

## ISQUEMIA PULMONAR EMBÓLICA — ASPECTOS CLÍNICOS E EXPERIMENTAIS

FABIO BISCEGLI JATENE\*, WANDERLEY MARQUES BERNARDO

Trabalho realizado no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

**RESUMO** – A isquemia está freqüentemente relacionada a mecanismos embólicos e esta oclusão arterial mecânica não é sempre seguida de conseqüências isquêmicas severas porque mudanças na circulação brônquica suprem as áreas sem fluxo sanguíneo. No entanto, ocorre o fenômeno de remodelação vascular, também relacionado a níveis elevados de pressão arterial pulmonar, principalmente no tromboembolismo pulmonar crônico. Modelos experimentais têm sido produzidos

para estudar a relação entre a oclusão arterial mecânica, a hipertensão pulmonar e a remodelação vascular, entretanto mais avaliações sistemáticas são necessárias para se entender esta relação no parênquima pulmonar isquêmico e não isquêmico.

**UNITERMOS:** Embolia pulmonar (fisiopatologia; epidemiologia). Circulação pulmonar. Hipertensão pulmonar.

### INTRODUÇÃO

Anastomoses entre as artérias brônquicas e pulmonares ocorrem não somente ao nível dos bronquíolos, mas também além do lóbulo pulmonar, onde a microvasculatura brônquica, em geral, conecta-se com a circulação arterial pulmonar através de um leito capilar alveolar<sup>1</sup>. A circulação brônquica responde com alterações estruturais e na distribuição, quando ocorre redução no fluxo pulmonar e isquemia.

Podemos definir isquemia como um fenômeno que ocorre quando a demanda de um determinado tecido por substratos energéticos (oxigênio e glicose) não é correspondida a um adequado suprimento sanguíneo, usualmente devido a prejuízo da perfusão tecidual. A isquemia, então, poderia ser prevenida ou eliminada, a princípio, pela redução da demanda ou por aumento do suprimento. Os mecanismos específicos e as conseqüências da isquemia diferem em cada tecido ou órgão, refletindo as suas diferenças anatômicas e fisiológicas<sup>2</sup>.

No caso dos pulmões, a redução ou ausência de perfusão pode ser produzida pela obstrução da artéria pulmonar ou de seus ramos por partículas variadas (êmbolos)<sup>3</sup>. No entanto, como Trendelenburg primeiro

descreveu em 1908<sup>4</sup>, a circulação brônquica protege o parênquima pulmonar da isquemia quando um trombo oclui a artéria pulmonar. O pulmão pode, então, sustentar um evento embólico sem necrose do parênquima<sup>5</sup>, em contraste com o coração ou cérebro onde não há este suprimento suplementar de sangue<sup>6</sup>. A circulação brônquica responde então, com alargamento, hipertrofia e proliferação focal, através da rede de canais anastomóticos com a circulação pulmonar<sup>1</sup>. O fluxo sanguíneo brônquico tem um aumento de 300% nas semanas seguintes à embolização da artéria pulmonar<sup>7</sup>.

Apesar do efeito protetor da circulação brônquica, o infarto pulmonar pode ocorrer. Virchow foi o primeiro a notar que a obstrução embólica pulmonar pode levar ao infarto, definido como necrose tecidual, distal ao ponto de obstrução embólica, e também que a embolia pulmonar pode ocorrer sem infarto pulmonar resultante<sup>8,9</sup>.

O infarto pulmonar é menos freqüente em casos de oclusão arterial central, nos quais o fluxo da maciça circulação colateral brônquica é facilmente acomodado pelo circuito arterial pulmonar<sup>10,11</sup>. A probabilidade de infarto aumenta quando uma artéria mais distal, de tamanho médio (= 3mm), é obstruída e o afluxo circulatório brônquico de alta pressão é acomodado em um pequeno compartimento, com um menor volume intravascular<sup>11</sup>. Esta reperfusão da circulação brônquica associada ao aumento da permeabilidade vascular local, devido à isquemia tecidual e à injúria endotelial capilar, produz o extravasamento intra-

alveolar de fluídos e hemácias<sup>10</sup>. Com esta área, a arquitetura tecidual subjacente é preservada e geralmente reconstituída a um estado normal após a absorção das hemácias<sup>10</sup>.

### Tipos de embolia pulmonar

Como observado em relação ao infarto pulmonar, o efeito do êmbolo no pulmão pode variar na dependência de fatores como: a extensão da obstrução que ele produz na circulação pulmonar<sup>12</sup>, ao tipo<sup>3</sup> e tamanho<sup>13</sup> da partícula da qual ele é constituído, bem como à duração da obstrução<sup>12,13</sup>.

Assim, variando a extensão e a duração da obstrução, bem como o tamanho do êmbolo, a embolia pode ser classificada em aguda, subaguda e crônica. A aguda, fenômeno de instalação súbita, em que na maioria das vezes os êmbolos são múltiplos, pode ser subclassificada em menor ou maciça, quando se apresenta com menos ou mais de 50% de obstrução do leito arterial, respectivamente. A subaguda é caracterizada por múltiplos êmbolos de tamanho pequeno e médio que se acumulam ao longo de semanas. E quando não há resolução do processo obstrutivo, tornando-se o êmbolo fixo e crônico, a embolia é denominada crônica (EPC)<sup>12,14</sup>.

