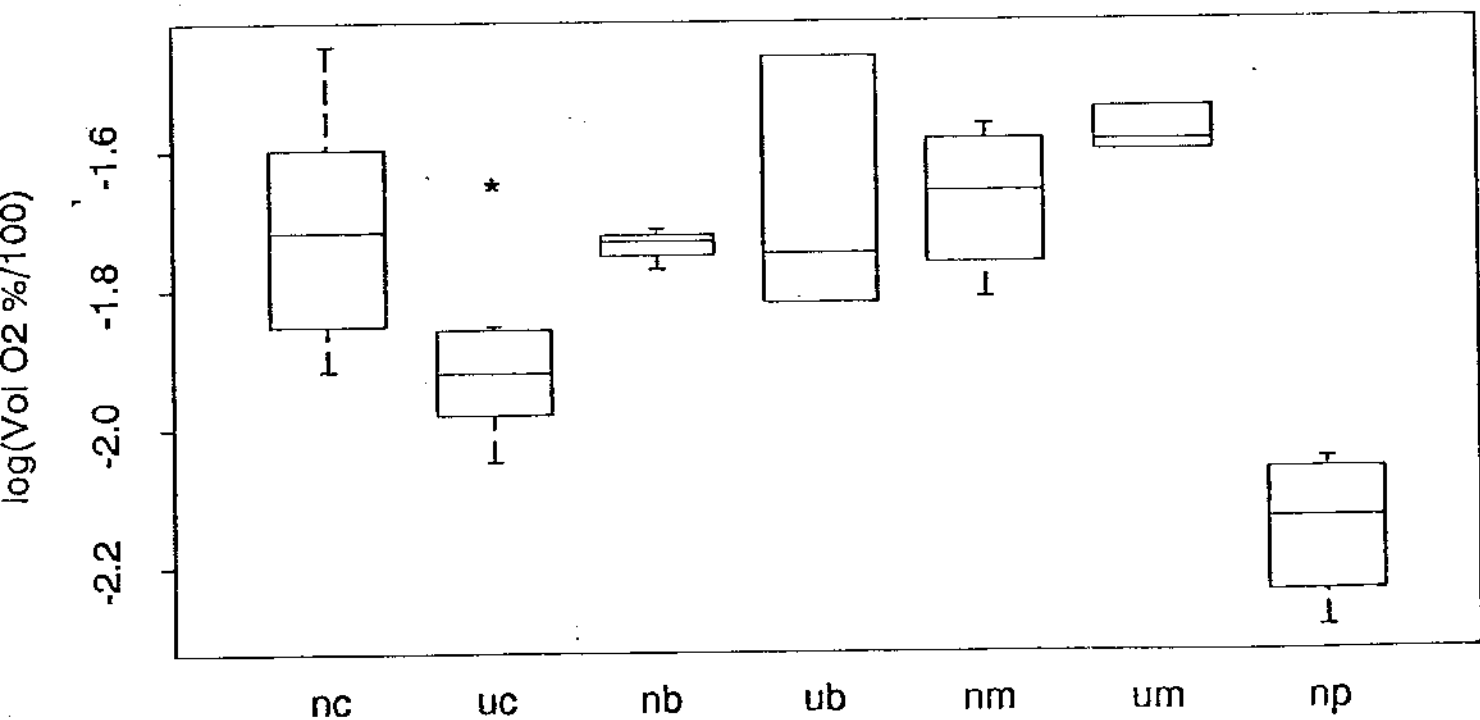


Controle e resposta a 24 horas



n:Nembutal u:Uretana c:Controle b:Barbante p:Peroba
m:Barbante e Plastico

GRÁFICO Nº 12: Na maioria dos grupos tratados, as medianas de VolO_2 , não representam variações significativas em relação ao respectivo grupo controle.



V.- TABELA

- 1.- Resultados CO-oximétricos dos grupos controle "N" e "U"
- 2.- Resultados CO-oximétricos do grupo efetivo 1
- 3.- Resultados CO-oximétricos do grupo efetivo 2
- 4.- Resultados da análise estatística
- 5.- Frequência de apresentação das alterações anatomo-patológicas

Grupo Controle

Grupo "N": Anestesiados com Pentobarbital Sódico.

