

Artigo Original

Análise da mecânica pulmonar em modelo experimental de sepse* Analysis of pulmonary mechanics in an experimental model of sepsis

RODRIGO STORCK CARVALHO¹, ANDRÉ GUSTAVO MAGALHÃES DE PINHO², ANA PAULA ALVES DE ANDRADE³,
CÉSAR AUGUSTO MELO E SILVA⁴, CARLOS EDUARDO GAIO⁵, PAULO TAVARES⁶

RESUMO

Objetivo: Verificar se há alterações na mecânica pulmonar de camundongos com sepse. **Métodos:** Foram utilizados 40 camundongos *Balb/c* divididos em dois grupos: sobrevivida ($n = 21$) e mecânica respiratória ($n = 19$). O grupo sobrevivida foi dividido em três subgrupos: controle ($n = 7$), subletal ($n = 7$) e letal ($n = 7$). O grupo mecânica respiratória também foi dividido em três subgrupos: controle ($n = 5$), subletal ($n = 7$) e letal ($n = 7$). A sepse foi induzida pelo método *cecal ligation and puncture*, usando-se um estímulo subletal e outro letal. A mecânica pulmonar foi medida oito horas após a intervenção, utilizando-se o método da oclusão ao final da inspiração. Dentro do grupo mecânica pulmonar foram estudadas as seguintes variáveis: variação total de pressão, pressão resistiva, pressão viscoelástica, elastância dinâmica e elastância estática. Os dados foram analisados por meio do teste estatístico ANOVA *One-Way*. **Resultados:** Os dados do grupo sobrevivida determinaram a eficácia do modelo utilizado. Não houve diferença estatística entre os subgrupos da mecânica pulmonar quando analisadas as elastâncias dinâmica e estática, bem como não houve diferença estatística entre os subgrupos da mecânica pulmonar quando analisadas a variação total de pressão, pressão resistiva e pressão viscoelástica. **Conclusão:** Não houve lesão estrutural no pulmão, bem como não houve alteração nos componentes viscoso e viscoelástico do pulmão quando essas variáveis foram estudadas oito horas após a intervenção pelo método *cecal ligation and puncture*.

Descritores: Sepse; Mecânica respiratória; Pulmão/lesões; Punções/instrumentação; Síndrome do desconforto respiratório do adulto; Camundongos

ABSTRACT

Objective: To determine whether pulmonary mechanics are altered in mice with sepsis. **Methods:** A total of 40 *Balb/c* mice were divided into two groups: survival ($n = 21$) and pulmonary mechanics ($n = 19$). The survival group was divided into three subgroups: control ($n = 7$), sublethal ($n = 7$) and lethal ($n = 7$). The pulmonary mechanics group was also divided into three subgroups: control ($n = 5$), sublethal ($n = 7$) and lethal ($n = 7$). Sepsis was induced through *cecal ligation and puncture*, the latter varying in degree (sublethal or lethal). At eight hours after the intervention, pulmonary mechanics were measured through end-inflation occlusion. In the pulmonary mechanics group, the following variables were studied: total pressure, resistance, viscoelasticity, dynamic compliance and static compliance. The data obtained were analyzed using one-way ANOVA. **Results:** The data for the survival group indicate the efficacy of the model employed. There were no statistically significant differences among the pulmonary mechanics subgroups in terms of dynamic compliance, static compliance, total pressure, resistance or viscoelasticity. **Conclusion:** At eight hours after *cecal ligation and puncture*, there were no changes in the lung parenchyma, nor were any alterations observed in the viscous and viscoelastic components of the lung.

Keywords: Sepsis; Respiratory mechanics; Lung/injuries; Punctures/instrumentation; Respiratory distress syndrome, adult; Mice

* Trabalho realizado na Universidade de Brasília - UnB - Brasília (DF) Brasil.