Na dependência do tipo de material embolizado se tem uma resposta fisiopatológica diferente. Então, êmbolos constituídos de gordura, líquido amniótico e ar<sup>15</sup> levam a uma reação, de natureza microembólica, consistente com injúria pulmonar aguda e edema, cujo mecanismo de injúria está mais associado a um dano induzido pelos neutrófilos do que apenas à

#### \*Correspondência:

Instituto do Coração  
Departamento de Cirurgia Torácica  
Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar nº 44  
05403-000 – São Paulo- SP

oclusão vascular<sup>16,17</sup>. De modo diferente, a resposta fisiopatológica ao êmbolo constituído de coágulo sanguíneo (trombo) é complexa, envolvendo efeitos diretos e reflexos da oclusão vascular, como também de mediadores humorais vaso e bronco-ativos, que podem produzir efeitos em segmentos pulmonares não embolizados<sup>12</sup>.

A composição e a morfologia do trombo se modificam com o tempo. Os coágulos sanguíneos tendem a retrair após sua formação, além do que, as camadas de fibrina são dispostas próximas umas a outras, sendo o plasma expelido do coágulo. Com a retração ou compressão mecânica, o coágulo perde mais de 90% do conteúdo inicial de plasminogênio, tornando-se resistente à lise<sup>18</sup>. Dois tipos principais de trombo então, ambos em localização central, podem ser determinados, o primeiro, móvel e de formação recente e, portanto, mais suscetível à lise e o segundo, imóvel, aderido à parede e com graus variados de organização, a qual ocorre entre 2 a 33 dias (média de 10 dias)<sup>13</sup>.

Por semelhante modo, ao longo do tempo, a obstrução determina alterações na estrutura e distribuição arterial pulmonar, que incluem principalmente a angiogênese e a formação de circulação colateral e a ocorrência de remodelação vascular<sup>19-21</sup>.

### Angiogênese e circulação colateral

Na maior parte das doenças pulmonares crônicas, incluindo a embolia pulmonar crônica (EPC), a luz das artérias brônquicas torna-se marcadamente dilatada<sup>1,22</sup>. Periféricamente, no tecido doente (isquêmico), as artérias brônquicas atingem diâmetro semelhante ao das artérias pulmonares no mesmo nível. A perfusão no sistema brônquico aumenta gradualmente após a obstrução vascular pulmonar, sugerindo que o aumento de fluxo seja devido a neovascularização que ocorre<sup>23</sup>.

Ao mesmo tempo, estabelecem-se anastomoses pré-capilares entre as circulações brônquica e pulmonar, ao nível das arteríolas de bronquíolos respiratórios<sup>19</sup>. Com a obstrução persistente na artéria pulmonar, a alta pressão no sistema arterial estabelece um fluxo através da circulação colateral pré-capilar, na direção do sistema arterial pulmonar, de baixa pressão, sem no entanto trazer impacto à resistência periférica, uma vez que na EPC, ao contrário das

demais doenças pulmonares crônicas, este fenômeno ocorre em um leito vascular obstruído ao nível proximal<sup>19</sup>, onde as pequenas artérias e arteríolas de maneira desigual, ainda estão patentes<sup>19</sup>.

As mudanças circulatórias, então, determinadas ao nível das arteríolas de bronquíolos respiratórios em direção da região acinar, podem produzir alterações estruturais na parede dessas arteríolas, ao longo do tempo. Então, ao se remover a obstrução arterial proximal, o fluxo sanguíneo será restaurado em um leito vascular distal doente.

### Remodelação vascular na embolia e hipertensão pulmonares

A remodelação vascular que ocorre compreende um processo ativo de alteração estrutural em vasos sanguíneos, que pode ocorrer em diversos órgãos e que envolve mudanças em pelo menos quatro processos celulares: crescimento, morte e migração celulares e produção ou degradação de matrix extracelular. Depende de uma interação dinâmica entre fatores de crescimento gerados localmente, substâncias vaso-ativas e estímulos hemodinâmicos. É um processo adaptativo que ocorre em resposta a mudanças duradouras nas condições hemodinâmicas, mas que secundariamente contribui com a fisiopatologia das doenças vasculares e distúrbios circulatórios<sup>24,25</sup>. Podemos descrever três mecanismos principais envolvidos na indução de remodelação vascular, os quais têm implicações clínicas distintas<sup>24</sup>:

1º) Em resposta ao aumento da pressão arterial. Representa a doença vascular hipertensiva e cursa com dois tipos principais de resposta patológica<sup>26,27</sup>: a) com hipertrofia vascular, em que a camada média está espessada e a luz dos vasos está reduzida, à custa de aumento de massa muscular<sup>28</sup> e b) sem hipertrofia média, em que também a luz está reduzida, mas por redistribuição de elementos celulares e não celulares<sup>29</sup>.

2º) Em resposta ao aumento ou redução do fluxo sanguíneo. Essa forma de remodelação vascular pode ocorrer com poucas alterações na espessura da parede dos vasos, mas com aumento nas dimensões destes, em resposta a um duradouro aumento de fluxo, e inversamente, com redução do calibre, em resposta a um período prolongado de redução no fluxo<sup>30</sup>. Então, a perda de área capilar, por

rarefação da microcirculação, como forma de remodelação, produz isquemia tecidual e hipertensão pulmonar<sup>31</sup>.

3º) Em resposta à injúria vascular. A arquitetura do vaso é alterada pela hiperplasia da íntima, como parte de um processo de reparo à injúria, que envolve a trombose, a migração e proliferação de células musculares lisas, a produção de matrix e o infiltrado de células inflamatórias<sup>32</sup>.

