

PAULO EDUARDO IAZZETTI

**EFEITOS DA HIPOXIGENAÇÃO HIPERBÁRICA NO EDEMA
PULMONAR NEUROGÊNICO EM RATOS VAGOTOMIZADOS**

TESE APRESENTADA AO INSTITUTO DE
BIOLOGIA DA UNIVERSIDADE ESTADUAL
DE CAMPINAS, PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO
DE MESTRE EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
NA ÁREA DE FISIOLOGIA.

CAMPINAS - SP

- 1989 -



PAULO EDUARDO IAZZETTI

*Este exemplar corresponde à versão final da
tese defendida pelo candidato Paulo Eduardo Iazzetti
e aprovada pela comissão julgadora.*

R. Errerias Maciel

17/07/89

**EFEITOS DA HIPEROXIGENAÇÃO HIPERBÁRICA NO EDEMA
PULMONAR NEUROGÊNICO EM RATOS VAGOTOMIZADOS**

ORIENTADOR: PROF.DR. RUI ERRERIAS MACIEL

CAMPINAS - SP/1989.

Aos professores primeiros,
Ronny e Orlando , DEDICO.

Ao Professor Doutor RUI ERRERIAS MACIEL ,
Professor Adjunto do Departamento de Fi
siologia e Biofísica, pelo apoio e dedi
cação inestimáveis, reconhecidamente agra
deço.

AGRADECIMENTOS

A todos os Professores do Departamento de Fisiologia e Biofísica do Instituto de Biologia da UNICAMP.

A todos os Professores do Departamento de Cirurgia que apoiaram e prestigiaram a implantação da Câmara Hiperbárica Experimental no Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

Ao Professor Doutor José Antonio Cordeiro do Departamento de Estatística pela orientação.

Aos funcionários do Departamento de Fisiologia e Biofísica do Instituto de Biologia da UNICAMP, Daniel Vicente Farias e José Ribeiro, pela colaboração.

Aos funcionários do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, pela colaboração e paciente dedicação: Rosana Celestina Morandin Ribeiro de Paiva, William Adalberto Silva, Gomes Sarmento Alvim, Ana Cristina de Moraes e Maria Dionisia de Oliveira.

À Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo , FAPESP, pelo auxílio e apoio recebidos.

I N D I C E

I	-	INTRODUÇÃO	1
		1.1. Edema Pulmonar - Conceito.....	2
		1.2. Edema Pulmonar Neurogênico.....	4
		1.3. Edema Pulmonar Neurogênico em Ratos Vagotomizados.....	11
		1.4. Efeitos Fisiológicos da Hiperóxia Hiperbárica.....	15
		1.4.1. Efeitos fisiológicos gerais.....	15
		1.4.2. Efeitos fisiológicos em distúrbios do S.N.C.....	19
		1.4.3. Efeitos fisiológicos no E.P.N. produzido por vagotomia em ratos.....	21
		1.5. Proposição.....	21
II	-	MATERIAL E MÉTODOS	25
		2.1. Animais utilizados e procedimento cirúrgico.....	26
		2.2. Equipamento utilizado para O.H.B. - C.H.E. UNICAMP I.....	27
		2.3. Determinação de esquema otimizado de tratamento - Padronização do método de oxigenação hiperbárica.....	28
		2.4. Determinação de índices pulmonares.....	33
		2.5. Método de coleta e avaliação de gaseometrias arteriais.....	35
		2.6. Critérios estatísticos utilizados.....	36
III	-	RESULTADOS	38
		3.1. Períodos de sobrevivência.....	39
		3.2. Índices pulmonares.....	46
		3.3. Exame macroscópico.....	50
		3.4. Gaseometrias arteriais.....	52

IV	- DISCUSSÃO	54
	4.1. Método.....	55
	4.2. Avaliação dos Tempos de Sobrevivência.....	56
	4.3. Avaliação dos Índices pulmonares.....	59
	4.4. Avaliação das gaseometrias arteriais.....	66
	4.5. Avaliação das características macroscópicas.....	68
	4.6. Conclusões.....	69
	4.7. Inferências correlatas de interesse clínico.....	73
V	- RESUMOS-PORTUGUES/INGLÊS	76
VI	- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79

ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS

FIGURAS

FIGURA 1	- (FOTO) Câmara Hiperbárica Experimental, vista anterior.....	30
FIGURA 2	- (FOTO) Câmara Hiperbárica Experimental, vista posterior.....	30
FIGURA 3	- (FOTO) Câmara Hiperbárica Experimental, colocação de gaiolas.....	31
FIGURA 4	- Esquema E-1 - Taxa de mortalidade x Tempo..	43
FIGURA 5	- Esquema E-2 - Taxa de mortalidade x Tempo..	43
FIGURA 6	- Esquema E-3 - Taxa de mortalidade x Tempo..	43
FIGURA 7	- Mortalidade percentual nas 24 horas pós-vagotomia.....	45
FIGURA 8	- (FOTO) Pulmões aspecto macroscópico.....	51
FIGURA 9	- Comparação do Índice Pulmonar Úmido entre os grupos.....	63
FIGURA 10	- Comparação do Índice Pulmonar Seco entre os grupos.....	64

TABELAS

TABELA 1	- Esquemas de tratamentos experimentais.....	32
TABELA 2	- Esquema de tratamento E-1.....	41
TABELA 3	- Esquema de tratamento E-2.....	41

TABELA 4	- Esquema de tratamento E-2.....	42
TABELA 5	- Taxa de mortalidade no período pós-vagotomia, até 24 horas.....	44
TABELA 6	- Índices pulmonares - controle.....	47
TABELA 7	- Índices pulmonares - tratado.....	48
TABELA 8	- Índices pulmonares - normal.....	49
TABELA 9	- Índices pulmonares - normal e tratado.....	49
TABELA 10	- Gaseometria arterial/controle.....	53
TABELA 11	- Gaseometria arterial/tratado.....	53
TABELA 12	- Gaseometria arterial/normal.....	53
TABELA 13	- Comparação entre médias dos índices pulmonares dos grupos.....	60

I - INTRODUÇÃO

1.1. EDEMA PULMONAR - CONCEITO

Apesar das características peculiares dos pulmões do ponto de vista anatômico e funcional, as forças que influem nas trocas de água e solutos através da rede capilar pulmonar para o espaço intersticial regem-se pelos mesmos princípios válidos para os outros órgãos.

A expressão destes princípios já estabelecida desde o final do século XIX a partir dos trabalhos de ERNEST STARLING, que determinou uma relação de forças físicas que influem na filtração capilar pulmonar. Usualmente esta relação é expressa através da equação:

$$\text{Filtração Pulmonar} = K_f \cdot (P_{mv} - P_{pmv}) - \sigma (\pi_{mv} - \pi_{pmv})$$

Onde K_f é o coeficiente de filtração capilar, σ é o coeficiente coloidosmótico das proteínas plasmáticas e P_{mv}, P_{pmv}, π_{mv} e π_{pmv} são respectivamente as pressões microvascular, perimicrovascular, oncótica do plasma e oncótica - perimicrovascular.

Os conceitos tradicionais (GUYTON, 1984) supunham que não havia filtração dos capilares pulmonares para o interstício em condições normais. Assim, convencionalmente,

estabeleceu-se que não ocorria filtração pulmonar até que a pressão atrial esquerda excedesse a pressão oncótica do plasma.

Entretanto os trabalhos realizados nos últimos anos revelam que a participação de forças extravasculares influem decisivamente na restrição da filtração pulmonar (SHOEMAKER, 1985).

Baseados em estudos precisos da filtração linfática pulmonar e supondo que a linfa só possa circular a partir de filtração capilar através de um tecido, tem-se que há uma filtração transvascular na microcirculação pulmonar normal. Verifica-se também que quando a pressão hidrostática capilar (Pmv) aumenta, o fluxo linfático pulmonar é maior (PARKER, 1981). Desta maneira estas forças extravasculares também protegem o pulmão quando a filtração é excessiva.

Há evidências inclusive de que a pressão hidrostática perimicrovascular (Ppmv) aumente na mesma proporção que a filtração e este seria outro fator de segurança a ser considerado (TAYLOR, 1973).

O conceito de edema pulmonar estabelecido, é de um estado patológico no qual o conteúdo de líquido extravascular sofre um aumento (MACIEL, 1970).

Considerando os fatores citados anteriormente entendemos que o edema pulmonar pode formar-se de duas maneiras básicas.

No primeiro caso há um desequilíbrio entre as

forças de filtração. Alterações na P_{mv} , P_{pmv} , \bar{u}_{mv} ou \bar{u}_{pmv} determinariam a filtração excessiva para o interstício. Na prática isto quase sempre se deve ao aumento da P_{mv} , tal como ocorre na insuficiência cardíaca esquerda determinando uma hipertensão capilar pulmonar. É o chamado edema de alta pressão ou edema pulmonar secundário devido a anormalidades extrapulmonares.

O segundo caso consiste em uma situação onde os quatro parâmetros básicos citados encontram-se normais, porém o coeficiente de permeabilidade do endotélio capilar pulmonar (K_f) encontra-se aumentado devido a ação de substâncias específicas. É o que ocorre no chamado "pulmão de choque" na Síndrome de Angústia Respiratória do Adulto (S. A.R.A.) provocada por toxemia bacteriana. Este seria um edema de baixa pressão ou primário, já que se deve a causas pulmonares intrínsecas (SHOEMAKER, 1985).

1.2. EDEMA PULMONAR NEUROGÊNICO

Clinicamente, há muitas e variadas causas não cardíacas de edema pulmonar. A inalação de gases em nível tóxico (p.e. fumaça, oxigênio), a intoxicação por drogas (p.e. citotóxicas, heroína) e outras devidas a alterações bioquímico-fisiológicas complexas (p.e. S.A.R.A., Embolia Gasosa e Edema Pulmonar Neurogênico) - (CASEY, 1983).

O edema pulmonar associado a patologias intracranianas, o chamado Edema Pulmonar Neurogênico (E.P.N.), é

uma condição progressivamente evidenciada em termos diagnósticos com uma mortalidade associada de 90% (CASEY, 1983).

Condição geralmente relacionada a traumas cranianos graves, tem evidência proeminente quando este traumatismo provoca óbito quase imediatamente, sendo a necrópsia realizada prontamente. Circunstância frequente em situações de guerra.

Desta forma, MOUTIER em 1918 (apud. CASEY, 1984) descreve esta condição na qual um edema pulmonar agudo e fatal ocorria em soldados após traumas na cabeça, na Primeira Guerra.

De igual maneira SIMMONS (1969) efetuando autópsia em 20 soldados, que sofreram graves lesões cranianas, no conflito do Vietnam, geralmente impacto de projéteis - verificou que 17 apresentavam edema pulmonar hemorrágico. Vale notar que das três exceções, duas vítimas apresentavam transecção medular e um caso apresentava exsanguinação grave.

Esta evolução característica e rápida da patologia tem sido frequentemente observada na prática clínica e em vários modelos de experimentação animal reproduzindo traumatismos semelhantes. Inclusive evidenciando que a transecção medular e a hipovolemia previnem a formação do edema pulmonar (CHEN, 1973).

Embora a evidência de E.P.N. não seja frequente - na prática clínica diária, talvez mais pela dificuldade de diagnóstico do que pela incidência real que esta patologia - possa ter, quando a mesma se caracteriza, o curso é irreversível, progressivo e fatal.

As medidas terapêuticas são controvertidas devido a complexa fisiopatologia que o processo apresenta.

Além do trauma craniano outros distúrbios do Sistema Nervoso Central estão implicados no desenvolvimento de Edema Pulmonar não cardiogênico: hemorragias intracranianas, aneurismas, neoplasias e distúrbios convulsivos (DUCKER, 1967) e mesmo cirurgias cerebrais (CASEY, 1983).

Segundo DUCKER (1967) a incidência de edema pulmonar em autópsias de pacientes com patologias do S.N.C, oscila entre 11% a 28%, excluídos os casos em que houve comprometimento pulmonar por outras causas. Nestes casos o único fator em comum descrito é o rápido aumento da pressão intracraniana associado ao edema cerebral significativo nas autópsias.

Os mecanismos fisiopatológicos pelos quais a hipertensão intracraniana predispõe a formação de edema pulmonar são objeto de múltiplos estudos, evidenciando-se nos mesmos a complexidade dos múltiplos fatores envolvidos.

A incidência de complicações respiratórias e graus variáveis de comprometimento pulmonar em lesões do S.N.C., que não chegam a apresentar a gravidade do quadro agudo e hemorrágico descrito, também não estão determinadas. Ou seja, apesar do edema hemorrágico ser incomum em pacientes com patologias do Sistema Nervoso Central, esta entidade é comum em autópsias de pacientes nos quais esta patologia do S.N.C. foi fatal. Conforme observado por HOFF (1978): "acredito que o E.P.N. deva ser uma situação terminal de um largo espectro de lesões pulmonares observadas comumente em

pacientes com distúrbios cerebrais".

A partir de diversos estudos experimentais caracterizam-se vários aspectos envolvidos na gênese do E.P.N.

O aumento da pressão intracraniana provoca uma série de alterações sistêmicas pertinentes. A elevação reflexa da pressão arterial que se segue a um aumento da pressão intracraniana foi demonstrada inicialmente na Alemanha em 1881 (HOFF, 1970) e mais adiante confirmada em 1901 por CUSHING nos E.U.A. Esta resposta vasomotora que tende a estabilizar a pressão diastólica sistêmica um pouco acima da pressão intracraniana, ficou conhecida como reflexo de Cushing.

A ação deste reflexo sobre a circulação pulmonar foi estudada entretanto mais recentemente, embora de maneira insuficiente.

As áreas do S.N.C. específicas envolvidas pela - mediação do reflexo foram inicialmente identificadas por HOFF e REIS (1970).

Esses autores identificaram com precisão áreas da medula cervical e torácica proximal, ao receberem estímulos de pressão provocaram a resposta sistêmica de Cushing. Estes fatos são reveladores na medida que outros autores - justificam a origem do reflexo através de isquemia, hipoxia, lesão tecidual, dor e desvio por compressão do tronco encefálico como causas básicas do citado reflexo (HOFF, 1970).

Os gatos descerebrados apresentam reflexo de Cushing exacerbado quando o tronco encefálico é comprimido,

sugerindo modulação supra-segmentar. A transecção ao nível de C.1 abole a resposta pressora sistêmica, caracterizando a medula como via indispensável para o reflexo.

Os efeitos da estimulação simpática na circulação pulmonar foram evidenciados a partir do trabalho de FRANÇOIS-FRANCK em 1986 que demonstrou uma elevação da pressão arterial pulmonar quando os nervos simpáticos torácicos eram estimulados (SZIDON, 1971).

KADOWITZ (1972) demonstrou em preparações de lobos pulmonares isolados, com perfusão pulsátil e contínua, que a estimulação simpática causa aumento na resistência vascular pulmonar. E que alfa-bloqueadores inibem esta resposta.