1. Aluno de Pós-graduação da Universidade de Brasília - UnB - Brasília (DF) Brasil.

2. Fisioterapeuta pela Universidade de Brasília - UnB - Brasília (DF) Brasil.

3. Mestre pela Universidade de Brasília - UnB - Brasília (DF) Brasil.

4. Fisioterapeuta; Doutorando pela Universidade de Brasília - UnB - Brasília (DF) Brasil.

5. Pneumologista pela Universidade de Brasília - UnB - Brasília (DF) Brasil.

6. Professor da Universidade de Brasília - UnB - Brasília (DF) Brasil.

Endereço para correspondência: Rodrigo Storck Carvalho. CLSW 303, Bloco A, Apto 154, Setor Sudoeste, Cruzeiro - CEP 70673-621, DF, Brasil. Tel 55 61 3202-0347. E-mail rodrigo.storck@terra.com.br

Recebido para publicação em 18/7/05. Aprovado, após revisão, em 17/10/05.

INTRODUÇÃO

A ocorrência de disfunção pulmonar associada a síndrome séptica é conhecida tanto em humanos quanto em modelos animais.⁽¹⁻³⁾ A sepse é uma das maiores causas de morte em pacientes críticos nos EUA, onde 750.000 indivíduos desenvolvem, anualmente, essa síndrome, e mais de 210.000 desses indivíduos evoluem ao óbito.⁽⁴⁻⁵⁾ A sepse originada de uma bacteremia ou de uma endotoxemia é causa primária da síndrome do desconforto respiratório agudo por induzir uma atividade intensa de mediadores endógenos, seguida de ativação de leucócitos, inflamação intravascular e falência cardiopulmonar.⁽³⁾

Existem duas vias de desenvolvimento da síndrome do desconforto respiratório agudo descritas, a via pulmonar e a via extrapulmonar.⁽⁶⁾ No presente estudo trataremos da síndrome do desconforto respiratório agudo de origem extrapulmonar, a qual tem início num foco extrapulmonar, de onde os mediadores inflamatórios partem e agem na circulação sistêmica. No pulmão, o primeiro foco a sofrer danos são as células do endotélio vascular, com conseqüente aumento da permeabilidade vascular, congestão na microcirculação, edema intersticial e diminuição relativa dos espaços intra-alveolares.⁽⁶⁻⁷⁾

A falência múltipla dos órgãos é uma conseqüência comum em pacientes com desenvolvimento agudo e grave da síndrome séptica, e está bem descrita na literatura especializada.⁽⁸⁻⁹⁾ No entanto, apesar de se falar muito a respeito de lesão pulmonar na sepse, com razoável quantidade de trabalhos publicados que analisam o desenvolvimento de edema pulmonar, os resultados destes trabalhos são conflitantes no tocante ao seu desenvolvimento.^(2-3,8-13) Quando consideramos a mecânica respiratória como objeto de estudo, raros são os trabalhos publicados.⁽¹⁴⁾

É muito bem descrito na literatura o impacto na função respiratória em decorrência de alterações da mecânica respiratória causadas por inflamação aguda ou crônica.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ Sabe-se que, dentre outras disfunções, o aumento da permeabilidade vascular pulmonar origina edema pulmonar, e que este é causa de alterações da complacência pulmonar, bem como da elastância pulmonar.⁽¹⁵⁻¹⁶⁾ Porém, permanece obscuro se há alterações mecânicas no pulmão, quando estudadas no modelo *cecal ligation and puncture* (CLP) em camundongos.

MÉTODOS

Este trabalho classifica-se como um estudo experimental, e foi aprovado pelo Comitê de ética em pesquisa com animais da Universidade de Brasília - UnB.

Foram utilizados 40 camundongos *Balb/c Wild-Type*, pesando 27 ± 2 g, machos, provenientes do Biotério do Hospital Veterinário da Universidade de Brasília. Os animais foram alocados da seguinte forma: grupo sobrevida ($n = 21$) e grupo mecânica respiratória ($n = 19$). Os animais do grupo sobrevida foram separados em três subgrupos, subletal (SL-CLP, $n = 7$), letal (L-CLP, $n = 7$) e controle (CTRL, $n = 7$), e os animais do grupo mecânica respiratória também foram separados em três subgrupos, SL-CLP ($n = 7$), L-CLP ($n = 7$) e CTRL ($n = 5$).