No leito vascular pulmonar, a remodelação é estabelecida com as alterações anatómicas nas pequenas artérias pré-capilares pulmonares, sendo a principal característica histológica presente na hipertensão pulmonar crônica (pré e pós-capilar)<sup>33,34</sup>.

O sistema arterial pulmonar pode evoluir com modificações estruturais, de remodelação vascular, em resposta a condições que aumentam a pressão arterial pulmonar, como a hipóxia crônica<sup>35</sup>, a elevações mantidas na pressão venosa pulmonar, como na doença cardíaca valvar<sup>36</sup>, e a aumentos prolongados no fluxo sanguíneo, como aqueles produzidos por "shunts" intracardíacos<sup>37</sup>. A resposta de remodelação é semelhante em todas essas situações clínicas, apesar de claramente diferentes os mecanismos indutores<sup>25</sup>.

As modificações principais encontradas são: proliferação subintimal de células musculares lisas em pequenas artérias, formação de crescentes quantidades de músculo em artérias musculares normais, desenvolvimento de camada muscular em artérias distais habitualmente não-musculares, lesão plexiforme, injúria celular endotelial, destruição da parede vascular e oclusão por trombo<sup>25,33,34</sup>.

As semelhanças de achados histológicos presentes em diversas entidades clínicas de hipertensão pulmonar pré-capilar, como a hipertensão pulmonar primária, "shunts" intracardíacos, hipóxia crônica e, em especial, o tromboembolismo pulmonar crônico, sugerem que as alterações de remodelação vascular representam o efeito de longa duração e não específico da hipertensão pulmonar crônica<sup>21,38-42</sup>.

Na embolia pulmonar, a multiplicidade de cenários clínicos diferentes é produto de uma ampla variação na extensão e cronicidade da obstrução arterial pulmonar<sup>14</sup>. A história natural da doença embólica pulmonar crônica tem seu início na obstrução arterial pulmonar aguda e, apesar desta base tromboembólica ter sido questionada na atualidade<sup>43</sup>, suficiente evidência tem suportado esta causa<sup>44,45</sup>.

## Epidemiologia e quadro clínico da embolia pulmonar

A importância epidemiológica da embolia pulmonar aguda vem de sua incidência anual, que nos Estados Unidos é estimada em 630.000 casos, sendo a principal causa de mortalidade em 100.000 casos/ano, contribuindo na mortalidade de mais 100.000 casos/ano em pacientes com doenças graves coexistentes<sup>9</sup>. Estima-se que 11% dos pacientes com embolia pulmonar falecem na primeira hora, sem tratamento. Dos 563.000 casos que sobrevivem à primeira hora, o diagnóstico e o tratamento são implementados em apenas 29%, associados a uma sobrevida de 92%. A maioria das mortes (30%) ocorre entre 400.000 pacientes, nos quais a embolia pulmonar não é diagnosticada ou tratada<sup>9</sup>.

Excluindo-se a hipertensão pulmonar tromboembólica crônica, a embolia pulmonar pode ser dividida em três tipos de manifestações clínicas distintas: 1) A embolia aguda menor (< 50% de obstrução), forma mais comum, que não costuma produzir sintoma, mas quando presente o mais comum é a dispnéia. Pode ocorrer infarto em 10% dos casos e a pressão média da artéria pulmonar não costuma exceder 25mmHg; 2) Aguda maciça (> 50% de obstrução), que cursa com alterações cardiorrespiratórias severas, entre as quais se incluem a falência aguda do ventrículo direito e a hipoxemia severa. A pressão arterial pulmonar média não ultrapassa 55 mmHg; 3) Forma subaguda, de instalação lenta, na qual o sintoma principal é a dispnéia progressiva, ocorrendo hipertrofia ventricular direita, com níveis de pressão arterial superiores aos encontrados na forma aguda<sup>12</sup>.

## Tromboembolismo pulmonar crônico (TEPC)

Apesar da embolia pulmonar aguda poder produzir uma leve e transitória elevação da pressão arterial pulmonar média, certamente a hipertensão pulmonar tromboembólica mantida é atribuída ao tromboembolismo pulmonar crônico<sup>10</sup>. A persistência da hipertensão pulmonar após a embolização tem sido associada a um índice elevado de mortalidade; quanto maior a pressão na artéria pulmonar, menor o índice de sobrevida em cinco anos<sup>44</sup>. Estima-se que de 1% a 5% dos pacientes com tromboembolismo pulmonar agudo

desenvolvem hipertensão pulmonar crônica tromboembólica<sup>46,47</sup>.

Considerando-se ainda que a embolia pode ocorrer sem sintomas ou que os sintomas são freqüentemente ignorados ou diagnosticados erroneamente<sup>48</sup>, que é elevado o número de casos, que após o episódio agudo, cursa com resolução anatômica e hemodinâmica incompleta<sup>49</sup> e que novos episódios de recorrência também são pouco diagnosticados<sup>44</sup>, pode-se entender porque a maioria dos pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica, no momento do diagnóstico, se apresenta em estado avançado no curso da doença<sup>14</sup>.

O paciente com TEPC pode permanecer assintomático por muitos anos, antes que se apresente com dispnéia de esforço progressiva, intolerância ao esforço, tosse crônica não produtiva, dor torácica ao esforço, taquicardia, síncope e até *cor pulmonale*<sup>14,50,51</sup>.

## Fisiopatologia da hipertensão pulmonar no TEPC

O grau com o qual a piora hemodinâmica e sintomática está relacionada a eventos embólicos recorrentes, trombose *in situ*, mudanças na microvasculatura pulmonar ou perda dos mecanismos adaptativos do ventrículo direito, é um dos enigmas que envolvem o processo desta doença<sup>51</sup>.