Em roedores a compressão intracraniana provoca edema pulmonar maciço rapidamente, além da hipertensão sistêmica e bradicardia, característica do reflexo de Cushing (CHEN, 1973). A adrenalectomia e a descerebração não afetaram este resultado, nestes trabalhos. A vagotomia cervical bilateral eliminou a bradicardia, mas não as outras respostas características do reflexo. Entretanto, a transecção medular (C7 - C8) impediu a hipertensão sistêmica e o edema pulmonar.

Em trabalhos posteriores o mesmo autor (CHEN, 1974) verificou edema pulmonar hemorrágico semelhante àquele obtido por compressão intracraniana através da administração de epinefrina, n-epinefrina, angiotensina e vasopressina. Contudo a injeção de histamina ou bradicinina não produziu efeitos pulmonares. Observaram também que bloqueadores simpáticos impediam o desenvolvimento de edema

pulmonar na compressão intracraniana. Indistintamente o hexametônio, reserpina, fentolamina e fenoxibenzamina previniam completamente a formação de edema pulmonar nestes casos. O autor afirma que a vasoconstrição sistêmica é fundamental para a gênese do E.P.N. na hipertensão intracraniana, e não a hipertensão pulmonar.

A reprodução de modelos em outros animais submetidos a hipertensão intracraniana para obtenção do E.P.N. apresentou resultados semelhantes. Embora conforme a espécie, fosse constatada uma resistência ao desenvolvimento do E.P.N.

DUCKER (1967) verificou que cães e macacos apresentavam uma suscetibilidade ao edema pulmonar em 20% dos sujeitos. Nestes animais a sequência de eventos hemodinâmicos que se seguiam a hipertensão intracraniana era bem definida: vasoconstrição sistêmica, hipertensão arterial sistêmica, hipertensão arterial pulmonar e edema pulmonar maciço.

HOFF (1978) através de um aumento da pressão intracraniana a 150 mmHg por 30 minutos em gatos, obteve edema pulmonar hemorrágico em 19 animais em um total de 20. Evidenciando portanto uma menor resistência a esta patologia nestes animais.

Desta forma caracteriza-se uma variação de suscetibilidade pulmonar a hipertensão intracraniana entre indivíduos de uma mesma espécie e entre espécies diferentes de mamíferos.

Outro aspecto a ser considerado na controvertida fisiopatologia do E.P.N. dentre trabalhos de diversos autores, é a atrativa hipótese de MOSS (1972) que correlacionava os vários fatores considerados em uma mesma causa básica: a hipóxia cerebral.

Assim, este autor aponta este distúrbio como o "fator neurogênico central" comum as diversas manifestações da síndrome. Neste aspecto, CROCKARD (1977) efetuou a preparação de MOSS (1972) em macacos, na qual o cérebro é perfundido através de circulação direta com o coração direito. Com o sangue venoso apresentando aproximadamente 40 mmHg de pO_2 os animais sobreviviam cerca de 100 minutos, após o que a morte cerebral era evidente. Observou na autópsia dos mesmos congestão e edema pulmonares maciços, para os animais que foram mantidos com respiração espontânea. Fato notável observado foi que a ventilação contínua com pressão positiva impedia o desenvolvimento do quadro pulmonar.

O autor ressalta que a morte foi provocada em nível cerebral e de nenhum modo por alterações pulmonares. Estabelecendo neste modelo que a anóxia cerebral, e não a insuficiência respiratória, era fatal.

JENNETT (1978) produzindo hipertensão intracraniana em gatos observa a ocorrência de edema pulmonar hemorrágico em certa proporção de animais. Observa a autora, que o grau de insuficiência respiratória nestes casos não foi suficiente para provocar uma hipoxemia significativa. As gasometrias arteriais são apresentavam hipoxemia grave em um estágio terminal, com edema pulmonar de intensidade máxima.

Desta forma confirmando os trabalhos de CROCKARD (1977) de que ocorre morte cerebral antes de que o edema pulmonar possa causar uma hipoxemia significativa.

1.3. EDEMA PULMONAR NEUROGÊNICO EM RATOS VAGOTOMIZADOS

A constatação de que a vagotomia cervical bilateral em roedores (cobaia, coelho e rato) produz um edema pulmonar hemorrágico característico foi verificada pela primeira vez pelos trabalhos de VIEUSSENS em 1716 (apud MACIEL, 1970). Seguiam-se múltiplos estudos de vários autores que procuraram caracterizar a fisiopatologia do processo.

Nestes estudos a ênfase apontava para uma obstrução da laringe por paralisia e aspiração de secreção como causas básicas para o processo.

SCHIMITT e MEYERS (1957) tendo o cuidado de canular a traquéia ou assegurar o fluxo das vias aéreas através de traqueostomia demonstraram que mesmo excluída uma provável obstrução e impedida a aspiração de secreções, as cobaias vagotomizadas ainda apresentam edema pulmonar hemorrágico intenso.

A presença de fatores humorais envolvidos na gênese do processo foi muito bem caracterizada por RECH (1962) que estabeleceu circulação cruzada entre cobaias vagotomizadas e não-vagotomizadas. Os animais não vagotomizados, recebendo sangue cruzado de animais com transecção do

vago, apresentavam edema pulmonar. Enquanto que os vagotomizados apresentavam certo grau de proteção ao processo de terminando um edema de menor intensidade.

O mesmo autor em trabalhos anteriores (RECH, 1966) desenvolveu um meticoloso trabalho de microsecção de fascículos do nervo vago, onde caracterizam-se funcionalmente; segundo o mesmo; os seguintes grupos de fibras ao nível cervical considerado:

- a) Prē-ganglionares parassimpáticas viscerais (principalmente para coração e pulmões);
- b) Fibras recorrentes (motoras) para laringe e cordas vocais;
- c) Prē-ganglionares simpáticas para o gânglio cervical superior;
- d) Fibras aferentes que conduzem impulsos do coração, pulmões e de outros receptores viscerais para o tronco encefálico.

Seccionando seletivamente feixes de fibras, estabeleceu-se que apenas a secção do grupo aferente (d) produzia um edema pulmonar de intensidade equivalente a secção vagal total. A participação de outros grupos de fibras tem certa pertinência, porém secundária para a origem da patologia. Estes resultados foram confirmados por SCHIMITT e KING em 1970 (apud. BLANCO, 1985).

Do ponto de vista hemodinâmico vale ressaltar - que LAGNEAUX (1982) não verificou alteração da pressão arterial pulmonar em ratos submetidos a vagotomia. Este fato é da maior relevância, pois indica que o aumento da pressão

arterial pulmonar não é um fator importante para o desenvolvimento do E.P.N. produzido por vagotomia em roedores.

Ao contrário do mecanismo de hipertensão intracraniana que ocasiona o mesmo processo, onde o aumento da pressão arterial pulmonar é significativo. Sendo considerado por diversos autores como determinante da patologia (apud. BLANCO, 1985).

Do ponto de vista das alterações de permeabilidade de capilar pulmonar na gênese do edema por vagotomia, evidencia-se a ação de substâncias humorais liberadas de maneira concomitante à descarga adrenérgica, provocada pela perda de impulsos aferentes vagais que modulariam o tônus simpático em núcleos do tronco encefálico e hipotalâmicos.

O exercício físico exacerba a resposta simpática sistêmica acelerando a formação do edema (MACIEL, 1979). O repouso e a anestesia geral retardam o desenvolvimento do mesmo em animais vagotomizados (WIBERG, 1979).

Neste aspecto destacam-se os trabalhos de MACIEL (1970) que verificou que ratos vagotomizados submetidos a exercício, não desenvolviam edema pulmonar se previamente a drenalectomizados. Sobre a participação de outras substâncias humorais no processo, destacou a participação da histamina. A utilização prévia de anti-histamínicos em ratos vagotomizados bloqueava a formação do E.P.N. em animais submetidos a exercício.

BLANCO (1985) verificou que nos pulmões de ratos vagotomizados o nível histamínico estava consideravelmente

diminuído, em relação aos controles. Esta alteração não foi observada em outros tecidos.

Observou o mesmo autor que a adrenalectomia prévia fazia com que o nível histamínico pulmonar não se alterasse, quando o animal vagotomizado era submetido a exercício, sugerindo uma interrelação entre a liberação de catecolaminas, depleção pulmonar de histamina e edema pulmonar.

Esta ação sinérgica de substâncias humorais com catecolaminas no edema pulmonar já havia sido caracterizada por DI MATTEI (1962). A partir da observação de que o nível de "cininas" ativas no sangue, fígado e exudato traqueobronquial de animais com edema pulmonar agudo encontrava-se aumentado, o autor efetuou vários trabalhos experimentais. Efetuando a infusão de bradicinina não se observa nenhum efeito edematogênico pulmonar, mesmo em altas doses. No entanto, quando o animal recebia uma dose prévia de epinefrina que por si mesma não causava efeitos pulmonares, sendo a bradicinina injetada em seguida, o animal desenvolvia edema pulmonar agudo e fatal em poucos minutos.

SHOEMAKER (1985) ressalta ainda o envolvimento de metabólitos do ácido araquidônico no edema pulmonar considerando as alterações provocadas na permeabilidade microvascular. Ressalta que os metabólitos do ácido araquidônico produzidos ou liberados no pulmão interferem significativamente no tônus vascular e bronquiolar pulmonares. Destaca o fato de que a anóxia produz a liberação de fosfolipídeos a partir das membranas celulares. Fosfolipases específicas liberam ácido araquidônico a partir destes fosfolipídeos. O araquidonato

livre se metaboliza através de cicloxigenases em prostaglandinas e tromboxanos, e através de lipoxigenases em leucotrienos. Estes metabólitos do ácido araquidônico podem produzir efeitos pulmonares muito significativos. As prostaglandinas PGE_2 e PGF_2 são vasoconstritores pulmonares (OGLETREE, 1980). A prostaciclina (PGI_2) é a substância vasodilatadora pulmonar mais potente já identificada (OGLETREE, 1979). A substância reativa lenta da anafilaxia (SRL-A), um leucotrieno, tem ação broncoconstritora (SHOEMAKER, 1985).

Desta maneira sem dúvida a ação dos metabólitos do ácido araquidônico terão um papel progressivamente evidenciado no esclarecimento da fisiopatologia do edema pulmonar, em suas diversas formas. Acrescentando no futuro informações valiosas na definição dos processos envolvidos na complexa fisiopatologia do Edema Pulmonar Neurogênico.

1.4. EFEITOS FISIOLÓGICOS DA OXIGENAÇÃO HIPERBÁRICA

1.4.1. Efeitos fisiológicos gerais.

A oxigenação hiperbárica consiste em manter o indivíduo respirando 100% de oxigênio no interior de uma câmara hiperbárica, em pressão superior ao ambiente.

O aumento da fração de oxigênio dissolvida fisicamente no plasma é considerável nestas condições. Em pressão ambiente um animal teria 0,32 vol.% de oxigênio dissolvidos no plasma, enquanto que respirando oxigênio a 100% em

uma pressão de 3 atmosferas absolutas (3 ATA) apresentaria 6,8 vol.% (DAVIS e HUNT, 1977). Este valor corresponde aproximadamente a extração tecidual média basal. Portanto, um animal poderia ser mantido apenas com a fração de oxigênio dissolvida fisicamente no plasma, mesmo na ausência de hemoglobina (BOEREMA, 1961).

A hiperóxia hiperbárica provoca uma série de alterações fisiológicas características no organismo hígido. Em situações patológicas pode ser utilizada para compensar os efeitos deletérios de uma hipóxia existente.

Os efeitos fisiológicos básicos produzidos nestas condições compreendem: a vasoconstrição sistêmica generalizada com deslocamento de volume para os vasos de capacidade. Com a conseqüente diminuição do retorno venoso e considerando que a hiperóxia também produz certo grau de bradicardia, temos uma diminuição do débito cardíaco. Mantendo entretanto uma oferta de oxigênio acima do normal devido ao aumento notável da pO_2 arterial. A 2 ATA a pO_2 arterial atinge 1238 mmHg (DAVIS, 1977 - BURAKOVSKY, 1981).

Desta maneira embora a resistência periférica total aumente, o débito cardíaco diminui quase que proporcionalmente. O que mantém a pressão arterial sistêmica constante e dentro de parâmetros normais, sendo observado uma ligeira elevação em períodos de saturação acima de 1 hora a 3 ATA.

O fluxo sanguíneo diminui proporcionalmente ao consumo de oxigênio de cada tecido. A 2 ATA há uma redução de 20 a 25% do fluxo cerebral e 33% do fluxo sanguíneo renal,

isto para exemplificar órgãos de máximo aporte sanguíneo. Para tecidos de menor fluxo sanguíneo as alterações são bem menores, embora permaneça o efeito vasoconstritor, exceto para a circulação pulmonar que será analisada adiante. Este efeito é explicado primordialmente pelo controle vasomotor intrínseco ou teoria de auto-regulação, e apenas secundariamente pelos mecanismos centrais via sistema simpático e liberação de catecolaminas vasoconstritoras (BURAKOVSKY, 1981).

Os pulmões apresentam uma vasodilatação generalizada. Isto se traduz em uma diminuição da pressão na artéria pulmonar, proporcional ao grau de oxigenação do órgão. A 3 ATA observa-se uma diminuição de cerca de 30% da pressão da artéria pulmonar após 15 minutos de saturação.

Apesar da maior densidade do gás respirado, portanto com certo aumento do trabalho respiratório, o gradiente alvéolo-capilar de oxigênio mantêm-se em valores normais. Através do aumento da capacidade de difusão dos pulmões, redução do gradiente artério-venoso e pelo aumento do conteúdo de oxigênio no sangue (BURAKOVSKY, 1981). Com a diminuição correspondente do volume circulante pulmonar, apesar da vasodilatação pulmonar significativa. Em suma, quanto as alterações fisiológicas pulmonares em indivíduos normais - expostos a hiperóxia hiperbárica - ficam caracterizados os seguintes fatores:

1. Diminuição da pressão arterial pulmonar;
2. Aumento da capacidade de difusão pulmonar do oxigênio;
3. Melhora da relação ventilação/perfusão pulmonar;

4. Provável diminuição do volume sanguíneo pulmonar efetivo.

O uso da oxigenação sob pressão está associado com a ocorrência de efeitos tóxicos (vide 1.4.1.). Entretanto, não há dúvida que o uso apropriado da hiperóxia hiperbárica é uma das terapêuticas mais seguras na prática clínica geral (MYERS, 1986).

Os efeitos tóxicos do oxigênio já foram evidenciados pelo seu descobridor PRIESTLEY (1775). Para o oxigênio respirado sob pressão temos a descrição neurológica de intoxicação através dos trabalhos pioneiros de PAUL BERT. O comprometimento pulmonar foi caracterizado por LORRAIN SMITH (apud GOODMAN, 1980).

Os efeitos sobre o sistema nervoso central são observados em pressões superiores a 2,0 ATA na forma de uma irritabilidade progressiva, que provoca alterações sensomotoras que podem culminar em convulsões tônico-clônicas similares a crise epilética. A diminuição da pressão parcial de oxigênio ocasiona a imediata remissão destes sinais e sintomas sem quaisquer sequelas (DAVIS, 1977) - (BURAKOVSKY, 1981).