Para a indução da sepse foi utilizado o modelo CLP (*cecal ligation and puncture*).⁽¹⁸⁾ Os animais de ambos os grupos foram anestesiados com uma solução anestésica de ketamina (150 mg.kg^{-1} , i.p.) e xilazina ($7,5 \text{ mg.kg}^{-1}$, i.p.). Após a realização de tricotomia na região abdominal, eles foram colocados na mesa cirúrgica para pequenos animais. Realizou-se assepsia da região abdominal com álcool iodado. A seguir foi feita uma incisão longitudinal de 1 cm na região abdominal, o ceco do animal foi exposto e então amarrado com um fio de seda estéril, próximo à válvula ileocecal, com semi-oclusão do fluxo intestinal. Neste momento o ceco dos animais dos subgrupos SL-CLP receberam três perfurações com agulha estéril ($13 \times 4,5$), o dos animais dos subgrupos L-CLP receberam doze perfurações com agulha estéril ($0,8 \times 25$), e o dos animais dos subgrupos CTRL não receberam perfurações. No presente estudo optamos pela inclusão dos subgrupos SL-CLP e L-CLP, pois além de não haver tal distinção nos trabalhos^(10-11, 22-23) que utilizam este modelo de sepse, o estímulo inflamatório no subgrupo SL-CLP permite a reação orgânica e garante sua sobrevida, ao contrário do estímulo inflamatório no subgrupo L-CLP que, em função de sua magnitude não permite reação orgânica e impossibilita a sobrevida dos animais deste subgrupo. Após os procedimentos supracitados, nos subgrupos SL-CLP e subgrupos L-CLP o ceco foi levemente espremido para extravasamento do conteúdo fecal. Então, o ceco de todos os subgrupos foi recolocado na cavidade peritoneal, a qual foi suturada com fio de sutura de seda 4-0 e limpa com água oxigenada a 10%. Os animais recebe-

ram hidratação com 1 mL de soro fisiológico via subcutânea no dorso e foram colocados em uma caixa devidamente aquecida para recuperação.

Os animais do grupo sobrevida foram separados nos subgrupos SL-CLP, L-CLP e CTRL. Após os três subgrupos passarem pelo procedimento supracitado foram alocados no biotério com ração e água à vontade por 144 horas. A cada doze horas os animais eram observados para se verificar o número de animais vivos.

Os animais do grupo mecânica respiratória foram separados nos subgrupos SL-CLP, L-CLP e CTRL. Após oito horas da realização do procedimento CLP, cada animal foi anestesiado e devidamente colocado sobre a mesa cirúrgica, onde foi realizada uma pequena incisão longitudinal na região anterior do pescoço do animal. Os tecidos adjacentes foram divulsionados até que a traquéia ficasse exposta, quando então se realizou uma incisão transversal entre dois anéis fibrosos para que se pudesse introduzir uma cânula de traqueostomia para pequenos animais. A seguir, o animal era levado até o sistema de registro, onde a cânula de traqueostomia era conectada a um pneumotacógrafo.⁽¹⁹⁾ Então recebia uma dose (3 µl por cavidade, i.p.) de bloqueador neuromuscular (*Pancuron*) e era ventilado mecanicamente com frequência respiratória de 100 incursões respiratórias por minuto, fluxo de 1,1 mL.s⁻¹, volume de 0,3 mL e pressão positiva no final da expiração (PEEP) de 2 cmH₂O. Uma vez conectado ao pneumotacógrafo, ventilado mecanicamente e com as junções neuromusculares bloqueadas, o animal tinha sua parede torácica anterior removida cirurgicamente. A partir daí, utilizando-se o método da oclusão no final da inspiração, foi possível aferir as variáveis estudadas.

O pneumotacógrafo utilizado possuía três saídas laterais. Um par dessas saídas foi conectado a um transdutor diferencial de pressão, o qual registrou o fluxo aéreo ofertado ao animal. Devido ao baixo fluxo e pela reduzida dimensão da traquéia, o fluxo existente era laminar e, como tal, pôde ser medido pela *Lei de Poiseuille*. A outra saída lateral foi conectada a um transdutor absoluto de pressão que registrou a pressão traqueal. O volume foi obtido por meio da integração eletrônica do sinal de fluxo.