Existem evidências apontando na direção de que as alterações de remodelação, que ocorrem na microvasculatura pulmonar (arteriopatia de pequenas artérias), semelhante a que ocorre em pacientes com hipertensão pulmonar de outras causas, podem ser, na maioria das vezes, o fator de piora progressiva desses pacientes. Assim: 1) Há uma pequena correlação entre a extensão da obstrução central e o grau de hipertensão; 2) Há piora hemodinâmica documentada, na ausência de evento embólico recorrente ou trombose *in situ*; 3) Há evidências histopatológicas de arteriopatia no leito vascular pulmonar (vasos de resistência), em áreas envolvidas e não envolvidas pela obstrução<sup>21</sup>.

É aparente também que, pelo menos em alguns casos, a hipertensão pulmonar associada ao TEPC tem múltiplos componentes envolvidos: 1) Obstruções centrais, acessíveis cirurgicamente; 2) Obstruções distais, inacessíveis cirurgicamente; 3) Resistência, conferida pela presença de arteriopatia

secundária à hipertensão. Como consequência, a dissociação entre o grau de obstrução angiográfica e as alterações hemodinâmicas podem ser importantes<sup>50</sup>.

## Tratamento e mortalidade do TEPC

O tratamento da TEPC é cirúrgico (tromboendarterectomia pulmonar)<sup>6,14,47,51</sup>, sendo que a mortalidade dos pacientes submetidos a essa modalidade terapêutica, em algumas das maiores séries de casos, encontra-se em torno de 5% a 23%<sup>6,47</sup>. As maiores causas de morte são o edema pós-reperfusão pulmonar (35%) e a hipertensão pulmonar pós-operatória residual (35%), seguida de falência ventricular direita<sup>47,50</sup>. A maior parte dos pacientes submetidos a tromboendarterectomia obtêm, em longo prazo, melhora hemodinâmica e sintomática, em que a maioria dos casos, que no pré-operatório encontravam-se em classe funcional III ou IV (NYHA), após a cirurgia, retornam à classe funcional I e II e às atividades normais<sup>44</sup>.

Estima-se que a tromboendarterectomia pulmonar não é curativa em aproximadamente 5% a 10% dos pacientes submetidos ao procedimento. Este grupo inclui pacientes cuja doença envolve um componente substancial de êmbolos distais, inacessíveis cirurgicamente, e aqueles que desenvolveram uma severa e irreversível alteração hipertensiva pulmonar secundária, em seu leito vascular pulmonar distal<sup>50</sup>. A mortalidade presente no TEPC, decorrente da sua evolução clínica natural ou do pós-operatório da tromboendarterectomia<sup>52</sup> e a manutenção de níveis pressóricos pulmonares elevados após um episódio embólico agudo<sup>53</sup>, têm motivado o desenvolvimento de modelos experimentais para melhor compreender quais os mecanismos envolvidos.

## Modelos experimentais de isquemia pulmonar pós-embólica

Estudos têm sido desenvolvidos na tentativa de se reproduzir os efeitos da isquemia pulmonar pós-embólica: 1) na sua instalação, utilizando materiais embólicos variados; 2) ao longo do tempo, com modelos de ligadura pulmonar ou 3) após sua resolução, com estudos de isquemia-reperfusão, no qual a isquemia é produzida tanto através de êmbolos como de ligadura arterial, e a reperfusão produzida em modelo *ex-vivo*.

Modelos experimentais desenvolvidos para elucidar as conseqüências fisiológicas da embolização pulmonar aguda têm levado a conclusões distintas, na dependência do material embolizado, do tamanho das partículas e da espécie animal estudada.

Êmbolos compostos de contas de vidro<sup>17,54</sup>, de cerâmica<sup>55</sup>, esporos e esferas de plástico não são comparáveis com a doença natural<sup>56</sup>. Coágulos sanguíneos frescos produzidos *in vitro* têm produzido resultados satisfatórios em vários estudos experimentais, sendo comparáveis à doença trombo-embólica humana aguda<sup>56,57</sup>, com uma resposta fisiopatológica a embolização complexa, envolvendo os efeitos diretos e reflexos da oclusão vascular, bem como a produção de vários mediadores vaso e bronco-ativos. A utilização de trombos experimentalmente desenvolvidos em cães, a partir das veias femorais, demonstrou persistência da hipertensão pulmonar pós-embólica<sup>56</sup>.

A reação à maioria de outros materiais embólicos utilizados na área experimental, incluindo gordura<sup>15,58,59</sup> e ar<sup>17,60</sup>, é diferente e mais consistente com os fenômenos de injúria pulmonar e edema, mediado pelo dano induzido pelos neutrófilos à vasculatura. A embolia pulmonar com ar, em ratos, pode produzir obstrução da microvasculatura e levar a alterações na permeabilidade, liberação de mediadores e injúria de envolvimento leucocitário, com conseqüente elevação da pressão arterial pulmonar<sup>61</sup>.

Através da embolia experimental tem se estudado as variações na resistência vascular e na pressão arterial pulmonares<sup>62</sup>, alterações de troca gasosa<sup>54</sup>, alterações no parênquima pulmonar, como edema<sup>17</sup>, hemorragia intra-alveolar<sup>56</sup> ou infarto<sup>63</sup>.