	Hemoglobina Hb g/dl	Oxi-Hemoglobina O ₂ Hb %	Carboxihemoglobina COHb %	Metanemogl. MetaHb %	Volume de O ₂ Vol O ₂ %
1º Rato	19,0	90,6	6,0	0,60	23,5
2º Rato	17,2	85,9	5,3	0,50	20,2
3º Rato	17,4	84,8	5,3	1,00	20,25
4º Rato	17,16	78,9	4,5	0,70	18,5
5º Rato	14,4	90,5	5,7	0,35	17,4
6º Rato	13,7	86,9	5,2	0,40	16,3
7º Rato	15,5	91,1	5,3	0,65	18,7
8º Rato	14,2	75,4	4,3	0,15	14,7
9º Rato	13,2	86,0	4,8	0,30	15,5
10º Rato	13,4	83,4	4,6	0,15	15,7

Grupo "U": Anestesiados com Uretana

	Hemoglobina Hb g/dl	Oxi-Hemoglobina O ₂ Hb %	Carboxihemoglobina COHb %	Metanemogl. MetaHb %	Volume de O ₂ Vol O ₂ %
1º Rato	19,0	90,6	6,0	0,60	23,5
2º Rato	17,2	85,9	5,3	0,50	20,2
3º Rato	17,4	84,8	5,3	1,00	20,25
4º Rato	17,16	78,9	4,5	0,70	18,5
5º Rato	14,4	90,5	5,7	0,35	17,4
6º Rato	13,7	86,9	5,2	0,40	16,3
7º Rato	15,5	91,1	5,3	0,65	18,7
8º Rato	14,2	75,4	4,3	0,15	14,7
9º Rato	13,2	86,0	4,8	0,30	15,5
10º Rato	13,4	83,4	4,6	0,15	15,7

Tabela Nº 1: Grupos "N" e "U" sem exposicao a fumaca.

Grupo Efetivo 1

Subgrupo 1-A

Material: Peroba (Serragem de Madeira)

	1ª Unidade (ratos) Apos 06h 24h			2ª Unidade Apos 06h 24h			3ª Unidade Apos 06h 24h			4ª Unidade Apos 06h 24h		
Hg g/dl	15,8	16,7	18,9	15,4	15,8	18,8	15,3	16,0	18,7	15,4	16,4	18,6
O ₂ Hb %	58,9	45,5	59,9	51,2	48,8	55,5	52,8	47,8	52,4	58,8	44,8	51,2
COHb %	44,2	3,5	2,2	45,2	4,2	3,3	48,1	3,5	2,4	45,8	4,1	2,7
Methb %	0,3	0,1	0,3	18,4	18,2	11,2	18,4	11,2	12,8	18,6	11,8	12,5
Vol O ₂ %	18,4	18,3	18,1	18,4	18,2	11,2	18,4	11,2	12,8	18,6	11,8	12,5

Subgrupo 1-B

Algodao

Hg g/dl	13,9	13,6	17,0	15,6	14,4	18,8	14,8	13,6	19,0	13,9	14,4	19,8
O ₂ Hb %	25,3	48,8	68,8	47,4	65,8	68,8	44,8	85,1	68,2	45,8	78,2	69,8
COHb %	73,6	6,8	4,5	58,4	4,8	3,4	68,8	5,8	4,1	65,8	4,7	3,5
Methb %	8,8	8,6	8,8	8,3	8,6	8,6	8,8	8,6	8,5	8,3	8,6	8,8
Vol O ₂ %	4,84	12,9	17,7	9,8	12,9	18,8	9,7	15,9	17,7	9,9	14,9	17,8

Subgrupo 1-C

Algodao + Plastico

Hg g/dl	16,8	14,8	22,8	15,4	13,8	19,8	15,8	17,1	21,8	16,8	18,7	19,8
O ₂ Hb %	48,1	75,1	54,4	49,2	79,3	68,8	48,5	68,8	55,8	47,8	58,7	55,8
COHb %	58,5	6,4	2,9	48,9	6,3	2,4	49,8	6,1	2,3	58,8	6,8	2,1
Methb %	8,5	8,1	8,1	8,4	8,4	8,1	8,6	1,2	8,7	8,5	8,4	8,2
Vol O ₂ %	18,6	15,2	16,3	18,9	28,8	28,19	11,8	19,8	28,8	18,8	17,8	18,8

Tabela N° 2: Resultados co-oximétricos 45 minutos, 06h e 24h após inalação. Em todos os casos anestesiados com pentobarbital sódico.