O ventilador mecânico foi alimentado por um compressor de ar. Esse ventilador possibilitou o controle dos tempos inspiratório e expiratório para

ajuste da frequência respiratória, e da pausa no final da inspiração para realização do método da oclusão ao final da inspiração. O volume foi ajustado pela relação entre a frequência respiratória e o fluxo, o qual foi ajustado por um fluxômetro.

Os sinais foram obtidos pelos transdutores que estavam conectados a um condicionador de sinais, a uma placa de conversão analógico-digital e, através desta, a um computador. No computador os sinais foram registrados por meio do *WinDaq/Lite Data Acquisition Software* versão 3.03.

A mecânica pulmonar foi analisada pelo método da oclusão ao final da inspiração.⁽²⁰⁻²¹⁾ Este método foi escolhido devido à possibilidade de se decompor a pressão do sistema respiratório nos seus componentes viscoso (ΔP_1), viscoelástico (ΔP_2) e elástico (P_{el}). O animal era ventilado mecanicamente e então, ao final de uma inspiração, o fluxo era ocluído. Após a oclusão ocorre uma queda rápida da pressão traqueal até um ponto de inflexão, e a partir daí ocorre uma queda lenta que decorre até um platô, o qual equivale à pressão de retração elástica do pulmão. A partir desses pontos de pressão pode-se calcular as variáveis estudadas no presente trabalho.

Foram analisadas: a variação total de pressão pulmonar, $\Delta P_{tot, L} = \Delta P_1, L + \Delta P_2, L$, considerando $\Delta P_{tot, L}$ (cmH₂O) como variação total de pressão pulmonar, $\Delta P_1, L$ (cmH₂O) como pressão resistiva pulmonar, e $\Delta P_2, L$ (cmH₂O) como pressão viscoelástica pulmonar; a pressão resistiva pulmonar, $\Delta P_1, L = P_{tot, L} - P_i, L$, considerando $\Delta P_1, L$ (cmH₂O) como pressão resistiva pulmonar, $P_{tot, L}$ (cmH₂O) como pressão total pulmonar, e P_i, L (cmH₂O) como pressão no ponto de inflexão do traçado da pressão pulmonar; a pressão viscoelástica pulmonar, $\Delta P_2, L = P_i, L - P_{el, L}$, considerando $\Delta P_2, L$ (cmH₂O) como pressão viscoelástica pulmonar, P_i, L (cmH₂O) como pressão no ponto de inflexão do traçado da pressão pulmonar, e $P_{el, L}$ (cmH₂O) como pressão elástica do pulmão; a elastância dinâmica do pulmão, $Edyn, L = (P_i, L - PEEP) / V$, considerando $Edyn, L$ (cmH₂O.mL⁻¹) como elastância dinâmica do pulmão, P_i, L (cmH₂O) como pressão no ponto de inflexão do traçado da pressão pulmonar, PEEP (cmH₂O) como pressão positiva no final da expiração, e V (mL) como volume pulmonar; e a elastância estática do pulmão, $Est, L = (P_{el, L} - PEEP) / V$, considerando Est, L (cmH₂O.mL⁻¹) como elastância estática do pulmão, $P_{el, L}$ (cmH₂O) como pressão

elástica do pulmão, PEEP (cmH_2O) como pressão positiva no final da expiração, e V (mL) como volume pulmonar.

Todos os dados estão expressos em média \pm desvio-padrão. Para analisar os dados obtidos, foi utilizada a análise da variância (ANOVA), considerando-se significativo o resultado com $p < 0,05$.

RESULTADOS

Na Tabela 1 estão relacionadas as variáveis fluxo, volume e PEEP, bem como sua distribuição entre os grupos.

Na Figura 1 mostramos um gráfico com o traçado da sobrevida nos três grupos. Após a intervenção todos os grupos receberam o mesmo tratamento e 100% dos animais do grupo CTRL sobreviveram, 100% dos animais do grupo SL-CLP sobreviveram, e em até 24h após a intervenção todos os animais do grupo L-CLP morreram.