Estudo realizado em cães estabeleceu o papel dos fatores humorais liberados pela agregação plaquetária na embolia pulmonar, excluindo nesse modelo agudo a participação dos fatores mecânico e reflexo, como a vasoconstrição, na produção das alterações presentes de queda no fluxo capilar, de aumento da resistência vascular pulmonar, edema intersticial, atelectasia e hemorragia<sup>56</sup>. No entanto, estudo também realizado em cães, com a utilização de coágulos como material embólico, após 60 minutos, não verificou presença de edema, hemorragia intra-alveolar ou infarto pulmonar<sup>63</sup>.

O papel da obstrução mecânica, dos reflexos neurológicos e dos mecanismos humorais tem sido controverso<sup>16</sup>, em parte também, por causa dos diversos tipos experimentais de embolia pulmonar que têm sido estudados<sup>56</sup>.

#### Modelos de obstrução não embólica da artéria pulmonar

Tem sido utilizada a obstrução não embólica da artéria pulmonar, desde meados de 1930<sup>28,64-69</sup>, procurando analisar os efeitos decorrentes do componente mecânico isolado, isquêmico, presente no fenômeno tromboembólico. Os primeiros estudos de obstrução arterial experimental não descreveram alterações no sistema arterial pulmonar<sup>28,64-69</sup>. O mecanismo pelo qual essas alterações ocorrem na obstrução arterial experimental ainda não está estabelecido<sup>70</sup>. Dependendo do método pelo qual a oclusão é realizada, os resultados podem ser diferentes<sup>66</sup>, apesar dos efeitos ao longo do tempo, no parênquima pulmonar após a embolia maciça, serem semelhantes àqueles obtidos na ligadura experimental da artéria pulmonar<sup>66</sup>.

Estudos dos efeitos da ligadura da artéria pulmonar na circulação brônquica têm sido conduzidos em cães<sup>70</sup>, ovelhas<sup>71</sup>, ratos<sup>64</sup>, camundongos<sup>72</sup>, coelhos<sup>73</sup> e porcos<sup>74</sup>, sendo controverso o uso dos resultados obtidos por esses estudos no homem<sup>75</sup>. O rato é definido como uma espécie adequada, pelas semelhanças anatômicas do sistema arterial pulmonar do homem, com pequenas artérias constituídas por uma camada média muscular, circundada por duas elásticas (interna e externa), das veias pulmonares, com uma fina parede, circundada apenas por uma camada elástica externa e do sistema arterial brônquico, com a parede muscular mais espessa em relação ao lúmen (nas artérias pulmonares) e a presença apenas da camada elástica interna<sup>64</sup>.

A ligadura da artéria pulmonar determina angiogênese, conceituada em estudos com várias espécies animais, que se inicia entre o 2º e o 5º dias<sup>64,71</sup>, atingindo um máximo entre o 30º e o 40º dias<sup>64,68,71</sup> após a obstrução. Semelhantes estudos definiram, ainda, a presença de anastomoses broncopulmonares (circulação colateral)<sup>76</sup>, no nível pré-capilar, com a presença de fluxo retrógrado<sup>64</sup> através do sistema arterial pulmonar obstruído.

A associação entre a ocorrência de remodelação vascular e as anastomoses (circulação

colateral) entre o sistema brônquico e pulmonar foi descrita em modelo de injúria vascular pulmonar, produzida por embolização aérea em ovelhas<sup>77</sup>. Definições precisas foram estabelecidas ao longo das décadas em relação à presença da circulação colateral e angiogênese na vasculatura pulmonar pós-obstrutiva ou à participação da circulação brônquica na proteção do parênquima pulmonar pós-isquemia<sup>64,78</sup>.

As conseqüências da obstrução arterial pulmonar em nível do parênquima pulmonar, como o infarto, também têm tido a atenção das pesquisas, nas quais, em cachorros, chegou-se à conclusão que o efeito protetor da circulação brônquica<sup>76</sup> não impede a ocorrência de infarto hemorrágico, quando há prejuízo no retorno do sangue através das veias pulmonares<sup>79</sup>. A ligadura arterial pulmonar de fetos de ovelhas não produziu infarto pulmonar, mas determinou níveis de pressão arterial pulmonar elevados<sup>80</sup>. Outros efeitos são relatados nos diversos estudos, como o edema intra-alveolar e intersticial<sup>81</sup>, que parece ocorrer em obstruções de artérias menores que 50 µm<sup>82</sup>, atelectasia e hemorragia perivascular, inclusive no pulmão contra-lateral não obstruído<sup>56</sup>.

A isquemia pulmonar seguida de reperfusão, em modelos experimentais, tem avaliado o comportamento da circulação brônquica e do parênquima pulmonar após a reperfusão. Sabe-se que a obstrução arterial pulmonar experimental, aparentemente, não produz um estado de isquemia severa, na dependência do suprimento dado pela circulação brônquica, nas fases aguda e crônica isquêmicas<sup>83</sup>.

O fluxo na circulação brônquica após a obstrução arterial pulmonar se correlaciona inversamente à extensão da injúria após a reperfusão<sup>73</sup>, com a ocorrência na tromboendarterectomia experimental de refluxo brônquico pela artéria pulmonar desobstruída, indicando a formação de circulação colateral entre os dois sistemas circulatórios pulmonares<sup>84</sup>.

Nos modelos de ligadura de artéria pulmonar com reperfusão, a extensão do edema é inversamente proporcional ao fluxo na circulação brônquica. A perfusão brônquica pode atenuar o dano pulmonar induzido pela isquemia, bem como acelerar a reabsorção do edema devido ao aumento do diâmetro e do número dos vasos brônquicos<sup>73,83</sup>.