Quanto aos efeitos pulmonares, evidencia-se a ocorrência de efeitos significativos a partir de 0,5 ATA, geralmente após longos períodos de exposição. Os efeitos iniciais compreendem sintomas de irritação traqueobronquial - tosse e dispnéia - com comprometimento pulmonar progressivo na medida em que aumenta o tempo de exposição. Este comprometimento evidencia-se por lesões do endotélio capilar

pulmonar seguido de extravasamento de proteínas e edema intersticial crescente. A consequente diminuição da função pulmonar nestas condições provocará uma insuficiência respiratória que pode culminar, em exposições extremas, com um quadro grave de Síndrome de Angústia Respiratória do Adulto.

No entanto, quando a exposição se dá dentro dos limites de segurança estipulados - para os vários protocolos de tratamento existentes - mesmo que ocorra certo comprometimento da função pulmonar, estas alterações são facilmente reversíveis (MYERS, 1986).

Há múltiplos e extensivos trabalhos sobre o assunto e foge ao escopo da presente dissertação detalhar estes aspectos.

Convém ressaltar que embora a intoxicação pelo oxigênio possa ser uma grave consequência da oxigenação hiperbárica excessiva, normalmente a mesma pode ser evitada considerados os limites terapêuticos apropriados. Sem sacrifício dos efeitos benéficos potenciais deste tratamento.

1.4.2. Efeitos fisiológicos em distúrbios do S.N.C.

A utilização da hiperóxia hiperbárica em traumatismos cranianos, edema cerebral e hipertensão intracraniana mostrou-se efetiva em uma série de preparações experimentais (DAVIS, 1977).

MOODY (1970) através de balões colocados no espaço extradural de cães, simulando um hematoma ou processo

expansivo, obtêm uma mortalidade de 95%. Além do grupo controle respirando ar ambiente, os autores consideraram dois grupos com ventilação assistida com 100% de oxigênio. Um grupo em pressão atmosférica (1 ATA) e um grupo em 2 ATA . A ventilação mecânica assistida assegurou uma redução de mortalidade, entretanto com alta morbidade em termos de sequelas neurológicas, para o grupo ventilado com oxigênio a 1 ATA. Uma redução considerável da morbidade ocorreu no grupo que permaneceu com 100% de oxigênio a 2 ATA por 4 horas. Concluem os autores que a oxigenação hiperbárica produz uma melhor oxigenação durante a síndrome de baixo débito cardíaco cerebral que segue-se a trauma craniano considerado.

Em uma revisão posterior sobre o tema PEIRCE e JACOBSON (apud DAVIS, 1977) assinalam que os mecanismos envolvidos no potencial terapêutico do oxigênio hiperbárico - nos diversos distúrbios do S.N.C., que provocam edema cerebral e hipertensão intracraniana, estão bem estabelecidos - e fundamentados em estudos clínicos e experimentais.

Assim, a hipertensão intracraniana per se indicaria formalmente a oxigenação hiperbárica a nível de investigação clínica (MYERS, 1986).

Resta elucidar de que maneira atua esta terapêutica, em vigência de comprometimento pulmonar concomitante, na fisiopatologia do E.P.N.

1.4.3. Efeitos fisiológicos da oxigenação hiperbárica no E.P.N. produzido por vagotomia em ratos.

A única referência disponível sobre o uso da oxigenação hiperbárica no edema pulmonar neurogênico produzido por vagotomia em ratos é um trabalho soviético de KURYGIN - et alli (1981). Estes autores efetuaram um trabalho extenso em 460 ratos. Estudaram as alterações de água e sangue total nos pulmões e a permeabilidade da membrana alvéolo capilar em diferentes estágios do tratamento com oxigenação hiperbárica em animais traqueostomizados e vago-traqueostomizados. A partir de um esquema padrão de tratamento (40 minutos a 3 ATA) concluem os autores que a oxigenação hiperbárica não inibe nem acelera a formação do edema pulmonar produzido por vagotomia, nas condições descritas. Afir_umam que apenas exposições muito prolongadas poderiam ser benéficas, ressaltando que estas exposições sã_o seriam viáveis com o uso concomitante de drogas antioxidantes que prevenissem efeitos deletérios pulmonares provocados pelo oxigênio.

1.5. PROPOSIÇÃO

Em uma etapa preliminar estudamos um modelo de hipertensão intracraniana em cães para obtenção dos efeitos pulmonares.

Dois balões eram colocados no crânio, no espaço

peridural, a nível parietal. Enquanto um balão era preenchido com salina progressivamente, o contralateral preenchido com pequeno volume de líquido se prestava ao registro da pressão intracraniana através de um transdutor acoplado.

Após um determinado nível de pressão intracraniana observava-se o reflexo de Cushing típico: elevação da pressão arterial sistêmica e bradicardia. Esta situação era mantida por 20-30 minutos com uma pressão intracraniana nunca inferior a 200 mmHg. Em seguida era feita autópsia para inspeção macroscópica dos pulmões e vias aéreas.

Em um grupo de oito animais obtivemos evidências de edema pulmonar hemorrágico em apenas um. O edema era focal, pela aparência de lobo inferior direito que apresentava aspecto hemorrágico típico ("hepático") em cujo brônquio fonte havia exsudato hemorrágico aerado.

Confirmando dados da literatura, de que o cão apresenta uma resistência ao desenvolvimento do E.P.N. através da hipertensão intracraniana. Sendo que apenas 20% dos sujeitos submetidos a esta condição apresentam sinais de comprometimento pulmonar (DUCKER, 1967).

Desta forma concluimos que o uso deste animal é impróprio como modelo de E.P.N.; a não ser que se disponha de recursos para uma amostragem de grandes proporções. O uso de roedores (rato, coelho e cobaias) ou de gatos, se mostra mais adequado para tal fim, como foi ressaltado anteriormente.

A utilização do modelo de vagotomia cervical em

ratos para produzir a patologia, se apresentou como o mais adequado devido a vários fatores. Embora não esteja tão próximo de uma correlação clínica como o modelo de hipertensão intracraniana, o modelo da vagotomia permite um estudo mais apropriado dos efeitos pulmonares propriamente ditos. Uma vez que desencadeado o processo através da secção vagal não se pode suprimir o fator causal através do tratamento. Apenas pode-se interferir com seus efeitos e estudá-los.

A ocorrência de E.P.N. é mais homogênea atingindo a mortalidade de 100% em ratos vagotomizados (MACIEL, 1970) (BLANCO, 1985).

A técnica é simples e uniforme, estando portanto pouco propícia a artefatos por problemas técnicos na cirurgia de cada animal.

A experiência e dados disponíveis acumulados sobre este modelo, permitindo uma gama mais ampla de informações, é também um fator de relevância à consideração (MACIEL, 1970) (BLANCO, 1985).

Pelos motivos apresentados propomo-nos a investigar o efeito da hiperóxia hiperbárica sobre pulmões de ratos vagotomizados, estudando este aspecto do Edema Pulmonar Neurogênico.

Caracterizando o efeito da hiperóxia hiperbárica no desenvolvimento da patologia, o estudo compreenderá três etapas:

- a) Determinação de esquema ideal de permanência - em hiperóxia hiperbárica, tendo como parâmetro a taxa de mortalidade em relação a controles;

- b) Amostragem significativa sobre a evolução da taxa de mortalidade no decorrer do tempo, cor relacionando animais expostos a hiper \bar{o} xia hiperb \bar{a} rica e controles em ar ambiente;
- c) Caso houver significativa altera \bar{c} o no per \bar{i} odo de sobreviv \bar{e} ncia de tratados e controles - seguir-se- \bar{a} um estudo mais acurado das caracter \bar{i} sticas pulmonares.

Este estudo considerar \bar{a} avalia \bar{c} o gravim \bar{e} trica - pulmonar e gaseometrias arteriais.

Secundariamente o modelo se prestar \bar{a} ao estudo - complementar da utiliza \bar{c} o da oxigena \bar{c} o hiperb \bar{a} rica em insufici \bar{e} ncias respirat \bar{o} rias graves, aspecto sem d \bar{u} vida pouco estabelecido.

II - MATERIAL E MÉTODOS

2.1. ANIMAIS UTILIZADOS E PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

Em todos os procedimentos foram utilizados ratos Wistar (Rattus norvegicus) albinos, machos, não isogênicos, com peso médio de 200 gramas, procedentes do Biotério Central da Unicamp. O número de animais e os grupos experimentais são descritos adiante (2.5.).

Os animais após anestesia inalatória com éter foram colocados em suporte cirúrgico (goteira) apropriado, em decúbito dorsal. Em seguida, uma vez efetuada a rapagem na região cervical, foi procedida uma incisão cervical mediana ao nível do terço médio do pescoço.

Após exploração por planos, reparava-se o feixe vâsculo-nervoso carotídeo com fio de algodão-00 apresentando desta forma o nervo vago que era isolado cuidadosamente, observando-se que nenhum fascículo se delaminasse. Em seguida era procedida a secção do nervo. Idêntico procedimento repetia-se contralateralmente. Qualquer animal que apresentasse hemorragia ou alterações respiratórias significativas durante a cirurgia, era excluído.

Finalmente, efetuava-se a sutura da incisão com algodão-00 através de pontos contínuos ancorados.

Após uma hora de recuperação anestésica se o animal apresentasse condições aceitáveis era incluído nos grupos tratado (vagotomizados que receberiam oxigenação hiperbárica) e controle (vagotomizados que permaneceriam em condições ambientes).

Tanto no grupo controle quanto no tratado foram introduzidos animais com cirurgia simulada, i.e. não-vagotomizados. Denominando-se estes grupos respectivamente, de normal e normal tratado.

2.2. EQUIPAMENTO UTILIZADO PARA OXIGENAÇÃO HIPERBÁRICA - CÂMARA HIPERBÁRICA EXPERIMENTAL - C.H.E. - UNICAMP I.

A partir do projeto anteriormente desenvolvido (IAZZETTI, 1984) no Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental - FCM e Centro de Tecnologia da Unicamp, montamos e instalamos uma câmara hiperbárica experimental.

Esta câmara é constituída de um vaso de pressão cilíndrico horizontal (diâmetro = 40 cm/ comprimento = 80 cm) com um volume de 104,8 ℓ e sistema de tubulações e válvulas que permitem que a câmara seja pressurizada diretamente com oxigênio em pressões e velocidades controladas (FIGURAS 1 e 2).

Os animais são expostos diretamente à atmosfera de oxigênio pressurizado através de gaiolas especiais acopladas a câmara (FIGURA 3).

Um fluxo constante de oxigênio, mantida a pressão de trabalho, e uma bandeja de cal sodada interna garantem que não haja acúmulo de dióxido de carbono expirado pelos animais durante a exposição.

Um sistema de cinco visores permite a observação direta dos animais durante o experimento.

O equipamento é controlado através de um manômetro de precisão, para funcionamento até 5 Kgf/cm² com precisão de 0,05 Kgf/cm². A terminologia de pressão utiliza a medida ATA (atmosferas absolutas). Assim, ao nível do mar (760 mmHg) teríamos 1 ATA. Para cada acréscimo de 1,033 Kgf/cm² no manômetro teremos mais 1 ATA adicional.

Para efeito prático, embora a pressão ambiente-média no local não seja 760 mmHg, adotamos a pressão ambiente como 1 ATA.

2.3. DETERMINAÇÃO DE ESQUEMA OTIMIZADO DE TRATAMENTO - PADRONIZAÇÃO DO MÉTODO DE OXIGENAÇÃO HIPERBÁRICA.

Foram efetuadas três séries de experimentos pilotos, utilizando grupos menores de animais para determinar o esquema mais apropriado de exposição a hiperóxia hiperbárica.

Foram utilizados um total de 78 animais nos três

esquemas de tratamento: E1 (13 animais), E2 (17 animais) e E3 (48 animais).

A partir de três esquemas propostos de tratamento, observou-se a taxa de mortalidade dos animais em um período de 160 horas pós-vagotomia. Os esquemas encontram-se sumarizados na TABELA I.

No primeiro esquema de tratamento (E-1) o grupo tratado permaneceu 1 hora a 2 ATA, foi efetuado um intervalo de 3 horas em ar ambiente, sendo em seguida mantidos em 2 ATA por mais 1 hora. Não houve a partir de então qualquer intervenção, observando-se os animais tratados (vagotomizados expostos a hiperóxia hiperbárica) e controles (vagotomizados em ar ambiente) até 160 horas de pós-operatório.

No segundo esquema de tratamento (E-2) foi adotado um período de 90 minutos a 2 ATA, um intervalo de 2 horas em pressão ambiente em oxigênio a 100% seguindo-se nova exposição de 90 minutos a 2 ATA.

No terceiro esquema de tratamento (E-3) os animais foram mantidos a 1,8 ATA durante 1 hora, em seguida, procedeu-se uma descompressão lenta de 1,8 ATA para 1,4 ATA com a duração de 2 horas, sendo os animais mantidos em 1,4 ATA por 1 hora. Após este período, a descompressão para pressão ambiente também procedeu-se de maneira lenta (75 minutos). Totalizando desta forma 325 minutos de tratamento.

Estes esquemas visaram otimizar o procedimento, dentro de limites toleráveis de exposição a hiperóxia hiperbárica. (Vide Tabela 1).

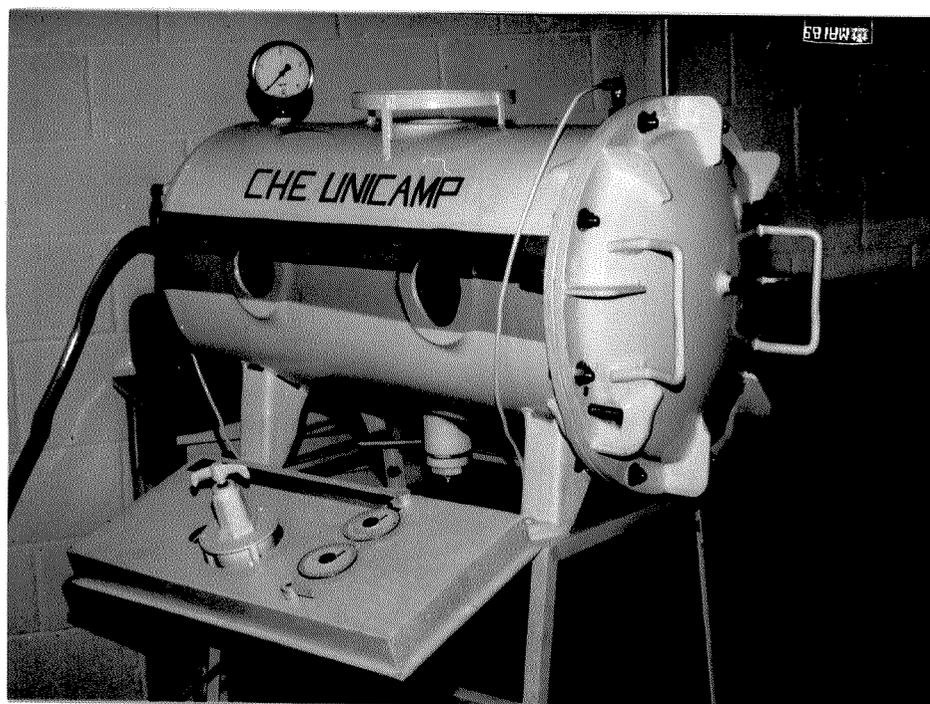


FIG. 1 - Câmara Hiperbárica Experimental - C.H.E.
UNICAMP I
Vista anterior (fechada)



FIG. 2 - Câmara Hiperbárica Experimental - C.H.E.
UNICAMP I
Vista posterior.