Na variação total de pressão obtivemos $2,323 \pm 0,108 \text{ cmH}_2\text{O}$ no grupo CTRL contra $2,584 \pm 0,410 \text{ cmH}_2\text{O}$ no grupo SL-CLP e $2,446 \pm 0,212 \text{ cmH}_2\text{O}$ no grupo L-CLP.

Na Figura 2 temos um gráfico comparando a variação total de pressão nos três grupos. Obtivemos, no componente viscoso do pulmão, a variação pressórica de $1,501 \pm 0,067 \text{ cmH}_2\text{O}$ no grupo CTRL contra $1,699 \pm 0,340 \text{ cmH}_2\text{O}$ no grupo SL-CLP e $1,614 \pm 0,234 \text{ cmH}_2\text{O}$ no grupo L-CLP. Já no componente viscoelástico a variação de pressão foi de $0,822 \pm 0,062 \text{ cmH}_2\text{O}$ no grupo CTRL contra $0,885 \pm 0,087 \text{ cmH}_2\text{O}$ no grupo SL-CLP e $0,832 \pm 0,063 \text{ cmH}_2\text{O}$ no grupo L-CLP.

Na Figura 3 temos gráficos comparando a pressão resistiva pulmonar (dissipação de energia no

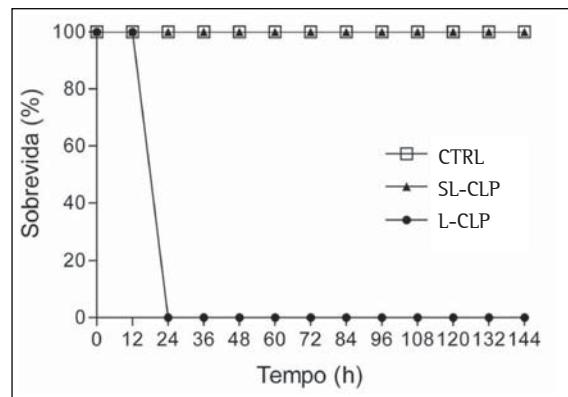


Figura 1 - Traçado da sobrevida nos três grupos. Sobrevida de 100% no grupo CTRL, 100% no grupo SL-CLP, e 0% nas primeiras 24h após a intervenção no grupo L-CLP. CTRL: controle; SL: subletal; L: letal; CLP: cecal ligation and puncture

componente viscoso do pulmão) e a pressão viscoelástica pulmonar (dissipação de energia no componente viscoelástico do pulmão), respectivamente, nos grupos CTRL, SL-CLP e L-CLP. Nas comparações citadas anteriormente não houve diferença estatisticamente significativa.

A elastância dinâmica no grupo CTRL foi de $40,267 \pm 3,141 \text{ cmH}_2\text{O.ml}^{-1}$ contra $47,681 \pm 20,999 \text{ cmH}_2\text{O.ml}^{-1}$ no grupo SL-CLP e $40,833 \pm 3,309 \text{ cmH}_2\text{O.ml}^{-1}$ no grupo L-CLP. Já a elastância estática no grupo CTRL foi de $38,919 \pm 2,082 \text{ cmH}_2\text{O.ml}^{-1}$ contra $45,622 \pm 19,493 \text{ cmH}_2\text{O.ml}^{-1}$ no grupo SL-CLP e $39,352 \pm 2,757 \text{ cmH}_2\text{O.ml}^{-1}$ no grupo L-CLP.

Quando comparamos a elastância dinâmica nos grupos CTRL, SL-CLP e L-CLP, e a elastância estática nos seus três grupos, também não encontramos diferença estatisticamente significativa (Figura 4).

TABELA 1

Relação das variáveis fluxo, volume e PEEP nos subgrupos controle, subletal e letal

	Controle	SL-CLP	L-CLP
Fluxo (ml.s^{-1})	$1,112 \pm 0,001$	$1,112 \pm 0,001$	$1,112 \pm 0,002$
Volume (ml)	$0,305 \pm 0,013$	$0,306 \pm 0,074$	$0,304 \pm 0,050$
PEEP (cmH_2O)	$1,993 \pm 0,081$	$2,014 \pm 0,039$	$2,012 \pm 0,061$

Valores expressos em média \pm desvio-padrão.