Através da ligadura arterial pulmonar tem sido estudado também o efeito da reperfusão pós-embólica aguda: em cães, com ausência de lesões alveolares pós-obstrutivas, mas presença de dano alveolar, com exsudação, hemorragia e inflamação, após a reperfusão do parênquima pulmonar<sup>52</sup>; em ratos, com necrose hemorrágica pulmonar<sup>85</sup>.

### Remodelação vascular e hipertensão pulmonar experimentais

A elevação da pressão arterial pulmonar mantida ao longo do tempo, relacionada à presença de remodelação vascular, comum a diversas formas de hipertensão pulmonar, tem sido estudada através de modelo experimental indutor de hiperfluxo vascular, com anastomoses entre as circulações sistêmica e pulmonar e de modelo indutor de aumento na resistência vascular pulmonar, como na hipóxia<sup>86,87</sup> e no uso da monocrotalina<sup>88,89</sup>.

A muscularização que ocorre nas artérias pré-capilares pulmonares, em modelos experimentais de hipóxia em ratos, é essencialmente idêntica nos aspectos histológicos à que ocorre em um paciente com um defeito cardíaco no septo inter-atrial, sendo reversíveis após a retirada do animal do ambiente hipoxêmico, independente da presença, então, de um regime de hipertensão pulmonar<sup>90-92</sup>.

As alterações produzidas pela monocrotalina inicialmente são caracterizadas por aumento da camada endotelial arterial pulmonar<sup>93</sup>. Estudos na atualidade têm obtido completa regressão das alterações de hipertrofia muscular arterial induzidas pela monocrotalina, com maior sobrevida dos animais tratados (92% versus 39%)<sup>89</sup>.

A anastomose da artéria subclávia com a artéria pulmonar, em ratos, produz hiperfluxo que, na ausência de injúria prévia da artéria elástica, não leva a alterações de remodelação vascular, como a proliferação intimal, sugerindo que, apesar da exposição arterial pulmonar elástica a um regime pressórico sistêmico, sem injúria endotelial prévia não há remodelação vascular<sup>94</sup>.

A relação entre as alterações histológicas de remodelação vascular e a presença de um regime de hipertensão arterial pulmonar tem sido demonstrada experimentalmente, com maiores níveis de pressão diretamente relacionados a lesões mais severas e progressivas de remodelação<sup>95</sup>, reproduzindo os achados histopatológicos na clínica<sup>38,96</sup>.

Os mecanismos que iniciam e mantêm a remodelação vascular ainda não estão claros, e os modelos animais nem sempre parecem com o padrão de remodelação vascular associado às várias formas de hipertensão pulmonar no adulto; isto é devido, entre outros fatores, a diferenças entre espécies estudadas, duração da remodelação, tipo da injúria ou fatores de variação hemodinâmica<sup>94</sup>.

Um grupo de autores tem estudado a arteriopatia após a obstrução arterial experimental (POPV- Postobstructive Pulmonary Vasculopathy), reproduzindo a experiência de Weibel, com a neovascularização brônquica, com resultados em remodelação vascular contrastantes entre as espécies animais utilizadas, com período máximo de avaliação de quatro semanas no rato e utilizando-se do pulmão contra-lateral normal como controle<sup>97,98</sup>. Este modelo de vasculopatia artificial pós-obstrutiva tem relevância clínica, particularmente no TEPC<sup>70</sup>. A presença de alterações progressivas na circulação pulmonar na presença de hipertensão pulmonar crônica teve sua avaliação, de maneira sistemática, realizada em diversas situações clínicas e experimentais<sup>37-42,65,70,91,97-99</sup>.

Em avaliação por biópsia pulmonar, as mudanças vasculares no território arterial pulmonar, decorrentes de hiperfluxo na vigência de hipertensão pulmonar foram quantificadas sistematicamente, com a obtenção de uma estratificação de lesões reversíveis e irreversíveis<sup>37</sup>, a exemplo de modelo experimental de hipertensão pulmonar com remodelação vascular por hipóxia<sup>90,91</sup>.

Também por biópsia, estudo recente, realizado em número pequeno de pacientes com TEPC, sugeriu não haver correlação direta entre a severidade das lesões arteriais e os níveis de pressão arterial pulmonar, bem como que a presença dessas alterações vasculares de remodelação não excluem um bom resultado no tratamento cirúrgico da EPC<sup>21</sup>.

Apesar de controverso seu papel, é certo que as lesões no leito vascular distal, no TEPC, têm caráter semelhante à remodelação vascular presente em outras formas de hipertensão pulmonar, necessitando, entretanto, uma quantificação sistemática ao longo do tempo de isquemia, a fim de determinar o caráter progressivo e irreversível da lesão de pequenas artérias, já bem estabelecido nessas outras formas de hipertensão arterial crônica.

Faz-se necessário, ainda, entender se as semelhanças do processo de remodelação vascular que ocorre na hipóxia, no hiperfluxo e na obstrução arterial pulmonar embólica, devem-se exclusivamente à ação da hipertensão arterial pulmonar, uma vez que na embolia a injúria pulmonar que precede a instalação de um regime elevado de pressão arterial pulmonar é processo exclusivo da extensão de parênquima pulmonar submetido à isquemia.