FIG. 3 - Câmara Hiperbárica Experimental - C.H.E.
UNICAMP I
Detalhe de introdução das gaiolas.

TABELA I - ESQUEMAS DE TRATAMENTOS EXPERIMENTAIS - EXPERIMENTOS PILOTO PARA DETERMINAÇÃO DE TAXAS DE MORTALIDADE COM TRÊS ESQUEMAS DE EXPOSIÇÃO A HIPERÓXIA HIPERBÁRICA.

ESQUEMA	E 1	E 2	E 3
Nº DE SESSÕES	2	2	1
DURAÇÃO DAS SESSÕES	60 minutos	300 minutos (*)	325 minutos
PRESSÃO	2 ATA	2 ATA	1,8 ATA
INTERVALO ENTRE SESSÕES	3 horas	2 horas	Não houve
AMBIENTE NO INTERVALO	Ar	O ₂ 100%	-
NÚMERO DE ANIMAIS	CONTROLES	7	9
	TRATADOS	6	8
			24
			24

(*) Incluindo intervalo de 60 minutos com oxigênio a 100% em pressão ambiente.

2.4. DETERMINAÇÃO DE ÍNDICES PULMONARES

Para determinação de índices pulmonares, considerando os dados obtidos anteriormente, estabeleceu-se que 24 horas após a vagotomia os animais sobreviventes seriam sacrificados para a retirada dos pulmões e aferição da massa seca e úmida dos mesmos.

Desta maneira 63 animais foram vagotomizados segundo procedimentos descritos. Uma hora após a cirurgia 33 animais foram submetidos ao tratamento padrão (E-3) e 30 animais permaneceram em pressão ambiente.

Em um grupo de 14 animais foi efetuada cirurgia simulada, sendo 7 animais também submetidos ao esquema E-3 e 7 animais permanecendo em condição ambiente.

O procedimento (E-3) esquematicamente consistiu em:

1. Compressão da pressão ambiente para 1,8 ATA - 10 min.
2. Manutenção na pressão de 1,8 ATA - 60 min.
3. Descompressão de 1,8 ATA para 1,4 ATA - 120 min.
4. Descompressão de 1,4 ATA para pressão ambiente - 75 min.

Período total de tratamento: 325 minutos.

A cada 15 minutos procedia-se a ventilação com oxigênio (50 l/min.) durante 1 minuto.

Após 24 horas de pós-operatório todos os animais sobreviventes foram sacrificados para a retirada dos pulmões, após anestesia com éter cirúrgico, exceto os animais nos quais procedeu-se a coleta de gaseometria arterial prévia, que foram anestesiados com hidrato de cloral a 10% conforme procedimento descrito adiante (Ítem 2.7).

Os animais eram então pesados para aferição da massa corporal.

Após toracotomia radical, retirando-se todo gradado costal anterior e dissecando-se a região cervical até a laringe, retirou-se em bloco todo conteúdo torácico. A seguir foram removidos o coração, gordura mediastinal, esôfago, traquéia e vasos anexos. Os pulmões eram lavados com solução fisiológica e secados em papel filtro. Sendo colocados em um cadinho de porcelana previamente pesado. A massa pulmonar total, ou seja úmida, foi imediatamente medida em balança analítica.

Os cadinhos foram colocados em estufa a 105°C - por 48 horas para aferição da massa pulmonar seca.

Com a massa corporal e massas pulmonares total e seca de cada animal, foram determinados os índices pulmonares conforme metodologia estabelecida (MACIEL, 1970; BLANCO, 1985) da seguinte forma:

I.P.U. = Índice Pulmonar Úmido = $\frac{\text{Massa Pulmonar Total}}{\text{Massa corporal}} \times 100$

I.P.S. = Índice Pulmonar Seco = $\frac{\text{Massa Pulmonar Seca}}{\text{Massa corporal}} \times 100$.

2.5. MÉTODO DE COLETA E AVALIAÇÃO DAS GASEOMETRIAS ARTERIAIS

Para verificar possíveis alterações gaseométricas arteriais, o procedimento para sacrificar os animais sobreviventes visando auferir as massas pulmonares 24 horas após a vagotomia foi precedido pela coleta de amostras sanguíneas arteriais conforme se descreve a seguir.

Considerando-se que em experimento piloto a anestesia inalatória com éter se mostrou inapropriada, devido a dificuldades de indução e manutenção da anestesia, provavelmente atribuíveis as condições pulmonares precárias, nos animais em que se coletou amostras sanguíneas a anestesia foi de Hidrato de Cloral a 10%. Através da administração intraperitoneal, na dose de 0,3 ml por 100 g de massa corporal.

A seguir, após laparotomia abdominal mediana, afastadas as alças intestinais, através de cuidadosa dissecação paralela a veia cava inferior, isolou-se a aorta abdominal pouco acima da bifurcação das artérias ilíacas.

Com um cateter especial, constituído de um tubo de polietileno e agulha de insulina a aorta foi puncionada - até que o cateter fosse totalmente preenchido com sangue arterial.

O mesmo era previamente heparinizado e logo após a coleta um fragmento metálico era colocado no interior do cateter. Sendo as duas extremidades vedadas com tampões plásticos, o fragmento era movimentado através de um imã para homogeneização. A seguir a microamostra era imediatamente

processada em um medidor de gasometria arterial computadorizado.

Foram considerados apenas as gaseometrias arteriais confiáveis, qual seja, o animal deveria estar mantendo frequência respiratória e cardíaca adequada e estável. Se porventura ocorresse formação de bolhas ou coágulos a amostra era rejeitada.

2.6. CRITÉRIOS ESTATÍSTICOS UTILIZADOS

Os testes de comparação entre as médias foram efetuados pelo método de Welch para a estatística de comparação e definição dos graus de liberdade.

Sendo n_1 , S_1^2 e n_2 , S_2^2 respectivamente o tamanho das amostras e variâncias das amostras que deverão ser comparadas temos:

$$S_D^2 = \frac{S_1^2}{n_1} + \frac{S_2^2}{n_2}$$

$$C = S_1^2 / n_1 S_D^2$$

$$K = \frac{C^2}{n_1 - 1} + \frac{(1 - C)^2}{n_2 - 1} - 1$$

Sendo K equivalente aos graus de liberdade aproximados.

Consultando-se as tabelas - t, se o valor não for inteiro efetua-se a interpolação linear do mesmo.

A estatística de comparação entre as médias utilizadas, sendo \bar{X}_1 e \bar{X}_2 as médias a serem comparadas, foi efetuada pelo mesmo método de Welch: $t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{S_D}$.

O nível de significância de t , para K graus de liberdade, ficou estabelecido em $\alpha = 0,05$.

III - RESULTADOS

3.1. PERÍODOS DE SOBREVIVÊNCIA

Para os esquemas experimentais de manutenção em oxigenação hiperbárica descritos em 2.3., apresentamos os resultados em termos de taxa de mortalidade acumulada / período pós-vagotomia para os esquemas piloto E1, E2 e E3, respectivamente nas Tabelas 2,3, e 4. Os mesmos dados encontram-se em apresentação gráfica nas Figuras 4, 5 e 6.

A partir dos resultados observados para os três esquemas, estabeleceu-se a hipótese de que as mortalidades divergiam significativamente entre os grupos tratado e controle no esquema E 3, dentro do período de 24 a 80 horas pós-vagotomia.

Para teste desta hipótese utilizou-se o teste do χ^2 (qui-quadrado), com um $\alpha = 0,05$ onde χ^2 crítico = 3,841. (BEIGUELMAN, 1977). Para este nível de significância constatou-se que a diferença era expressiva de 56 a 72 horas P.V. entre os grupos. Durante este intervalo a mortalidade acumulada foi de seis animais tratados (25% dos sobreviventes) contra 15 animais controles (62,5% dos sobreviventes), resultando um $\chi^2 = 5,4$. Revelando desta forma

que esta diferença teria menos de 5% de chance de ocorrer por acaso, Entendemos assim que houve um efeito protetor na exposição prévia a hiperóxia hiperbárica com o esquema E 3.

Sendo o esquema E 3 adotado como padrão, efetuamos o experimento principal com mais de 77 animais para estudo gravimétrico pulmonar e gaseometrias. Dividindo-os nos seguintes grupos:

Contrôle/ Vagotomizados em ar ambiente (30 animais), Tratados/ Vagotomizados expostos ao esquema E3 (33 animais), Normal/cirurgia simulada em ar ambiente (7 animais) e Normal Tratado/ cirurgia simulada expostos ao esquema E 3 (7 animais).

Os animais sobreviventes 24 horas após a vagotomia, 17 animais tratados e 15 animais contrôle, foram sacrificados para aferição de massas pulmonares e gaseometrias.

Os animais que morreram espontaneamente nas primeiras 24 horas pós-vagotomia tiveram seu período de sobrevivência assinalado. Os resultados encontram-se na Tabela 5 e são apresentados graficamente na Figura 7.

TABELA 2 - ESQUEMA DE TRATAMENTO E - 1
 EXPERIMENTO PILOTO EFETUADO CONFORME TABELA 1, COM 6 ANIMAIS
 TRATADOS (T) E 7 ANIMAIS CONTROLE (C).

T (n= 6)		C (n=7)	
h	%	h	%
3,5	16,67	2,0	12,5
3,7	33,34	4,5	25,0
5,5	50,00	6,3	50,0
9,2	66,67	6,3	62,5
89,0	83,34	14,5	62,5
134,7	100,00	38,2	75,0
		112,3	87,5
		161,4	100,0

h= horas de sobrevivência pós-vagotomia
 %= mortalidade percentual da amostra

TABELA 3 - ESQUEMA DE TRATAMENTO E - 2
 EXPERIMENTO PILOTO EFETUADO CONFORME TABELA 1, COM 8 ANI-
 MAIS TRATADOS (T) e 9 ANIMAIS CONTROLE (C).

T (n= 8)		C (n= 9)	
h	%	h	%
3,7	12,5	1,7	11,11
4,5	25,0	1,8	22,22
4,7	37,5	2,8	33,33
5,3	50,0	4,2	44,44
6,2	62,5	14,7	55,55
8,2	75,0	16,1	66,66
73,8	87,5	41,8	77,77
102,5	100,0	42,2	88,88

h= horas de sobrevivência pós-vagotomia
 %= mortalidade percentual da amostra

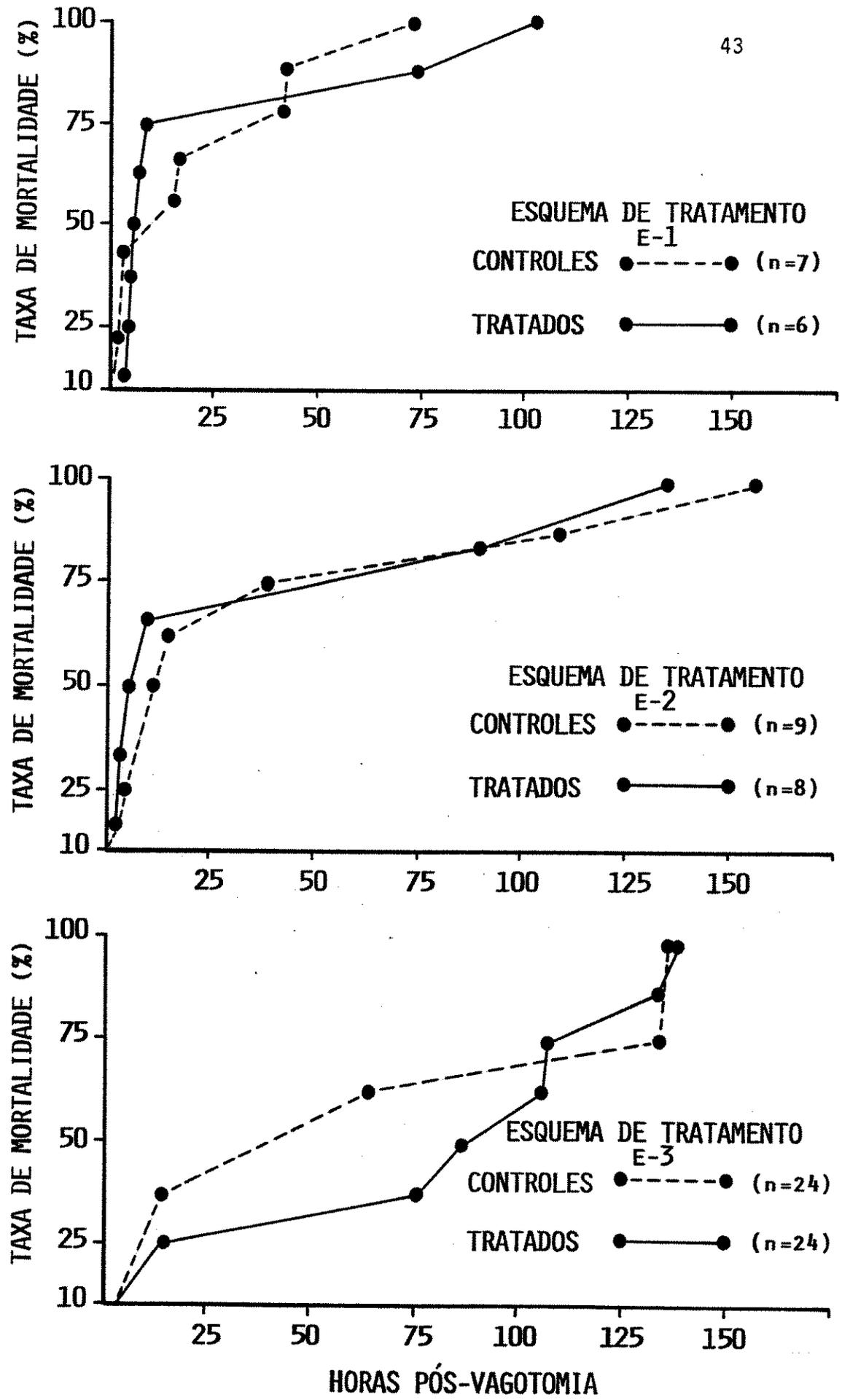
TABELA 4 - ESQUEMA DE TRATAMENTO E - 3

EXPERIMENTO PILOTO EFETUADO CONFORME TABELA 1, COM 24 ANIMAIS TRATADOS (T) e 24 ANIMAIS CONTROLE (C)

T (n= 24)		C (n= 24)	
h	%	h	%
5,5	12,5	5,2	12,5
15,0	25,0	15,0	25,0
76,8	37,5	15,3	37,5
87,0	50,0	39,2	50,0
111,2	62,5	63,7	62,5
111,8	75,0	135,0	75,0
135,6	87,5	135,2	87,5
135,7	100,0	135,8	100,0

h= horas de sobrevivência pós-vagotomia

%= mortalidade percentual da amostra



FIGS. 4, 5 e 6 - GRÁFICOS DE MORTALIDADE PERCENTUAL NO DECORRER DO TEMPO APÓS VAGOTOMIA, UTILIZANDO RESPECTIVAMENTE OS ESQUEMAS DE TRATAMENTO E1, E2 E E3.