Grupo Efetivo 2

Subgrupo 2 - A

Algodao

	1ª Unidade		2ª Unidade		3ª Unidade	
	06h	24h	06h	24h	06h	24h
Hg g/dl	17,1	18,3	16,8	16,3	17,0	19,3
O ₂ Hb %	84,0	73,8	85,4	87,1	83,4	85,4
COHb %	7,3	6,8	6,5	5,3	6,9	6,4
MetHb %	0,8	1,0	0,4	0,2	0,3	0,2
Vol O ₂ %	18,2	17,4	17,8	16,2	21,3	23,1

Subgrupo 2 - B

Algodao + Plastico

	17,1	17,9	18,2	16,7	17,3	17,3
Hg g/dl	17,1	17,9	18,2	16,7	17,3	17,3
O ₂ Hb %	85,9	85,6	82,8	89,4	89,8	84,4
COHb %	8,4	7,5	6,7	8,5	7,6	6,7
MetHb %	8,4	1,1	0,9	0,4	1,6	0,5
Vol O ₂ %	20,2	21,4	20,8	20,4	20,9	20,1

Tabela Nº 3: Resultados co-oximétricos após 6h e 24h da inalação. Em todos os casos anestesiados com Ure-tana.

						Intervalo de Confiança		
		Grupo Controle	Grupo Tratado	Combustível	Prob.	Grupo Controle	Grupo Tratado	
Parametro	Anest.	Media	Media					
1	Hb	N	11,6287	18,7497	Madeira	0,0001	10,9196 12,3838	16,9743 20,7100
2	Hb	N	15,3983	18,2309	Algodao	0,0291	14,2230 16,6708	16,0800 20,6655
3	Hb	N	11,6287	20,2006	Algodao + Plastico	0,0001	10,8663 12,4445	18,1542 22,4956
4	Hb	U	11,6287	17,9225	Algodao	0,0001	10,8384 12,4838	15,7402 20,4074
5	Hb	U	11,6287	17,2931	Algodao + Plastico	0,0001	10,8737 12,4361	15,2984 19,5478
6	O ₂ Hb	N	85,2083	54,6488	Madeira	0,0001	81,5591 89,0207	50,9946 58,5648
7	O ₂ Hb	N	85,2083	66,1947	Algodao	0,0001	81,6216 88,9525	61,8434 70,8523
8	O ₂ Hb	N	85,2083	57,8323	Algodao + Plastico	0,0001	80,8777 89,7707	53,2587 62,8036
9	O ₂ Hb	U	93,4435	81,8799	Algodao	0,0003	90,5763 96,4014	77,3512 86,6738
10	O ₂ Hb	U	93,4435	87,7666	Algodao + Plastico	0,0046	91,7097 99,2101	84,8163 90,8136
11	COHb	N	5,0740	2,6190	Madeira	0,0001	4,6476 5,5396	2,2755 3,0089
12	COHb	N	5,0740	3,8493	Algodao	0,0015	4,6915 5,4877	3,4007 4,3772
13	COHb	N	5,0740	2,4079	Algodao + Plastico	0,0001	4,6885 5,4913	2,1251 2,7284
14	COHb	U	2,2715	6,1327	Algodao	0,0741	1,3343 3,8671	2,3216 16,2002
15	COHb	U	2,2715	7,5310	Algodao + Plastico	0,0363	1,3346 3,8663	2,8521 19,8856
16	MetHb	N	0,4084	0,2060	Madeira	0,0011	0,2687 0,6206	0,1063 0,3993
17	MetHb	N	0,4084	0,6620	Algodao	0,1716	0,2774 0,6013	0,3591 1,2203
18	MetHb	N	0,4084	0,1934	Algodao + Plastico	0,1031	0,2494 0,6687	0,0087 0,4219
19	MetHb	U	0,9132	0,3420	Algodao	0,1440	0,4719 1,7672	0,1025 1,1415
20	MetHb	U	0,9132	0,5485	Algodao + Plastico	0,4108	0,4861 1,7155	0,1735 1,7342
21	Vol O ₂	N	17,8984	11,6214	Madeira	0,0002	16,2685 19,6917	9,9925 13,5153
22	Vol O ₂	N	17,8984	17,5961	Algodao	0,8251	16,3935 19,5414	15,3147 20,2174
23	Vol O ₂	N	17,8984	18,7137	Algodao + Plastico	0,5968	16,2686 19,6915	16,8916 21,7630
24	Vol O ₂	U	14,8752	18,6735	Algodao	0,0206	13,6093 16,2600	15,8725 21,9687
25	Vol O ₂	U	14,8752	20,6259	Algodao + Plastico	0,0005	13,8679 15,9556	18,1476 23,4427