PEEP: pressão positiva no final da expiração; SL: subletal; L: letal; CLP: cecal ligation and puncture.

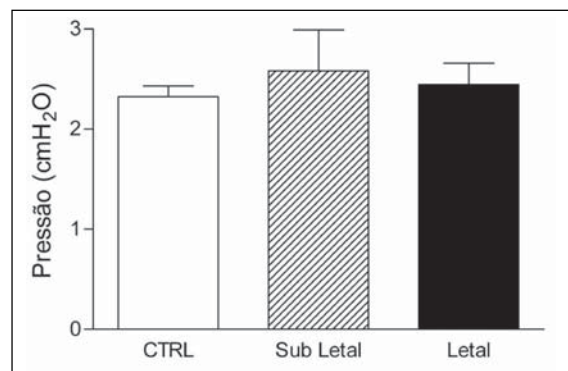


Figura 2 - Gráfico comparando a variação total de pressão, nos três grupos; $p > 0,05$

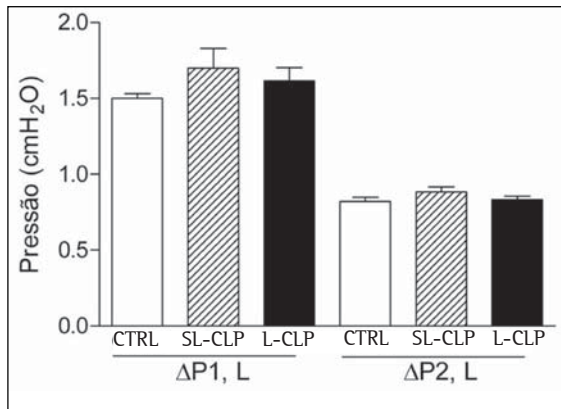


Figura 3 - Gráfico comparando a pressão resistiva pulmonar (dissipação de energia no componente viscoso do pulmão) e a pressão viscoelástica pulmonar (dissipação de energia no componente viscoelástico do pulmão) nos três grupos; $p > 0,05$

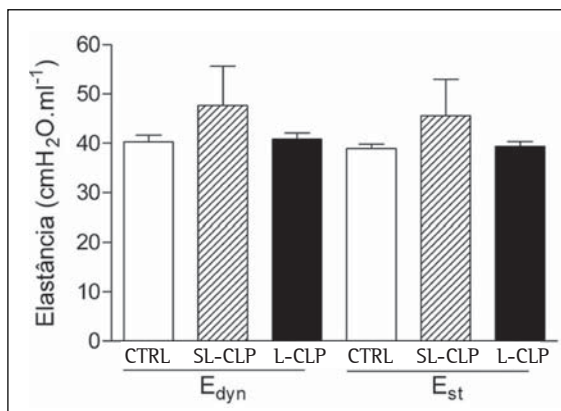


Figura 4 - Gráfico comparando a elastância dinâmica e a elastância estática nos três grupos; $p > 0,05$

DISCUSSÃO

Não encontramos diferenças nas comparações de nenhuma variável estudada. Na literatura encontramos alguns trabalhos que fazem uma correlação entre o modelo de sepse por CLP e edema pulmonar.^(10-11,22-23) Nessa correlação existem evidências no sentido da hipótese nula e no sentido da hipótese alternativa. Portanto, nossos resultados estão de acordo com parte da literatura, no sentido da hipótese nula,^(10,22-23) se considerarmos que edema pulmonar implica subsequente alteração da mecânica pulmonar.⁽²⁴⁻²⁵⁾

A $\Delta P_{tot}, L$, correspondente à variação total de pressão pulmonar, e a $\Delta P1, L$, correspondente à

dissipação de energia no componente viscoso do pulmão, não tiveram alteração quando comparadas, respectivamente, nos três grupos, o que está de acordo com outros trabalhos publicados.^(10,22,23) Isto demonstra que as vias aéreas estão patentes e que, se houvesse alguma alteração pulmonar nesse estudo, essa alteração seria, provavelmente, tecidual. Já a $\Delta P2, L$ corresponde à dissipação de energia no componente viscoelástico do pulmão, a qual está relacionada a dois fenômenos, *pendelluft* e *stress relaxation*.⁽²⁶⁾ Este componente pulmonar tem relação com a estrutura pulmonar, a qual, provavelmente, não foi afetada neste estudo, mantendo-se inalterada esta variável quando comparada nos grupos CTRL, SL-CLP e L-CLP.