TABELA 5 - TAXA DE MORTALIDADE NO PERÍODO PÓS-VAGOTOMIA EM GRUPOS TRATADO E CONTROLE (PERÍODO DE 24 HORAS PÓS-VAGOTOMIA) - EXPERIMENTO PRINCIPAL

TRATADOS (n= 16)			CONTROLES (n= 15)		
h.PV (*)	N.O. (**)	%	h.PV (*)	N.O. (**)	%
0,5	1	6,3	1,0	1	7,0
5,0	2	12,5	2,3	2	13,0
5,2	3	18,8	3,2	3	20,0
5,5	4	25,0	3,3	4	27,0
5,9	5	31,25	3,5	5	33,0
6,5	7	43,8	3,7	6	40,0
6,6	8	50,0	4,4	7	47,0
6,7	11	68,8	5,0	8	53,0
6,8	12	75,0	5,1	9	60,0
7,0	13	81,3	5,3	10	67,0
7,3	14	87,5	13,8	11	73,0
15,0	15	93,7	14,0	14	93,0
22,0	16	100,0	21,5	15	100,0
		(***)			(***)

(*) Horas de sobrevivência pós-vagotomia

(**) Número acumulado de óbitos (N.O.) e percentual (%)

(***) Consideram-se 100% o total de animais que morreram espontaneamente nas primeiras 24 horas pós-vagotomia.

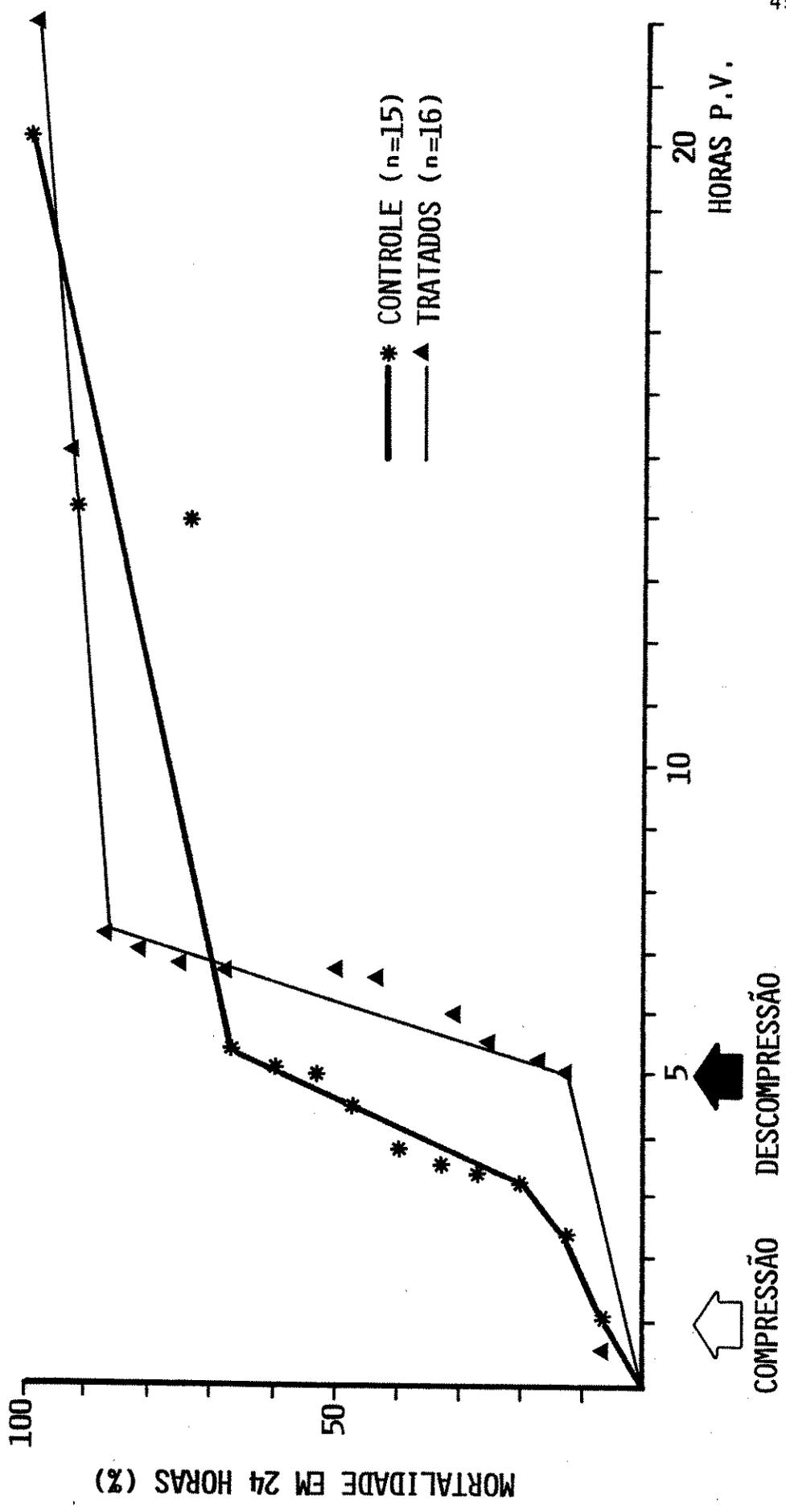


FIG. 7 - MORTALIDADE PERCENTUAL NAS 24 HORAS PÓS VAGOTOMIA, UTILIZANDO O ESQUEMA E-3 DE TRATAMENTO - EXPERIMENTO PRINCIPAL.

3.2. ÍNDICES PULMONARES

Conforme a metodologia descrita em 2.5 auferiram-se as massas e índices pulmonares para grupos normal (não vagotomizados em condição ambiente), controle (vagotomizados em condição ambiente), tratados (vagotomizados submetidos a hiperóxia hiperbárica) e normais tratados (não vagotomizados submetidos a hiperóxia hiperbárica).

Os valores obtidos encontram-se nas tabelas 6, 7, 8 e 9.

TABELA 6 - PERÍODO DE SOBREVIVÊNCIA E MASSAS PULMONARES - GRUPO CONTROLE

Nº	H.S.	M.C.	M.P.S.	M.P.U.	I.P.U.	I.P.S.
1	21,5					
2	§	250	0,3236	1,5397	0,616	0,129
3	§	270	0,4374	1,3673	0,506	0,162
4	§	220	0,2467	1,2656	0,575	0,112
5	3,7					
6	5,3					
7	3,3	290	0,3737	2,4621	0,849	0,129 (*)
8	§	305	0,6847	1,8473	0,606	0,224
9	14,0					
10	§	265	0,5697	2,5295	0,954	0,215
11	§	290	0,4263	1,2106	0,417	0,147
12	3,5	290	0,3396	2,3308	0,804	0,171 (*)
13	13,8					
14	§	290	0,4437	1,2904	0,445	0,153
15	2,3					
16	§	180	0,2774	1,1671	0,648	0,154
17	§	210	0,3394	1,2884	0,613	0,162
18	14,0					
19	§	230	0,5306	2,4828	1,079	0,230
20	§	230	0,3508	1,3988	0,609	0,153
21	§	240	0,3118	1,2814	0,534	0,130
22	14,0					
23	5,1					
24	3,2					
25	§	220	0,3393	1,3993	0,636	0,154
26	5,0					
27	§	260	0,5543	3,0388	1,169	1,213
28	4,4					
29	§	200	0,2340	1,0786	0,539	0,117
30	1,0					
\bar{X}	7,6	244	0,4046	1,6124	0,663	0,164
S(X)	6,1	36	0,1320	0,5933	0,223	0,039
n	15	15	15	15	15	15

(*) Animais que foram a óbito por edema agudo e imediatamente submetidos a necrópsia com aferição da massa pulmonar, para comparação. Não foram incluídos na média dos grupos.

Os códigos para estas tabelas são os seguintes:

Nº - Numeração de identificação do animal

H.S. - Horas de Sobrevivência após vagotomia. Quando assinado (§) o animal sobreviveu 24 h e foi sacrificado

M.C. - Massa Corporal do animal em gramas

M.P.S. - Massa Pulmonar Seca em gramas

M.P.U. - Massa Pulmonar Úmida (total) em gramas

I.P.U. - Índice Pulmonar Úmido. Determinado pela M.P.U. dividida pela M.C. vezes 100 (M.P.U./M.C. x 100)

TABELA 7 - PERÍODO DE SOBREVIVÊNCIA E MASSAS PULMONARES - GRUPO TRATADO

Nº	H.C.	M.C.	M.P.S.	M.P.U.	I.P.U.	I.P.S.
1	7,3					
2	§	205	0,2462	1,1385	0,555	0,120
3	22,0					
4	§	205	0,2095	1,0775	0,526	0,102
5	§	238	0,3193	1,5893	0,668	0,134
6	5,0					
7	0,5					
8	§	260	0,2854	1,4458	0,556	0,110
9	§	300	0,2756	1,3345	0,445	0,092
10	5,5					
11	§	280	0,2920	1,3591	0,485	0,104
12	§	240	0,3032	1,4670	0,611	0,126
13	§	290	0,2277	1,0559	0,364	0,079
14	§	250	0,2691	1,2935	0,517	0,108
15	6,8					
16	7,0					
17	§	300	0,3511	1,6223	0,541	0,117
18	§	230	0,2859	1,3470	0,586	0,124
19	15,0					
20	§	275	0,3434	1,6278	0,592	0,126
21	§	220	0,2631	1,3722	0,624	0,120
22	§	220	0,2601	1,1779	0,535	0,118
23	6,5					
24	6,6					
25	6,7					
26	6,7					
27	5,9					
28	§	215	0,2873	1,2204	0,568	0,134
29	6,5					
30	§	235	0,3197	1,6033	0,6823	0,136
31	§	250	0,4398	2,4933	0,9973	0,176
32	6,7					
33	5,2					
\bar{X}	7,4	247,8	0,2929	1,4250	0,580	0,119
S(X)	4,8	31,7	0,0533	0,3319	0,133	0,021
n	16	17	17	17	17	17

Os códigos para estas tabelas são os seguintes:

Nº - Numeração de identificação do animal

H.S. - Horas de Sobrevivência após vagotomia. Quando assinado (§) o animal sobreviveu 24 h e foi sacrificado

M.C. - Massa Corporal do animal em gramas

M.P.S. - Massa Pulmonar Seca em gramas

M.P.U. - Massa Pulmonar Úmida (total) em gramas

I.P.U. - Índice Pulmonar Úmido. Determinado pela M.P.U. dividida pela M.C. vezes 100 (M.P.U./M.C. x 100)

I.P.S. - Índice Pulmonar Seco. Determinado pela M.P.S. dividida pela M.C. vezes 100 (M.P.S./M.C. x 100)

TABELA 8 - MASSAS PULMONARES - GRUPO NORMAL (NÃO VAGOTOMIZADOS)

Nº	M.C.	M.P.S.	M.P.U.	I.P.U.	I.P.S.
1	300	0,2103	1,0736	0,379	0,070
2	200	0,2024	0,9818	0,446	0,092
3	270	0,2902	1,2704	0,471	0,107
4	217	0,2240	1,0776	0,497	0,103
5	250	0,2603	1,2600	0,504	0,104
6	260	0,2618	1,2308	0,476	0,101
7	237	0,1778	0,9983	0,421	0,075
\bar{X}	247,7	0,2324	1,1275	0,456	0,093
S(x)	33,5	0,0396	0,1238	0,044	0,015
n	7	7	7	7	7

TABELA 9 - MASSAS PULMONARES - GRUPO NORMAL TRATADO (NÃO VAGOTOMIZADOS SUBMETIDOS A HIPERÓXIA HIPERBÁRICA)

Nº	M.C.	M.P.S.	M.P.U.	I.P.U.	I.P.S.
1	265	0,3795	1,6897	0,638	0,143
2	268	0,2895	1,5144	0,565	0,108
3	275	0,2403	1,2871	0,463	0,087
4	264	0,1987	1,0387	0,393	0,075
5	287	0,2482	1,2282	0,428	0,086
6	251	0,1988	1,1139	0,444	0,079
7	227	0,2504	1,2110	0,533	0,110
\bar{X}	262,4	0,2579	1,2976	0,496	0,098
S(x)	19,1	0,0622	0,2288	0,087	0,024
n	7	7	7	7	7

Os códigos para estas tabelas são os seguintes:

Nº - Numeração de identificação do animal

H.S. - Horas de Sobrevivência após vagotomia. Quando assinado (§) o animal sobreviveu 24 h e foi sacrificado

M.C. - Massa Corporal do animal em gramas

M.P.S. - Massa Pulmonar Seca em gramas

M.P.U. - Massa Pulmonar Úmida (total) em gramas

I.P.U. - Índice Pulmonar Úmido. Determinado pela M.P.U. dividida pela M.C. vezes 100 ($M.P.U./M.C. \times 100$)

I.P.S. - Índice Pulmonar Seco. Determinado pela M.P.S. dividida pela M.C. vezes 100 ($M.P.S./M.C. \times 100$)

3.3. EXAME MACROSCÓPICO

A observação macroscópica dos pulmões dos animais vagotomizados que morreram espontaneamente após o procedimento mostravam alterações significativas. O órgão apresentava-se com volume aumentado, em relação ao volume pulmonar de animais normais de mesmo peso, com aspecto hemorrágico em toda superfície (vermelho escuro) conforme Fig. 8. Nas vias aéreas, traquéia e brônquios principais, notava-se comumente a presença de exsudato róseo aerado (espuma).

Quanto a observação microscópica, estudos precedentes já haviam se detido neste aspecto, demonstrando alterações histológicas características do processo (BLANCO, 1985). Verificou o autor que as evidências de comprometimento histológico do pulmão em animais vagotomizados (rato) varia desde a atelectasia de determinadas áreas, congestão vascular, espessamento septal e hemorragia intra-alveolar configurando edema hemorrágico discreto até o total desarranjo morfológico da configuração alveolar com evidente redução de sua luz, presença de edema intersticial e mesmo material fibrinar na luz de alguns alvéolos. Evidenciando-se desta forma graus variáveis de edema pulmonar hemorrágico, com acúmulo evidente de líquido, proteína e células no espaço extravascular.