Tabela N° 4: Resultados da analise estatistica.

Alteracao	Grupo 1 (24 ratos)	Grupo 2 (12 ratos)	Total
1. Infiltracao Peribronquial e Perivascular	14	08	22
2. Edema Perivascular	12	05	17
3. Atelectasias	11	03	14
4. Enfisema	07	04	11
5. Necrose Mucosa Traqueal	04	05	09
6. Congestao Vascular	06	02	08
7. Hemorragia Intra-alveolar	03	04	07
8. Edema Intra-alveolar	04	02	06
9. Edema Perigronquico	06	03	09
10. Infiltracao Neutrofilica Generalizada	03	02	05
11. Destruicao Alveolar	04	01	05
12. Infiltracao Neutrofilica	01	03	04
13. Hemorragia Perivascular	03	01	04
14. Marginacao Vascular Neutrofilica	01	—	01
15. Edema Intersticial	01	—	01
16. Hemorragia Intra-bronquial	01	—	01
17. Infiltrado Pneumnico	—	01	01

Tabela N°5: Frequencia de apresentacao das lesoes anatomo-patologicas.

VI.- EXEMPLOS (Resultados a exposicao)

1.- Fumaca de madeira

2.- Fumaca de algodao

3.- Fumaca de algodao e plastico

Exemplo n.º 1. Exposição a Fumaça de Madeira

Rate N° 5	Grupo Est 190 1
-----------	-----------------

Tempo de Exposição : 45 minutos

Material Combustible madeira

Sacrifício Após Exposição : 24h

Exame Clínico Mal estado geral. retracção
intercostal discreta, dispneia,
roncus e sibilos generalizados.

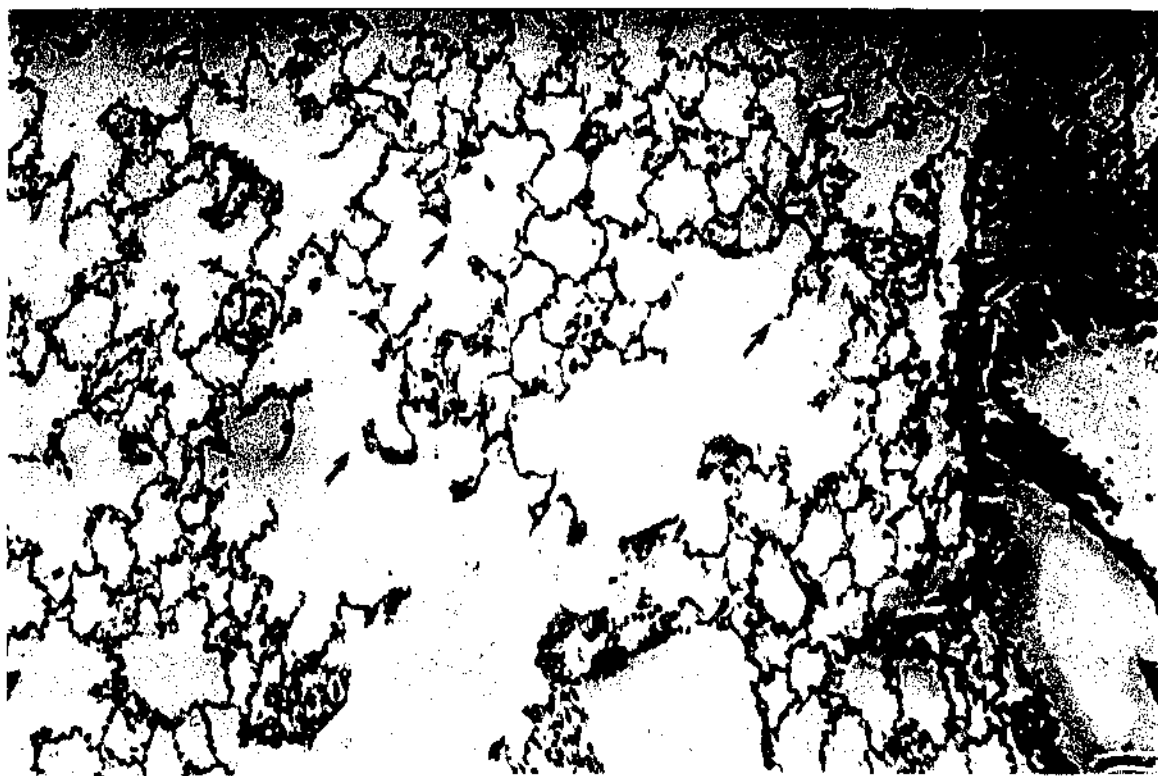
Exame CO-oximétrico	
(24h.)	
Hb g/dl	18,6
O ₂ Hb%	51,0
COHb%	2,7
MetHb%	0,2
VolO ₂ %	12,9