Alguns autores⁽¹⁴⁾ mostraram dados sobre a mecânica respiratória em modelo de sepse. Entretanto, trata-se de um trabalho cujo método utilizado para indução da sepse (endotoxina de *Escherichia coli*) foi diferente da utilizada em nosso estudo. Nesse trabalho, os autores mostraram que há diminuição da complacência pulmonar a partir de doze horas após a intervenção, não havendo, porém, alteração na resistência das vias aéreas. Estes resultados vão contra os achados no presente estudo, em que não encontramos diferenças na E_{dyn}, L e na E_{st}, L quando comparadas nos grupos CTRL, SL-CLP e L-CLP, oito horas após a indução de sepse. Tanto a E_{dyn}, L quanto a E_{st}, L não se alteraram no presente estudo, o que atribuímos à rapidez com que os animais morrem, pois, como é bem descrito na literatura, há uma produção muito aumentada e descontrolada de mediadores químicos, os quais levam a falência múltipla dos órgãos.⁽¹³⁾

É sabido que quando a intervenção acontece, o estímulo inflamatório é de tal magnitude que a capacidade microbicida das células inflamatórias migradas para o foco de lesão é suprimida pela alta produção de óxido nítrico.⁽²⁷⁻²⁹⁾ Esse óxido nítrico é saudável num primeiro momento, mas a partir do momento em que sua produção é exageradamente aumentada pela ativação da sintase induzível do óxido nítrico, ele passa a inibir a atividade microbicida das células inflamatórias, principalmente os neutrófilos.⁽²⁷⁻²⁹⁾ Portanto, somos levados a entender que não há tempo suficiente para que ocorra lesão na estrutura pulmonar com consequente tentativa de reparo, pois a alteração química é de tamanha magnitude que a morte do animal precede uma possível lesão estrutural.

Concluimos que não há lesão estrutural no pulmão, bem como não há alteração nos componentes viscoso e viscoelástico do pulmão quando essas variáveis foram estudadas oito horas após a intervenção para indução de sepse pelo modelo CLP. Sugerimos a utilização de outro modelo para indução de sepse em que se possa estudar suas alterações pulmonares.