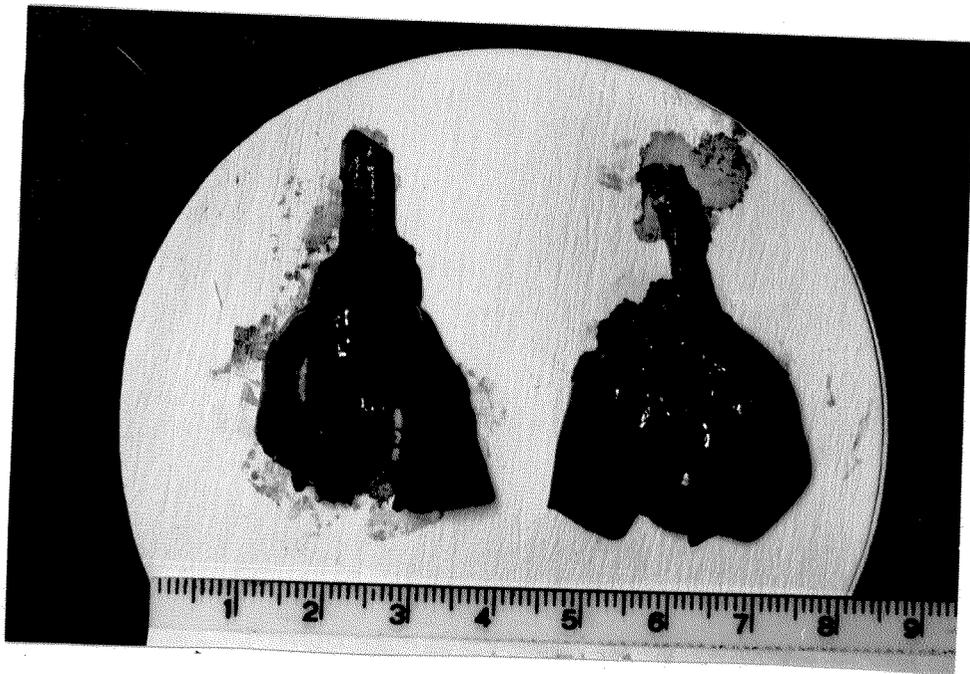


FIG. 8 - Aspecto macroscópico de pulmões normais (E) e de animais com E.P.N. produzido por vago tomia (D) que morreram espontaneamente 4 horas P.V.

3.4. GASEOMETRIAS ARTERIAIS

Segundo as condições descritas anteriormente ,
treze amostras foram consideradas adequadas.

Os resultados das gaseometrias arteriais para os
grupos controle, tratado e normal estão assinalados nas Ta
belas 10, 11 e 12 respectivamente.

TABELA 10 - GASEOMETRIAS ARTERIAIS - GRUPO CONTROLE

Nº	Ht	pH	pO ₂	pCO ₂	B.E.	HCO ₃	CO ₂ T
1	43	7,334	82,7	29,0	-7,0	16,0	17,1 (Nº 10)
2	52	7,299	86,6	40,8	-4,4	20,7	22,1 (Nº 14)
3	42	7,338	105,7	38,9	-2,8	21,6	23,2 (Nº 16)
\bar{X}	45,7	7,324	91,7	36,2	-4,7	19,4	20,8
S(X)	5,5	0,021	12,3	6,3	2,12	3,0	3,3

TABELA 11 - GASEOMETRIAS ARTERIAIS - GRUPO TRATADO

Nº	Ht	pH	pO ₂	pCO ₂	B.E.	HCO ₃	CO ₂ T
1	45	7,418	90,5	29,7	-2,0	19,9	20,8 (Nº 01)
2	47	7,210	69,3	47,7	-7,5	19,6	21,3 (Nº 11)
3	49	7,342	97,7	37,1	-3,1	20,8	22,1 (Nº 13)
4	50	7,302	89,7	39,8	-4,5	20,3	21,8 (Nº 14)
5	52	7,389	75,7	31,5	-2,7	19,7	21,0 (Nº 20)
6	46	7,348	106,2	33,7	-4,4	19,2	20,5 (Nº 21)
7	49	7,343	147,9	25,7	-8,6	14,5	15,5 (Nº 22)
\bar{X}	48,3	7,336	96,7	35,0	-4,7	19,1	20,5
S(X)	2,4	0,067	25,8	7,3	2,5	2,1	2,3

TABELA 12 - GASEOMETRIAS ARTERIAIS - GRUPO NORMAL (NÃO VAGOTOMIZADOS)

Nº	Ht	pH	pO ₂	pCO ₂	B.E.	HCO ₃	CO ₂ T
1	45	7,329	110,7	25,4	-9,0	13,8	14,6
2	42	7,308	104,2	40,3	-4,1	20,8	22,2
3	38	7,308	116,5	29,6	-8,6	15,3	16,5
\bar{X}	41,7	7,315	110,5	31,8	-7,2	16,6	17,8
S(X)	3,5	0,012	6,2	7,6	2,7	3,7	4,0

Ht - Valor do hematócrito

pO₂ - Pressão parcial de oxigênio

pCO₂ - Pressão parcial de dióxido de carbono

B.E. - "Base-excess", reserva alcalina

HCO₃ - Concentração total de bicarbonato

CO₂T - Quantidade total de dióxido de carbono

IV - D I S C U S S Ã O

4.1. MÉTODO

Coube aquilatar com o atual trabalho de que for ma atuaria a hiperóxia hiperbárica no desenvolvimento deste modelo de edema pulmonar hemorrágico neurogênico. Atra vês de estudos de mortalidade, gravimétrico e gaseometrias arteriais.

A avaliação gravimétrica pulmonar através do mē todo descrito apresentou-se muito útil, tendo a maior rele vância pela sua simplicidade e relativa precisão em rela ção a outros métodos, estando menos sujeita a interferên cia de artefatos (BLANCO, 1985).

A crítica que se faria ao método adotado é em relação a avaliação da massa seca dos pulmões. Considerando que a única possibilidade de um aumento significativo da massa pulmonar seca em relação a pulmões normais seja o aumento do conteúdo celular e protéico do tecido, esta circunstância só pode ocorrer fisiologicamente em casos de congestão vascular e de edema intersticial ou intralveolar. A rigor, para que o aumento do Índice Pulmonar Seco pudes se refletir o grau de congestão ou edema existentes, seria

necessária a medida do conteúdo protéico intra e extravascular separadamente.

Entretanto, trabalhos anteriores demonstram que há uma boa correlação entre o Índice Pulmonar Seco e o grau de edema pulmonar verificado histologicamente (MACIEL, 1970).

Esta situação é confirmada pelos trabalhos experimentais de STAUB (1974) que, verificando um aumento da massa seca pulmonar em pacientes com edema, atribui esta alteração ao conteúdo protéico do fluido do edema.

Os pulmões foram pesados isoladamente, i.e., foram seccionados de seus vasos hilares e lavados em soro fisiológico. De maneira que o volume sanguíneo que permanece na peça pôde ser considerado residual.

As avaliações gaseométricas apenas prestaram-se a complementar a avaliação gravimétrica, servindo como controle adicional do experimento.

4.2. AVALIAÇÃO DOS TEMPOS DE SOBREVIVENCIA

Na etapa prévia de avaliação de esquemas de tratamento (3.1) verificou-se que apenas para o esquema E-3 - (2.5) havia uma evolução distinta da taxa de mortalidade entre controles e tratados.

Observou-se que até 15 horas P.V. (pós-vagotomia) não havia diferença significativa entre os grupos. Entretanto,

75 horas P.V. , enquanto a taxa de mortalidade era de 65% para os controles, para os tratados verificava-se uma taxa de 35%. Atingindo a mortalidade valores de 70% para ambos os grupos com 105 horas P.V., período no qual as taxas e quipararam-se novamente.

Considerou-se que embora o processo não fosse - sustado, já que com 105 horas P.V. as taxas eram iguais e com 130 horas não haviam mais sobreviventes nos dois grupos, houve uma evolução mais lenta da patologia no grupo - tratado entre 15 a 75 horas P.V. Sendo significativa a diferença de 56 a 72 horas P.V. conforme descrito em 3.1.

Desta forma o esquema E-3 foi adotado como padrão e na segunda etapa, sacrificamos os animais 24 horas P.V. para verificarmos no que diferiam as características pulmonares.

Nesta segunda etapa do trabalho verificamos que 50% dos controles morreram antes de 24 horas P.V. com um período médio de sobrevivência de $7,6 \pm 6,1$ horas ($\bar{X} \pm S(X)$). Os animais tratados apresentaram uma mortalidade de 48,5% antes de 24 horas P.V. com um período médio de sobrevivência de $7,4 \pm 4,8$ horas.

Podemos inferir que para 50% dos animais não houve diferença significativa entre os dois grupos até 24 horas P.V.. No entanto, os 50% sobreviventes de cada grupo teriam uma evolução diversa de 56 a 72 horas P.V., intervalo no qual verificou-se uma diferença significativa de mortalidade entre os grupos nos experimentos precedentes.

Entendendo-se uma resistência variável dos animais ao desenvolvimento do E.P.N. por vagotomia e classificando-se animais que morrem antes de 24 horas P.V. como "sensíveis" e os que sobrevivem além deste período como "resistentes", poderíamos concluir a interpretação da seguinte maneira:

- Para os animais "sensíveis" (cerca de 50% das amostras) e a exposição a hiperóxia hiperbárica, no esquema adotado, não provocou alterações significativas em relação a controles em termos de mortalidade até 24 horas P.V.

- Para os animais "resistentes" verificou-se uma taxa de mortalidade significativa menor no período de 56 a 72 horas P.V., em animais previamente expostos a hiperóxia hiperbárica em relação aos controles em ar ambiente.

É relevante citar a observação que até o início da descompressão (5,2 horas P.V.) dos animais expostos a hiperóxia hiperbárica a taxa de mortalidade era de 18,8%, enquanto que os controles em ar ambiente apresentavam 60,0% de mortalidade. Estas percentagens referem-se ao total de animais em cada grupo que morreram no período de 24 horas P.V. (Vide Tabela 5 e Figura 7). Durante a descompressão e no período imediatamente após a mesma em pressão ambiente - (de 5,2 a 7,0 horas P.V.) a mortalidade dos animais tratados atingiu 81,3%, enquanto que para os controles no mesmo período era de 67%.

Desta forma pode-se também afirmar que:

- A hiperóxia hiperbárica oferece proteção aos

animais "sensíveis" ao efeito edematogênico da vagotomia , enquanto os mesmos estiverem sob esta condição especial . Uma vez que a pressão de oxigênio diminua e retorne a valores normais ambientais ocorre uma mortalidade considerável destes animais, em curto espaço de tempo.

4.3. AVALIAÇÃO DOS INDICES PULMONARES

A partir das Tabelas 6, 7, 8 e 9 apresenta-se os resultados de comparação entre as médias dos grupos na Tabela 13.

As legendas para os grupos de animais são:

- (C) - Controles vagotomizados que permaneceram em pressão ambiente (n=15).
- (T) - Vagotomizados expostos a hiper \bar{o} xia hiperb \bar{a} rica segundo esquema E.3 (n=17).
- (N) - Normais não vagotomizados com operação simulada que permaneceram em pressão ambiente (n=7).
- (NT) - Normais não vagotomizados com operação simulada que foram expostos a hiper \bar{o} xia hiperb \bar{a} rica segundo esquema E-3 (n=7).

TABELA 13 - COMPARAÇÃO ENTRE MÉDIAS DOS ÍNDICES PULMONARES DOS GRUPOS: variação percentual ($\Delta\%$) e nível de significância (N.S.)

(●) Não diferem significativamente ($p > 0,05$)

(*) Diferem significativamente ($p < 0,05$)

	ÍNDICE PULMONAR			
	UMIDO		SECO	
	$\Delta\%$	N.S.	$\Delta\%$	N.S.
C/T	14,3	(●) $p > 0,1$	37,8	(*) $p < 0,001$
C/N	45,4	(*) $p < 0,01$	76,3	(*) $p < 0,001$
T/N	27,2	(*) $p < 0,01$	27,9	(*) $p < 0,01$
NT/N	8,8	(●) $p > 0,3$	5,4	(●) $p > 0,6$

As alterações no conteúdo total de água diferiu consideravelmente dos animais vagotomizados em relação aos normais. Embora os animais tratados apresentassem um acréscimo percentual (27,2% em relação aos normais) menor que os controles (45,4%), as médias não diferem significativamente ($p > 0,05$).

Observamos, quanto ao Índice Pulmonar Seco, que tanto vagotomizados controle quanto tratados em hiperóxia hiperbárica diferem consideravelmente dos animais normais ($p < 0,001$), embora o aumento percentual médio fosse em

graus distintos para controles vagotomizados e tratados , respectivamente 76,3% e 45,4% acima da média de animais normais não vagotomizados.

Comparados estes grupos entre si, verificamos - que o Índice Pulmonar Seco era, em média, para os contro - les 37,8% maior que para os tratados, diferindo considera - velmente ($p < 0,001$).

Supomos, a partir das disposições apresentadas , que este aumento substancial na massa pulmonar seca deva-se um maior acúmulo de proteínas no espaço extravascular do pulmão, tanto a nível intersticial quanto intralveolar. En tendendo que este acúmulo de proteínas extravasculares (tan - to plasmáticas como celulares) reflete o grau de desequilí - brio coloidosmótico existente no órgão, a tendência nestes animais seria de uma evolução edematogênica mais deletéria - e mais rápida. Implicando em uma maior taxa de mortalidade nas horas subsequentes, em relação aos animais tratados. O que de fato verificou-se na primeira etapa do trabalho (4.2.).

Quanto aos possíveis efeitos pulmonares da hipe - róxia hiperbárica nos animais, que poderiam produzir altera - ções nos Índices Pulmonares per se, verificamos que animais normais expostos ao mesmo esquema de tratamento não dife - ram significativamente de animais normais mantidos em condi - ções ambiente. Tanto na massa pulmonar total (úmida) quan - to na massa seca. Demonstrando, no que se refere a estes parâmetros, que o esquema de tratamento adotado realmente - encontra-se em limites razoáveis (terapêuticos).

Os resultados aferidos encontram-se ainda esquematizados nas Figuras 9 e 10.

Caracterizou-se desta maneira a seguinte situação: 50% dos animais vagotomizados expostos a hiperóxia hiperbárica apresentaram uma taxa de mortalidade inferior ao grupo vagotomizado controle no decorrer do tempo, retardando-se a mortalidade em relação a controles, especialmente entre 56 e 72 horas P.V.

No período de 24 horas P.V. a massa pulmonar diferia entre grupos tratados e controles, especialmente pelo Índice Pulmonar Seco. Revelando menor acúmulo extravascular de proteínas nos animais tratados e, portanto maior equilíbrio coloidosmótico.

Esta situação é compatível com uma evolução mais lenta do processo edematogênico no grupo exposto a hiperóxia hiperbárica.

Sobre as possíveis causas fisiológicas que poderiam justificar esta situação apontamos para fatores pulmonares intrínsecos e extrínsecos, considerando os efeitos fisiológicos da hiperóxia hiperbárica descritos em 1.4.

Quanto aos fatores intrínsecos, relacionados a alterações diretas no próprio pulmão, ressaltamos a diminuição da pressão arterial pulmonar e a diminuição do volume sanguíneo pulmonar circulante durante a hiperoxigenação. Que atuam como fatores de proteção adicional com um menor extravasamento de fluído, em condições que a permeabilidade capilar pulmonar (Kf) estivesse aumentada.