Resultados Macroscópicos:



Exemplo Nº 2: Aumento de volume pulmonar.

Resultado microscópico:



Exemplo N° 1: HE 10 x 0,30 lâmina n° 21.
Destruição alveolar



Exemplo N° 1: HE 10 x 0,30 - close -
lâmina n° 45. Edema perivascular

Exemplo n° 2: Exposição a Fumaca de Algodão

Rato n° 2

Grupo Efetivo 2

Tempo de Exposição

45 minutos

Material Combustível

algodão

Sacrifício Após Exposição

24h

Exame Clínico

Angustia respiratória, marcada
retração intercostal, estridor
e sibilos audíveis a distância.

Exame CO-oximétrico

(24h.)

Hbg/dl 16,0

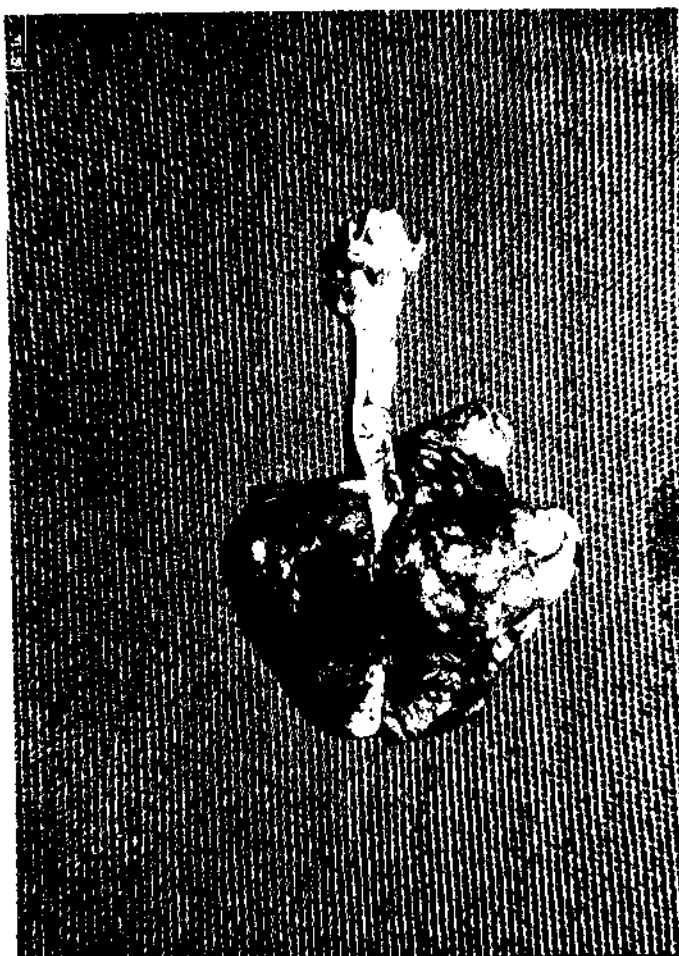
O₂Hb% 73,8

COHb% 5,3

MetHb% 0,2

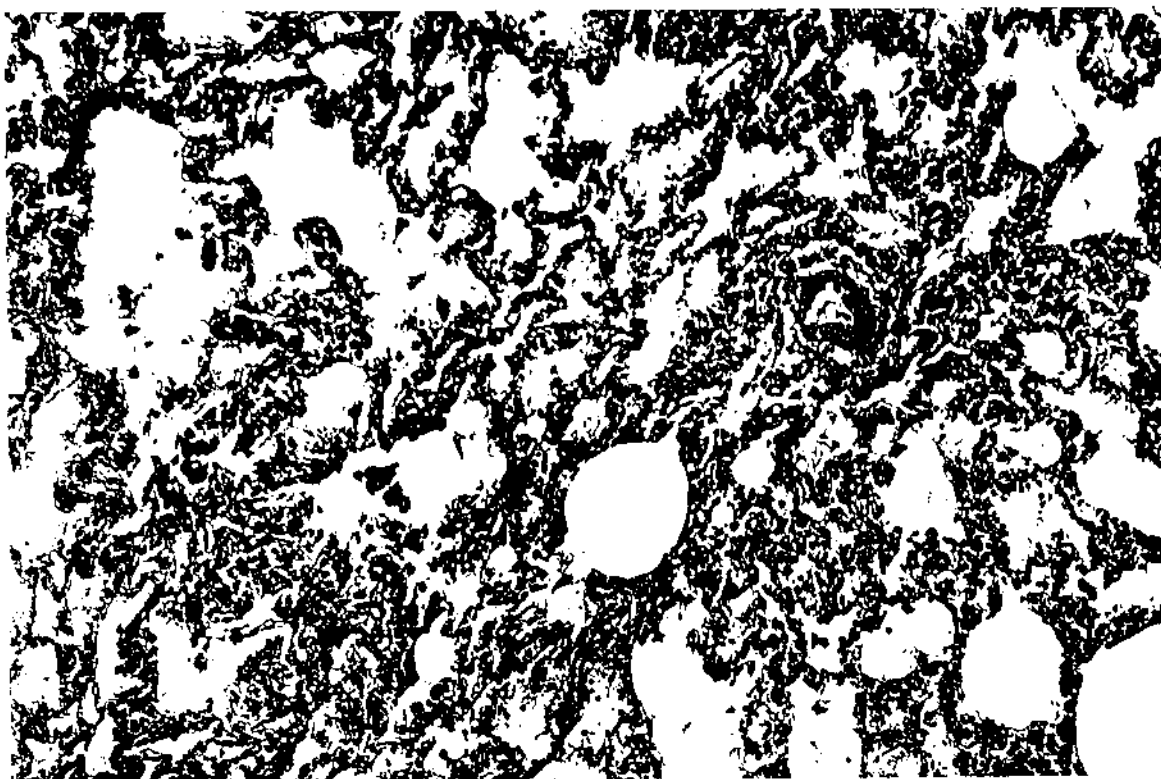
VolO₂% 16,2

Resultado macroscópico:



Exemplo n° 2 Marcado aumento de
volume pulmonar. Aspecto bolhoso
geralizado

Resultado microscópico:



Exemplo N° 2: HE 10 x 0,30 lâmina n° 115.
Aspecto congestivo (após 24h
da exposição a fumaça de
algodão)



Exemplo N° 2: HE 10 x 0,30 lâmina n° 109.
Edema perivascular ,
infiltração peribronquial ,
destruição septal .