### SUMMARY

#### PULMONARY EMBOLIC ISCHEMIA-CLINICAL AND EXPERIMENTAL ASPECTS

*Pulmonary ischemia is usually related with embolic mechanisms, and this mechanic artery occlusion is not always followed by severe ischemic consequences, because the bronchial circulation changes supply the areas without blood flow. However, small artery vascular remodeling occurs, related to persistent high pulmonary pressure levels, mainly in the chronic pulmonary thromboembolism. Experimental models have been produced to study the relationship between mechanic artery occlusion, pulmonary hypertension and vascular remodeling, however, more systematic evaluation is necessary to understand such a these relationship, in the ischemic and not ischemic lung parenchyma.* [Rev Assoc Med Bras 2003; 49(3): 342-8]

KEY WORDS: Pulmonary embolism (epidemiology; physiopathology). Pulmonary circulation. Hypertension, pulmonary.

### REFERÊNCIAS

1. Deffebach ME, Charan NB, Lakshminarayan S, Butler J. The bronchial circulation. Small, but a vital attribute of the lung. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:463-81.
2. Semenza GL. Tissue ischemia: pathophysiology and therapeutics. *J Clin Invest* 2000; 106:613-4.
3. Dantzer DR. Pulmonary embolism. In: Crystal RG, West JB, editors. *The lung*. New York: Raven Press; 1991. p. 1199-207.
4. Trendelenburg F. Über die operative behandlung der embolie der lungarterie. *Arch Klin Chir* 1908; 86: 686-700.
5. Roh CE, Greene DG, Himmelstein A, Humphreys GH, Baldwin E DeF. Cardiopulmonary function studies in a patient with ligation of the left pulmonary artery. *Am J Med* 1949; 795-8.
6. Jamieson SW. Pulmonary thromboendarterectomy. *Heart* 1998; 79: 118-20.