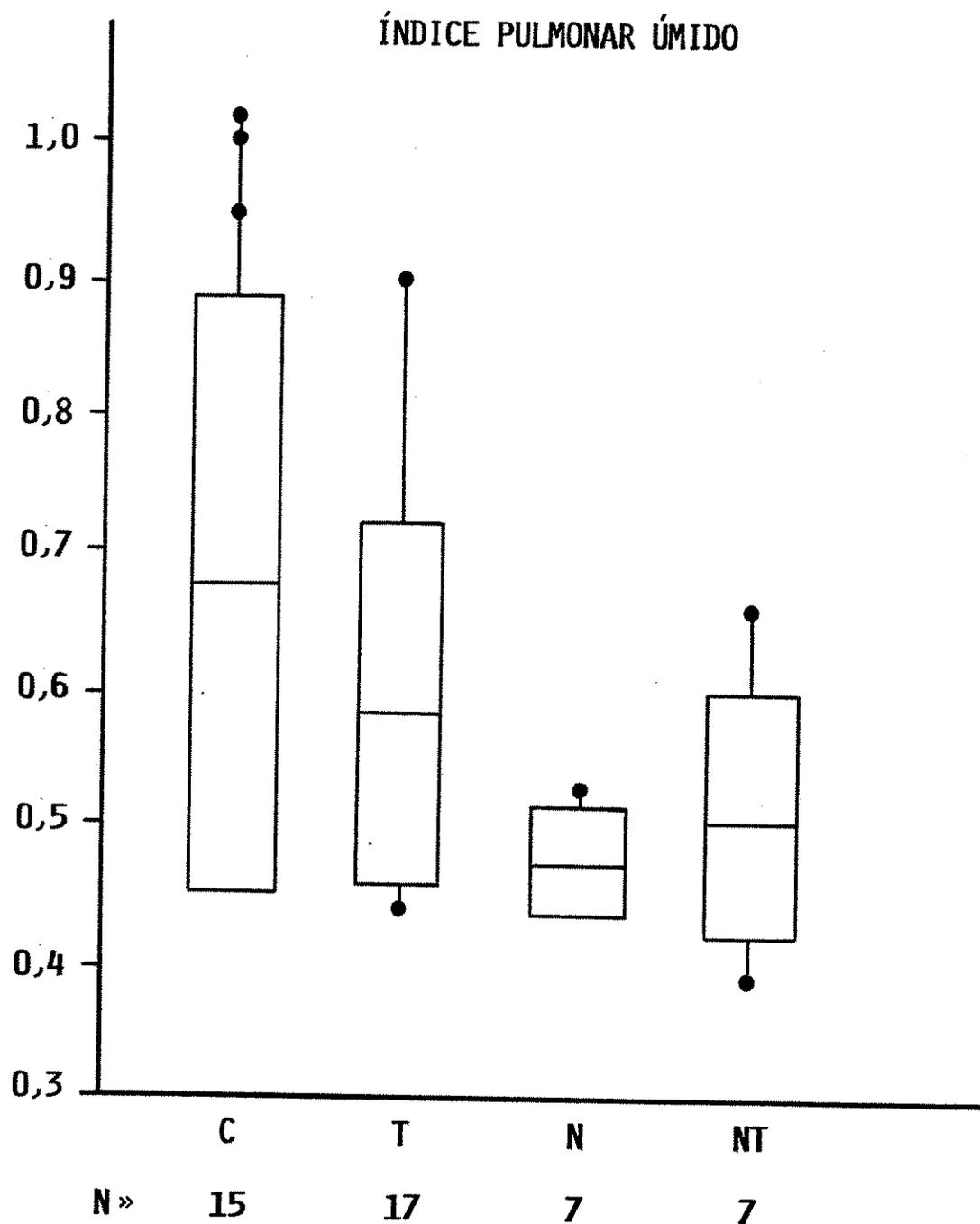


FIG. 9 - COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS DO ÍNDICE PULMONAR ÚMIDO (I.P.U.).

C= controle, T= tratados, N= Normais e NT = Normais tratados
 As barras centrais aos retângulos constituem a média observada para cada grupo, sendo os limites dos retângulos indicativos de um desvio padrão abaixo e acima das médias. Os pontos pretos indicam valores obtidos fora deste intervalo.

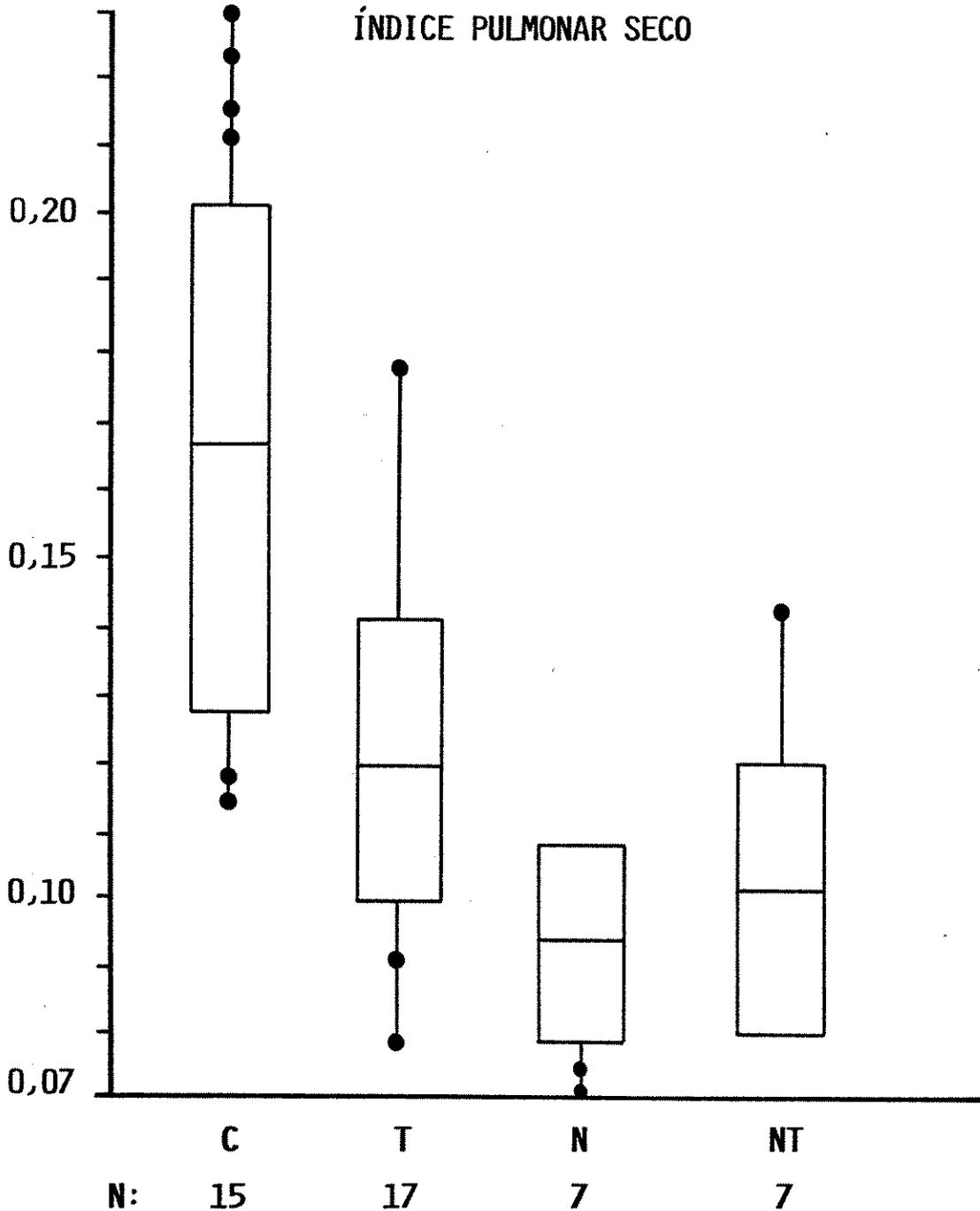


FIG. 10 - COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS DO ÍNDICE PULMONAR SECO (I.P.S.).

C= controle, T= Tratados, N= Normais e NT= Normais tratados. As barras centrais aos retângulos constituem a média observada para cada grupo, sendo os limites dos retângulos indicativos de um desvio padrão abaixo e acima das médias. Os pontos pretos indicam valores obtidos fora deste intervalo.

Como foi assinalado na introdução, o E.P.N. produzido por vagotomia em roedores deve-se primordialmente a alterações de permeabilidade capilar, não havendo a hipertensão pulmonar característica do edema hemodinâmico (secundário).

Embora o fator hemodinâmico e o aumento da presão capilar pulmonar (Pmv) não sejam um fator expressivo - neste modelo de E.P.N.; convém observar que com uma alteração substancial de permeabilidade (Kf), pequenos aumentos-de Pmv - que em condições normais não causariam extravasamento de fluído - poderão ter consequências deletérias consideráveis.

Quanto aos fatores éxtrínsecos ao pulmão que estivessem atuando contra o processo edematogênico na exposição a hiperoxigenação, i.e. fatores sistêmicos, convém comentar dois aspectos:

O primeiro é de que o mecanismo fisiopatológico envolvido na gênese e evolução do E.P.N. estivesse sendo alterado pela exposição do organismo a hiperóxia hiperbárica. O que se tem estabelecido é que a perda de aferências vagais ao tronco encefálico produzidas pela vagotomia desencadeia a liberação de catecolaminas e outras substâncias - humorais, como a histamina, que agem sinergicamente no endotélio capilar pulmonar causando um aumento considerável de permeabilidade. Pequenos aumentos da pressão hidrostática microvascular que também ocorrem nesta situação, devido ao comprometimento da barreira endotelial podem contribuir secundariamente para o extravasamento de fluído.

Ora, não vemos a princípio como a hiperóxia hiperbárica poderia interferir diretamente ou bloquear o desenvolvimento do processo. Se assim fosse o processo poderia ser sustado e haveriam animais sobreviventes. Embora tenha-se observado um retardamento na evolução do processo nesta condição especial, notadamente entre 56 e 72 horas P.V., nenhum animal sobreviveu ao período de 160 horas P.V.

Outro fator sistêmico que entendemos relevante a consideração é o da hipóxia sistêmica (hipoxemia) provocada pelo E.P.N. que contribuiria, assim como o "stress", para o agravamento do processo. Considerando que para vários autores a hipoxemia é um fator que por via neurogênica contribuiria para o agravamento do quadro, a exposição a hiperoxigenação poderia abrandar este efeito.

No entanto as gaseometrias efetuadas em animais 24 horas P.V. não revelaram uma hipoxemia significativa entre grupos tratados e controles que pudessem indicar esta situação, ao menos neste período pós-vagotomia.

Evidentemente em estágios mais avançados do E.P.N. haverá uma hipoxemia significativa. Mas apenas em um estágio terminal, conforme comentários adiante (4.2.3.).

4.4. AVALIAÇÃO DAS GASEOMETRIAS ARTERIAIS

A partir das gaseometrias adequadas obtidas pode-se inferir que não houve diferença significativa nos

parâmetros gaseométricos entre os grupos (Tabelas 10, 11 e 12). Mesmo considerada a limitação de amostragem devida a dificuldade técnica na obtenção de gaseometrias confiáveis.

Mesmo o hematócrito, que apresentou média de 48,3 para o grupo tratado enquanto para o grupo normal este valor era de 41,7, não diferiu significativamente entre os grupos ($p > 0,1$).

Alguns fatores podem ser inferidos destes resultados.

A menor pO_2 observada em animais vagotomizados - foi de 70 mmHg e as médias deste parâmetro, tanto para os tratados como para controles, estão em limites fisiologicamente toleráveis. Compatíveis com uma simples depressão respiratória, p.e., produzida pelo anestésico.

O mesmo se deu com a pCO_2 e o pH sanguíneos.

Pela amostragem efetuada não podemos caracterizar uma hipoxemia ou hipercapnia significativas nos animais vagotomizados em relação aos normais, neste estágio da evolução do E.P.N. (24 horas P.V.). Como não foram observadas diferenças significativas entre tratados e controles.

Desta forma podemos considerar que a hiperóxia hiperbárica não interferiu no mecanismo do E.P.N. através da compensação da hipoxemia, porque simplesmente a mesma não ocorreu neste estágio do processo.

Ao menos em níveis fisiológicos significativos e para os animais que sobreviveram mais de 24 horas P.V.

Aliás, vários autores observam que alterações geométricas consideráveis sã ocorrem em graus avançados de edema pulmonar (JENNETT, 1978). Não sendo um parâmetro oportuno para avaliação de comprometimentos menores ou moderados, onde os mecanismos fisiológicos de compensação podem atuar eficientemente.

4.5. AVALIAÇÃO DE CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS

Considerando que trabalhos anteriores já haviam estudado no mesmo modelo as características histológicas da patologia, entendemos que este estudo não seria adequado para comparações quantitativas entre grupos controle e tratados (BLANCO, 1985).

Quanto ao exame macroscópico observava-se nos pulmões retirados 24 P.V. na quase totalidade dos casos: um órgão dilatado em relação ao normal, coloração vermelho - vinho com petéquias e áreas hemorrágicas mais densas na superfície. Isto tanto para tratados quanto controles. Embora a patologia ficasse nitidamente caracterizada, não haviam diferenças quantitativas de monta entre os grupos.

A presença de exudato róseo aerado nos brônquios e traquéia foi melhor observada nos animais que morreram - poucas horas pós-vagotomia de forma fulminante, sendo um achado eventual nos animais sobreviventes 24 horas P.V.

4.6. CONCLUSÕES

Quanto as observações que consideramos mais relevantes sobre a fisiopatologia do E.P.N. e seus mecanis - mos, em vista do presente estudo, destacamos alguns aspectos:

No que diz respeito a fatores hemodinâmicos relacionados a gênese e desenvolvimento do processo, constatamos que vários autores afirmam que a vagotomia determina uma "crise vasomotora" produzida por estimulação central. Resultando em uma descarga considerável e paradoxal de catecolaminas. Isto produziria, dentre outros efeitos sistê - micos, uma vasoconstrição generalizada e um desvio conside - rável de volemia para a circulação pulmonar. A estimula - ção simpática direta da inervação pulmonar, em lobos isolados, também demonstra-se efetiva no aumento da pressão arterial pulmonar (KADOWITZ, 1972).

Desta maneira, estariam atuando a hipertensão - sistêmica com a pressão no coração esquerdo aumentada e a hipertensão pulmonar, o que ocasiona um acrêscimo na pres - são capilar pulmonar considerável.

Se esta alteração hidrostática capilar per se, possa causar um edema pulmonar hemorrágico na ausência de alterações de permeabilidade capilar concomitante é uma demonstração sobre a qual nenhum trabalho foi conclusivo.

O fato é que a liberação de catecolaminas combi - nada com a ação sinérgica de substâncias também liberadas,

como a histamina e bradicinina (BLANCO, 1985), provoca uma significativa alteração de permeabilidade capilar pulmonar.

Neste caso o modelo de produção do E.P.N. através da vagotomia em roedores é particularmente útil, uma vez que o aumento demonstrado na pressão arterial pulmonar e hidrostático capilar é pouco significativo ou ausente (LAGNEAUX, 1982).

No mesmo modelo demonstrou-se a depleção considerável de histamina pulmonar (BLANCO, 1985) e a ação anti-edematogênica preventiva de anti-histamínicos e da adrenalectomia (MACIEL, 1975).