Exemplo nº 3: Exposição a Fumaça de Algodão e Plástico

Rato Nº 5

Grupo Efetivo 2

Tempo de Exposição : 45 minutos

Material Combustível : algodão e plástico

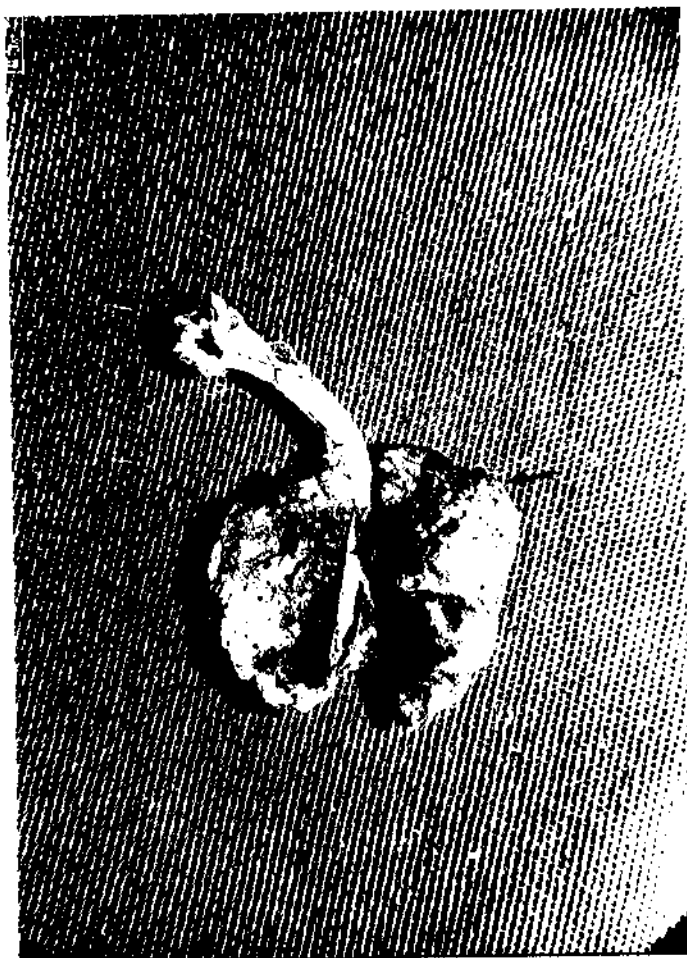
Sacrifício Após Exposição : 24h.

Exame Clínico : Dificuldade respiratória acentuada,
retração intercostal marcada,
estridor e sibilos audíveis a
distância.

Exame CO-oximétrico :
(24h.)

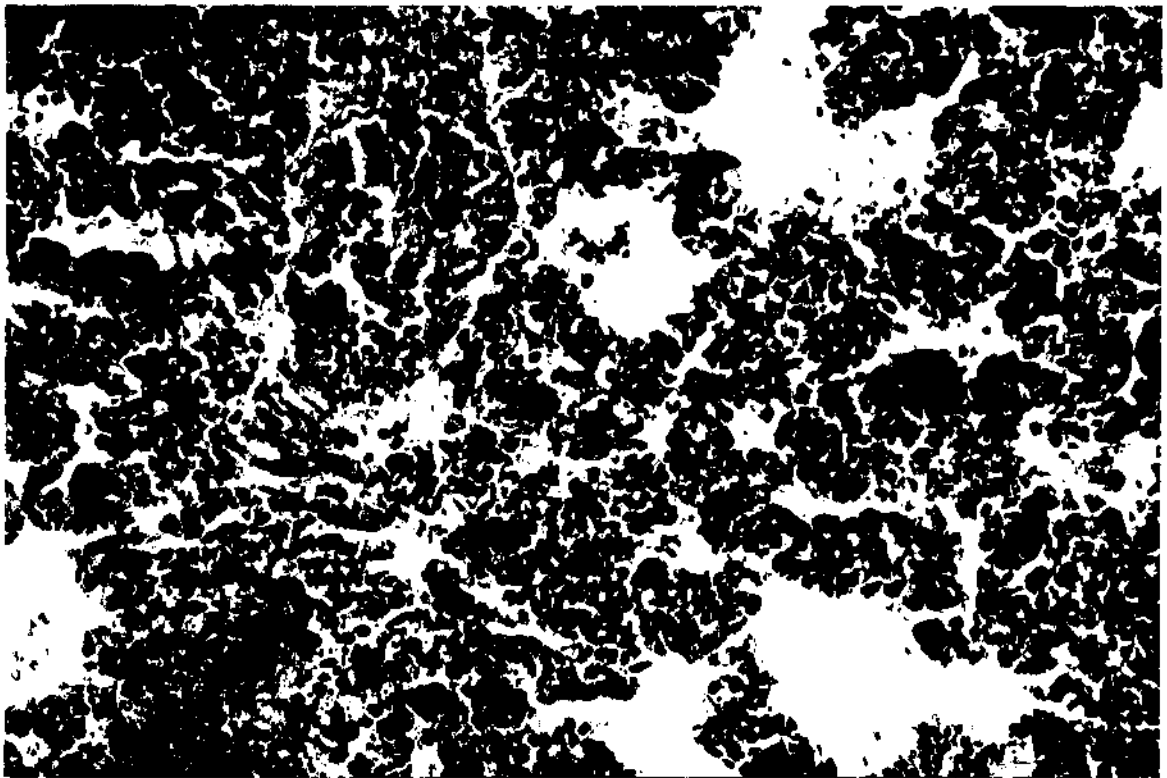
Hbg/dl.....	17,3
O ₂ Hb%.....	84,4
COHb%.....	6,7
MethHb%.....	0,5
VolO ₂ %.....	20,1