REFERÊNCIAS

- Kristof AS, Goldberg P, Laubach V, Hussain SN. Role of inducible nitric oxide synthase in endotoxin-induced acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158(6):1883-9.
- McCaffree DR, Gray BA, Pennock BE, Coalson J, Bridges C, Taylor FB, et al. Role of pulmonary edema in the acute pulmonary response to sepsis. *J Appl Physiol.* 1981;50(6):1198-205.
- Ayala A, Chung CS, Lomas JL, Song GY, Doughty LA, Gregory SH, et al. Shock-induced neutrophil mediated priming for acute lung injury in mice: divergent effects of TLR-4 and TLR-4/FasL deficiency. *Am J Pathol.* 2002;161(6):2283-94.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29(7):1303-10. Comment in: *Crit Care Med.* 2001;29(7):1472-4.
- Murphy SL. Deaths: Final data for 1998. *Natl Vital Stat Rep.* 2000;24(11):1-105.
- Pelosi P, Gattinoni L. Acute respiratory distress syndrome of pulmonary and extra-pulmonary origin: fancy or reality? *Intensive Care Med.* 2001;27(3):457-60. Comment on: *Intensive Care Med.* 2001;27(3):477-85.
- Rocco PR, Zin WA. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: are they different? *Curr Opin Crit Care.* 2005;11(1):10-7.
- Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002;420(6917):885-91.
- Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med.* 2003;348(2):138-50. Comment in: *N Engl J Med.* 2003;348(16):1600-2; author reply 1600-2.
- Rackow EC, Astiz ME, Janz TG, Weil MW. Absence of pulmonary edema during peritonitis and shock in rats. *J Lab Clin Med.* 1988;112(2):264-9.
- Stephens KE, Ishizaka A, Larrick JW, Raffin TA. Tumor necrosis factor causes increased pulmonary permeability and edema. Comparison to septic acute lung injury. *Am Rev Respir Dis.* 1988;137(6):1364-70.
- Martin GS, Bernard GR; International Sepsis Forum. Airway and lung in sepsis. *Intensive Care Med.* 2001;27 Suppl 1:S63-79.
- Callery MP, Kamei T, Mangino MJ, Flye MW. Organ interactions in sepsis. Host defense and the hepatic-pulmonary macrophage axis. *Arch Surg.* 1991;126(1):28-32.
- Castiello A, Paterson JF, Shelley SA, Haller EM, Balis JU. Depletion of surfactant tubular myelin with pulmonary dysfunction in a rat model for acute endotoxemia. *Shock.* 1994;2(6):427-32.
- Peták F, Habre W, Hantos Z, Sly PD, Morel DR. Effects of pulmonary vascular pressures and flow on airway and parenchymal mechanics in isolated rat lungs. *J Appl Physiol.* 2002;92(1):169-78.
- Parker JC, Gillespie MN, Taylor AE, Martin SL. Capillary filtration coefficient, vascular resistance, and compliance in isolated mouse lungs. *J Appl Physiol.* 1999;87(4):1421-7.
- Macedo-Neto AV, Santos LV, Menezes SL, Paiva DS, Rocco PR, Zin WA. Respiratory mechanics after prosthetic reconstruction of the chest wall in normal rats. *Chest.* 1998;113(6):1667-72.
- Baker CC, Chaudry IH, Gaines HO, Baue AE. Evaluation of factors affecting mortality rate after sepsis in a murine cecal ligation and puncture model. *Surgery.* 1983;94(2):331-5.
- Mortola JP, Noworaj A. Two-sidearm tracheal cannula for respiratory airflow measurements in small animals. *J Appl Physiol* 1983;55(1 Pt 1):250-3.
- Bates JHT, Rossi A, Milic-Emili J. Analysis of the behavior of the respiratory system with constant inspiratory flow. *J Appl Physiol.* 1985;58(6):1840-8.
- Bates JHT, Baconnier P, Milic-Emili J. A theoretical analysis of interrupter technique for measuring respiratory mechanics. *J Appl Physiol.* 1988;64(5):2204-14.
- Ferrari-Baliviera E, Mealy K, Smith RJ, Wilmore DW. Tumor necrosis factor induces adult respiratory distress syndrome in rats. *Arch Surg.* 1989;124(12):1400-5.
- Piper RD, Pitt-Hyde M, Li F, Sibbald WJ, Potter RF. Microcirculatory changes in rat skeletal muscle in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(4 Pt 1):931-7.
- Barnas GM, Watson RJ, Green MD, Sequeira AJ, Gilbert TB, Kent J, et al. Lung and chest wall mechanical properties before and after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Appl Physiol.* 1994;76(1):166-75.
- Barnas GM, Stamenovic D, Lutchen KR. Lung and chest wall impedances in the dog in normal range of breathing: effects of pulmonary edema. *J Appl Physiol.* 1992;73(3):1040-6.
- Horie T, Hildebrandt J. Dynamic compliance, limit cycles, and static equilibria of excised cat lung. *J Appl Physiol.* 1971;31(3):423-30.
- Crosara-Alberto DP, Darini ALC, Inoue RY, Silva JS, Ferreira SH, Cunha FQ. Involvement of NO in the failure of neutrophil migration in sepsis induced by *Staphylococcus aureus*. *Br J Pharmacol.* 2002;136(5):645-58.
- Benjamim CF, Silva JS, Fortes ZB, Oliveira MA, Ferreira SH, Cunha FQ. Inhibition of leukocyte rolling by nitric oxide during sepsis leads to reduced migration of active microbicidal neutrophils. *Infect Immun.* 2002;70(7):3602-10.
- Benjamim CF, Ferreira SH, Cunha FQ. Role of nitric oxide in the failure of neutrophil migration in sepsis. *J Infect Dis.* 2000;182(1):214-23.