Deste modo, com graves distúrbios de permeabilidade capilar, pequenos aumentos na pressão hidrostática capilar pulmonar tais como os produzidos por exercício moderado (MACIEL, 1979) podem precipitar a evolução do E.P.N. rapidamente.

Estas significativas alterações na membrana capilar podem permitir o extravasamento de fluido para o espaço extravascular mesmo em limites fisiológicos de pressão hidrostática ou com pequenos aumentos da mesma, o que cremos seja o caso do modelo utilizado.

A ação preventiva da hiperóxia hiperbárica nestes casos deve ser considerada em duas situações distintas.

Para os animais "sensíveis" ou predispostos a uma evolução rápida do E.P.N. por vagotomia, ou seja aqueles que morrem antes de 24 horas P.V. (cerca de 50% das amostras), a hiperóxia atua como um fator crítico de

compensação enquanto os animais estão submetidos a esta con
dição. A descompressão, i.e. a redução da pressão de oxi
gênio respirado, tem uma nítida relação com um aumento ime
diato da mortalidade destes animais.

Por outro lado nos animais resistentes a evolu-
ção do processo, após um período prévio de exposição a hipe-
r \bar{o} xia hiperb \bar{a} rica, demonstra-se nos dias subsequentes uma
maior resist \bar{e} ncia ao desenvolvimento da patologia com uma
menor taxa de mortalidade em relação a controles, notadamen-
te no período de 56 a 72 horas P.V.

Entendemos que as condições respons \bar{a} veis por uma
evolução mais lenta nestes casos sejam fatores pulmonares -
intr \bar{i} nsecos, como a redução da pressão arterial pulmonar e
do volume sanguíneo circulante no \bar{o} rg \bar{a} o. Mesmo abaixo dos
valores fisiol \bar{o} gicos normais como destacamos em 1.4.

Atuando desta forma como fatores de segurança a
dicionais. Propiciando um desenvolvimento mais lento do
E.P.N. na fase de hiperoxigenação, e nos dias subsequentes
at \bar{e} 72 horas P.V.

Uma hip \bar{o} xia significativa no edema pulmonar he-
morr \bar{a} gico neurog \bar{e} nico s \bar{o} ocorre praticamente em alguns ani-
mais, nos est \bar{a} gios terminais da evolução da patologia. Suge-
re-se que não apenas o edema, mas um desequil \bar{i} brio na rela-
ção ventilação/perfusão resultante de um efeito neurog \bar{e} nico
direto nos pulmões estaria atuando nestes casos (JENNETT ,
1978). Neste aspecto a hiper \bar{o} xia hiperb \bar{a} rica poderia con-
tribuir de modo expressivo na normalização da relação

ventilação/perfusão, que ocorre na hiperoxigenação (BURAKOVSKY, 1981).

Quanto a ação da oxigenoterapia hiperbárica nos demais mecanismos sistêmicos, envolvidos na gênese do E.P.N. não nos parece que possa haver um efeito direto que justifique um retardamento do processo edematogênico, tendo em vista os mecanismos considerados.

Ao contrário, do ponto de vista neuroendócrino, há uma pequena ativação da medula adrenal via neuroeixo em animais normais expostos a hiperóxia, e de forma alguma um bloqueio (BURAKOVSKY, 1981). Desta maneira não seria provável que a liberação de catecolaminas estivesse sendo diminuída ou bloqueada.

A influência direta que a hiperóxia poderia ter na liberação de outras substâncias como a histamina e a bradicinina, que estão envolvidas no processo, não foi ainda demonstrada experimentalmente.

Pelo exposto, concluímos que o efeito protetor da hiperóxia hiperbárica no E.P.N. deve-se mais a um mecanismo de compensação fisiológica pulmonar direta do que a interferência em mecanismos centrais e sistêmicos outros envolvidos no processo.

Este efeito protetor verifica-se no período pós-exposição em 50% dos animais, sendo que para os restantes 50% este efeito protetor só ocorre durante a exposição, compensando uma hipoxemia mais grave existente neste grupo. Tanto que o período imediatamente após a exposição, na

descompressão ou minutos depois, a mortalidade aumenta con
sideravelmente.

Resta aquilatar o efeito de exposições mais pro-
longadas a hiperóxia hiperbárica, em períodos muito superio-
res aos adotados, onde sobreviriam efeitos pulmonares tóxi-
cos devido a hiperóxia prolongada. Mas que poderiam ser
justificadas em vista da gravidade do processo em curso.

Como sugere KURIGYN (1981), que também trabalhou
com E.P.N. por vagotomia em ratos expostos a hiperóxia, o
uso concomitante de substâncias de efeito antioxidante pu-
lmonar seriam de grande valia durante a exposição a oxigena-
ção hiperbárica prolongada, requerida nestes casos. Algu-
mas substâncias atualmente em experimentação, mostram-se -
promissoras. Hipóteses suscitadas por este trabalho e que
pretendemos desenvolver em trabalhos experimentais futuros.

4.7. INFERÊNCIAS CORRELATAS DE INTERESSE CLÍNICO

Os efeitos da hiperóxia hiperbárica em patolo-
gias pulmonares que determinam insuficiências respiratórias
graves, como a Síndrome de Angústia Respiratória do Adulto,
p.e., estão insuficientemente relatados. Visto que há res-
tritas informações experimentais disponíveis.

Não obstante, não é incomum que pacientes que
apresentem patologias nas quais está indicada a oxigenoter-
pia hiperbárica tenham concomitantemente distúrbios pulmonares

associados. É o caso das infecções graves por anaeróbios, lesão por inalação em grandes queimados, etc...

Entendemos que o modelo utilizado no presente trabalho presta-se também a avaliação dos efeitos da hiperóxia hiperbárica nas insuficiências respiratórias graves, neste caso um edema pulmonar essencialmente primário de origem neurogênica.

Observamos que os animais submetidos a hiperóxia hiperbárica realmente apresentavam uma taxa de mortalidade inferior aos controles em vigência desta condição especial ou no curso de vários dias que sucedem a vagotomia.

No entanto, durante a descompressão para pressão ambiente e no período de 30 minutos que se seguia, observou-se uma letalidade elevada no grupo tratado. Este efeito pode ser observado na Figura 7.

Nos casos de evolução mais lenta do processo edematogênico, ou seja, animais que sobreviveram as primeiras-24 horas de edema, há certo benefício no sentido de retardar-se o processo até o período de 75 horas pós-vagotomia. Embora a evolução da patologia não seja sustada, já que com 100 horas de P.V. a mortalidade é equivalente aos controles.

Em suma, para o modelo utilizado há alto risco de se expor indivíduos com edema agudo, devido ao período limitado de exposição a O.H.B., sendo que a consequente descompressão causa uma hipóxia relativa severa e frequentemente letal.

Nos casos de evolução mais lenta, digamos

sub-aguda, em animais que apresentam certa resistência ao processo, há certo benefício terapêutico no aspecto de se retardar o desenvolvimento da patologia e maior margem de segurança portanto na utilização da O.H.B. como medida de suporte.

Caberá a avaliação posterior os estudos clínicos semelhantes ou correlatos, aquilatar a pertinência clínica desta hipótese.

Por outro lado, fica clara a situação, a partir do modelo adotado, de que indivíduos com grave edema pulmonar e insuficiência respiratória considerável que devam ser submetidos a hiperóxia hiperbárica sejam cuidadosamente avaliados, e ponderados os riscos envolvidos.

O esquema de tratamento deve considerar a menor pressão possível de exposição. E principalmente o procedimento de descompressão deve ser o mais lento possível acompanhado de criteriosa monitoração do paciente.

V - R E S U M O S

PORTUGUÊS/INGLÊS

EFEITOS DA HIPEROXIGENAÇÃO HIPERBÁRICA NO
EDEMA PULMONAR NEUROGÊNICO EM RATOS VAGO-
TOMIZADOS.

Através da vagotomia cervical bilateral em ratos produziu-se um edema pulmonar neurogênico. Uma hora após a cirurgia, 33 animais foram colocados em uma câmara hiperbárica experimental respirando 100% de oxigênio a 1,8 atmosferas absolutas por 325 minutos. Enquanto isto, 30 animais vagotomizados permaneceram respirando em condições ambientais normais como controles. Vinte e quatro horas após a vagotomia, os animais dos dois grupos foram sacrificados para aferição de gaseometrias arteriais e massas pulmonares seca e úmida. Foram calculados os Índices Pulmonares seco e úmido, dividindo-se a massa do pulmão pela massa corporal de cada animal. Não houve diferença estatística notável entre a massa úmida (total) dos pulmões entre os grupos. No entanto, o Índice Pulmonar seco foi 38% menor no grupo exposto a hiperóxia hiperbárica do que para os controles ($p < 0,001$). Demonstrando que esta exposição prévia ao oxigênio retardou o desenvolvimento do edema pulmonar neste modelo, diminuindo o extravasamento de proteínas e células para os espaços intersticial e intralveolar.

EFFECTS OF HYPERBARIC OXIGEN ON THE RAT
NEUROGENIC PULMONARY EDEMA

Neurogenic pulmonary edema was induced in rats by bilateral cervical vagotomy. One hour after surgery, 33 animals were placed in an experimental hyperbaric chamber and allowed to breathe oxygen at 1.8 absolute atmospheres for 325 minutes. Vagotomized controls, 30 animals, breathed atmospheric air. Twenty-four hours after vagotomy, arterial blood samples were obtained and the lungs removed. Lungs were weighed wet and dry and lung indexes were calculated for each animal by dividing lung weight by total body weight. There was no statistical difference in total lung weight or water among groups. However, the dry lung index was about 38% lower in oxygen-treated animals than in controls ($p < 0,001$). There was no difference between hyperbaric oxygen-treated animals and non-vagotomized normal animals, but vagotomized air-breathing controls differed significantly from non-vagotomized ($p < 0,05$). These results strongly suggest a slower formation of pulmonary edema in the hyperbaric oxygen-treated group.

VI - REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS

01. AVIADO, D.M.: Therapy of experimental edema in the dog. Circulation Res., 7:1019, 1959.
02. BEIGUELMAN, B.: Comparações de proporções pelo teste do Qui-Quadrado in Genética Médica, EDART, 1977.
03. BLANCO, E.E.: Edema Pulmonar em ratos vagotomizados : Provável Envolvimento da Histamina. Tese. Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas , 1985.
04. BOEREMA, I.: Clinical application of hyperbaric oxygen, proceedings of the First International Congress , Elsevier, New York, 1963.
05. BURAKOVSKY, V.I.: Hyperbaric oxygen and its value in cardiovascular surgery, MIR PUBLISHERS, Moscou, 1981.
06. CASEY, H.I.: Neurogenic pulmonary edema. Anaesthesia , 83:985-988, 1983.

07. CHEN, H.I.: Pulmonary edema and hemorrhage as a consequence of systemic vasoconstriction. Am.J.Physiol . 227 (1):144-151, 1974.
08. CHEN, H.I.: Pulmonary edema and hemorrhage resulting - from cerebral compression. Am.J.Physiol., 224(2) : 223-229, 1973.
09. CROCKARD, A.H.: The significance of pulmonary changes associated with cerebral perfusion with hypoxic blood in monkeys. Surgery, 82(6):588-598, 1977.
10. DAVIS, J.C.: Hyperbaric oxygen therapy, Undersea Medical Society. Inc., Bethesda MA, U.S.A., 1977.
11. DI MATTEI, P.: Occurrence of kinines in epinephrine - induced pulmonary edema in rabbits. Archs. Int . Pharmacodyn. Ther., 140:368, 1962.
12. DUCKER, T.B.: Increased intracranial pressure and pulmonary edema. J.Neurosurg., 28:118-123, 1968.
13. DUCKER, T.B.: Increased intracranial pressure and pulmonary edema - Part I: Clinical studies of 11 patients, J.Neurosurg. 28:112-117, 1968.
14. GERBER, A.M.: Catecholamines and intracranial pressure. J.Neurosurg., 50:691, 1979.

15. GOODMAN, L.S.: The pharmacological basis of therapeutics, 6th edition, Mac Millan Publishing Co., New York, 1980.
16. GUYTON, A.C.: Tratado de Fisiologia Médica, 6ª edição, Ed. Interamericana, Rio de Janeiro, 1984.
17. HOFF, J.T.: Experimental neurologic pulmonary edema in cats. J. Neurosurg., 48:383-389, 1978.
18. HOFF, J.T.: Localization of regions mediating the Cushing reponse in CNS of cat. Arch. Neurol. 23:228-240, 1970.
19. HOLCROFT J.W.: Extravascular lung water following hemorrhagic shock in the baboon. Ann. Surg., 180(4):408-415, 1974.
20. JENNET, S.: Arterial blood gases during raised intracranial pressure. J. Neurosurg., 48:390-401, 1978.
21. KADOWITZ, P.J.: Effect of sympathetic nerve stimulation on pulmonary vascular resistance in the dog. Circ. Research, 32:221-227, 1973.
22. KURIGYN, G.: (Use of hyperbaric oxygen in neurogenic pulmonary edema). Anesteziol. Reanimatol., 6:32, 1981.

29. PARKER, R.E.: Effects of graded increases in pulmonary vascular pressures on lung fluid balance. Circ.Res., 49:1164-1165, 1981.
30. RECH, R.H.: The fiber component of the miscervical vagus nerve implicated in vagotomy - induced lung edema . Exp.Neuro., 14:475-483, 1966.
31. SCHIMITT, G.H.: Effects of bilateral cervical vagotomy in primates. Archs.Surg., 100:706, 1970.
32. SCHIMITT, G.H.: Characterization of the acute pulmonary edema that follows vagal section on the guinea pig . Am.J.Physiol., 190:89, 1957.
33. SCHWARZ, S.: Sequential hemodynamic and oxygen transport responses in hypovolemia, anemia and hypoxia. Am.J . Physiol. 24(6):864-71, 1981.
34. SHOEMAKER, : Permeabilidad vascular pulmonar aumentada: Mediadores e Tratamientos, 467-82, in Terapia In tensiva, Ed.Interamericana, Buenos Aires, 1985.
35. SIMMONS, R.C.: Respiratory insufficiency in combat casual tities-II. Pulmonary edema following head injury , Ann.Surg., 170(1):39, 1969.

36. STAUB, N.C.: "State of the art" Review - Pathogenesis of pulmonary edema. Am.Rev.Resp.Dis., 109:358, 1974.
37. SZIDON, J.P.: Participation of pulmonary circulation in the defense reaction. Am.J.Physiol., 220(2):364-370 , 1971.
38. URIA, G.J.: Experimental neurogenic pulmonary edema - Part 2: The roll of cardio-pulmonary pressure change. J.Neurosurg., 54:632, 1981.
39. VIEUSSENS, R.: Neurographia Universalis, Liber III: De Nervis, 185, 1716. Apud Visscher, M.B., The physiology and pharmacology of lung edema. Pharmacol.Rev., 8:389, 1956.
40. WAUCHOB, T.D.: Neurogenic pulmonary edema. Anaesth., 39: 329-334, 1984.

* * *