Resultados Macroscópicos:

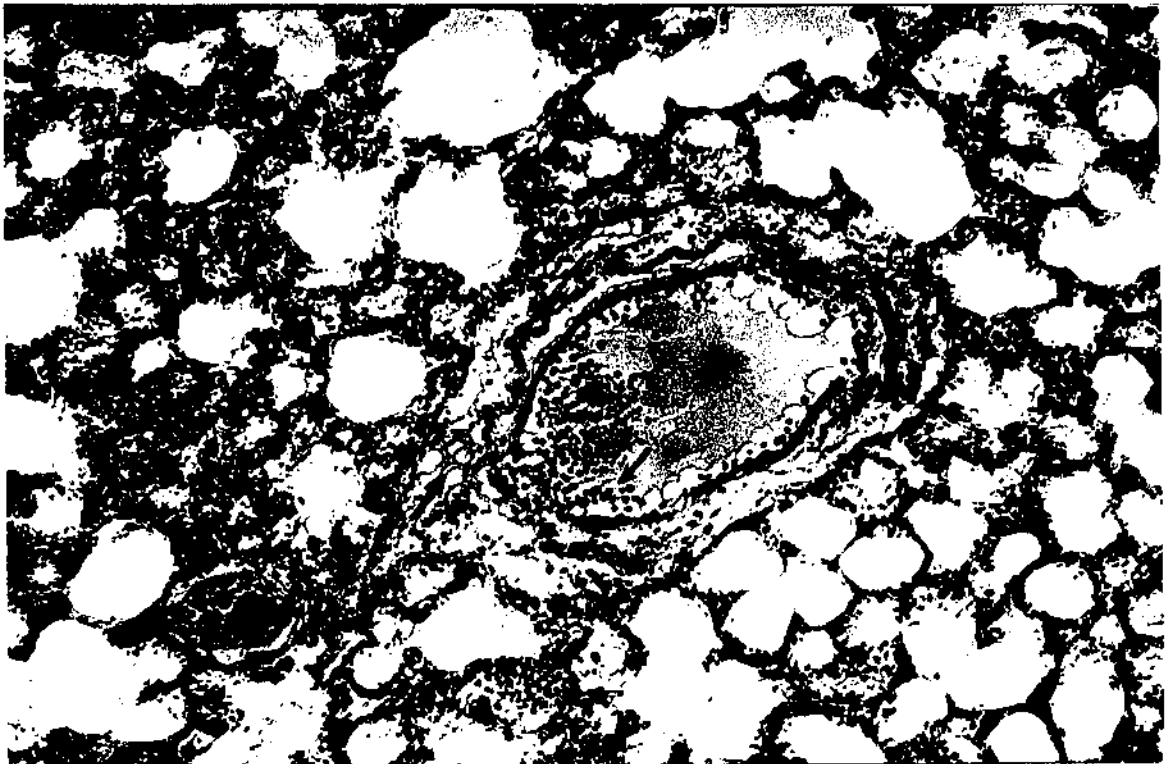


Exemplo nº 3: Aumento generalizado do
volume pulmonar e aspecto hemorrágico.

Resultado Microscopico



Exemplo n° 3: HE 25 x 0,60 lâmina n° 27.
Hemorragia intra-alveolar importante.



Exemplo n° 3: HE 10 x 0,30 lâmina n° 87.
Edema perivascular, marginação neutrófilica de pequeno vaso.