7. Kauczor HU, Schwickert HC, Mayer E, Schweden F, Schild HH, Thelen M. et al. CT of bronchial arteries in chronic thromboembolism. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18:855-61.
8. Virchow RLK. *Gesammelte abhandlungen zur wissenschaftlichen medicin*. Frankfurt, Germany: Meidinger sohn u Comp; 1856. p.295, 294-96.
9. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow?: natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest* 2002; 122:1440-56.
10. Wagenvoort CA. Pathology of pulmonary thromboembolism. *Chest* 1995; 107 (1 Suppl):10S-7S.
11. Tsao MS, Schraufnagel D, Wang NS. Pathogenesis of pulmonary infarction. *Am J Med* 1982; 72: 599-606.
12. Riedel M. Acute pulmonary embolism I: pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. *Heart* 2001; 85:229-40.
13. Podbregar M, Krivec B, Voga G. Impact of morphologic characteristics of central pulmonary thromboemboli in massive pulmonary embolism. *Chest* 2002; 122:973-9.
14. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345:1465-72.
15. Dudley TM, Elliott CG. Pulmonary embolism from amniotic fluid, fat, and air. *Prog Cardiovasc Dis* 1994; 36:447-74.
16. Dhurandhar HN, Brown C, Barrett J, Litwin MS. Pulmonary structural changes following microembolism and blood transfusion. A light and electron microscopic study. *Arch Pathol Lab Med* 1979; 103:335-40.
17. Flick MR, Perel A, Staub NC. Leukocytes are required for increased lung microvascular permeability after microembolization in sheep. *Circ Res* 1981; 48:344-51.
18. Morgenstern E, Korell U, Richter J. Platelets and fibrin strands during clot retraction. *Thromb Res* 1984; 33:617-23.
19. Endrys J, Hayat N, Cherian G. Comparison of bronchopulmonary collaterals and collateral blood flow in patients with chronic thromboembolic and primary pulmonary hypertension. *Heart* 1997; 78: 171-6.
20. Kay MJ. Pulmonary vascular lesions in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1994; 105:1619-20.
21. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 103:685-92.
22. Wood DA, Miller M. The role of the dual pulmonary circulation in various pathologic conditions of the lungs. *J Thoracic Surg* 1938; 7: 649.
23. Malik AB, Tracy SE. Bronchovascular adjustments after pulmonary embolism. *J Appl Physiol* 1980; 49: 476-81.
24. Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med* 1994; 330: 1431-8.
25. Dzau VJ, Horiuchi M. Vascular remodeling—the emerging paradigm of programmed cell death (apoptosis): the Francis B. Parker lectureship. *Chest* 1998; 114: 91-99S.
26. Thybo NK, Stephens N, Cooper A, Aalkjaer C, Heagerty AM, Mulvany MJ. Effect of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untreated essential hypertension. *Hypertension* 1995; 25: 474-81.
27. Mulvany MJ, Baumbach GL, Aalkjaer C, Heagerty AM, Korsgaard N, Schiffrin EL et al. Vascular remodeling. *Hypertension* 1996; 28:505-6.
28. Heagerty AM, Aalkjaer C, Bund SJ, Korsgaard N, Mulvany MJ. Small artery structure in hypertension. Dual processes of remodeling and growth. *Hypertension* 1993; 21:391-7.
29. Norrelund H, Christensen KL, Samani NJ, Kimber P, Mulvany MJ, Korsgaard N. Early narrowed afferent arteriole is a contributor to the development of hypertension. *Hypertension* 1994; 24:301-8.
30. Langille BL, O'Donnell F. Reductions in arterial diameter produced by chronic decreases in blood flow are endothelium-dependent. *Science* 1986; 231:405-7.
31. Greene AS, Tonellato PJ, Lui J, Lombard JH, Cowley AW Jr. Microvascular rarefaction and tissue vascular resistance in hypertension. *Am J Physiol* 1989; 256:126-31.
32. Davies PF, Tripathi SC. Mechanical stress mechanisms and the cell: An endothelial paradigm. *Circ Res* 1993; 72:239-45.
33. Riley DJ. Vascular remodeling. In: Crystal RG, West JB, editors. *The lung*. New York: Raven Press; 1991. p. 1189-98.
34. Frazier AA, Galvin JR, Franks TJ, Rosado-De-Christenson ML. From the archives of the AFIP: pulmonary vasculature: hypertension and infarction. *Radiographics* 2000; 20:491-542.
35. McLoughlin P, Hopkins N. Pulmonary vascular remodelling in chronic lung disease. *Journal of Anatomy* 2002; 200:205.
36. Langleben D, Lamoureux E, Marcotte F, Schlesinger R, Dragataki L, Crowe MJ et al. Mitral stenosis obscuring the diagnosis of plexogenic pulmonary arteriopathy and familial pulmonary hypertension. *Thorax* 2000; 55:247-8.
37. Rabinovitch M, Haworth SG, Castaneda AR, Nadas AS, Reid LM. Lung biopsy in congenital heart disease: a morphometric approach to pulmonary vascular disease. *Circulation* 1978; 58:1107-22.
38. Heath D, Edwards JE Jr. The pathology of hypertensive pulmonary disease: a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation* 1958; 18:533-47.
39. Smith P, Heath D, Yacoub M, Madden B, Caslin A, Gosney J. The ultrastructure of plexogenic pulmonary arteriopathy. *J Pathol* 1990; 160:111-21.
40. Wagenvoort CA. Lung biopsy specimens in the evaluation of pulmonary vascular disease. *Chest* 1980; 77: 614-25.
41. Pietra GG, Edwards WD, Kay JM, Rich S, Kernis J, Schloo B et al. Histopathology of primary pulmonary hypertension. A qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the National Heart, Lung, and Blood Institute, Primary Pulmonary Hypertension Registry. *Circulation* 1989; 80:1198-206.
42. Heath D, Smith P, Gosney J, Mulcahy D, Fox K, Yacoub M et al. The pathology of the early and late stages of primary pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1987; 58:204-13.
43. Egermayer P, Peacock AJ. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. *Eur Respir J* 2000; 15:440-8.
44. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81:151-8.
45. Fedullo PF, Rubin LJ, Kerr KM, Auger WR, Channick RN. The natural history of acute and chronic thromboembolic disease: the search for the missing link. *Eur Respir J* 2000; 15:435-7.
46. Meignan M, Rosso J, Gauthier H, Brunengo F, Claudel S, Sagnard L et al. Systematic lung scans reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2000; 160:159-64.
47. Jamieson SW, Kapelanski DP. Pulmonary endarterectomy. *Curr Probl Surg* 2000; 37:165-252.
48. Karwinski B, Svendsen E. Comparison of clinical and postmortem diagnosis of pulmonary embolism. *J Clin Pathol* 1989; 42:135-9.
49. Peterson KL. Acute pulmonary thromboembolism: has its evolution been redefined? *Circulation* 1999; 99:1280-3.
50. Fedullo PF, Kerr KM, Auger WR, Jamieson SW, Kapelanski DP. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2000; 21:563-74.
51. Dunning J, McNeil K. Pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 1999; 54:755-6.
52. Fukahori M, Murata T, Mohammed MU, Fukuyama N, Nakazawa H. Early reperfusion induces alveolar injury in pulmonary embolism. *Chest* 1997; 111:198-203.
53. Moser KM, Cantor JP, Olman M, Villespin I, Graif JL, Konopka R et al. Chronic pulmonary thromboembolism in dogs treated with tranexamic acid. *Circulation* 1991; 83:1371-9.
54. Malik AB, van der Zee H. Time course of pulmonary vascular response to microembolization. *J Appl Physiol* 1977; 43:51-8.
55. Kim H, Yung GL, Marsh JJ, Konopka RG, Pedersen CA, Chiles PG et al. Endothelin mediates pulmonary vascular remodeling in a canine model of chronic embolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000; 15:640-8.
56. Ozdemir IA, Webb WR, Wax SD. Effect of neural and humoral factors on pulmonary hemodynamics and microcirculation in pulmonary embolism. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974; 68:896-904.

57. Cabrera Fischer EI, Willshaw P, de Forteza E, Biagetti M, Altman R, Morales MC et al. Animal model of acute pulmonary thromboembolism treated by local recirculation of streptokinase through the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93:620-7.
58. Jacobs RR, Wheeler EJ, Jelenko C 3rd, McDonald TF, Bliven FE. Fat embolism: a microscopic and ultrastructure evaluation of two animal models. *J Trauma* 1973; 13:980-93.
59. Nakata Y, Tanaka H, Kuwagata Y, Yoshioka T, Sugimoto H. Triolein-induced pulmonary embolization and increased microvascular permeability in isolated perfused rat lungs. *J Trauma* 1999; 47:111-9.
60. Takeoka M, Sakai A, Ueda G, Ge RL, Panos RJ, Taniguchi S. Influence of hypoxia and pulmonary air embolism on lung injury in perfused rat lungs. *Respiration* 1996; 63:346-51.
61. Wang D, Li MH, Hsu K, Shen CY, Chen HI, Lin YC. Air embolism-induced lung injury in isolated rat lungs. *J Appl Physiol* 1992; 72:1235-42.
62. Bottiger BW, Motsch J, Dorsam J, Mieck U, Gries A, Weimann J, et al. Inhaled nitric oxide selectively decreases pulmonary artery pressure and pulmonary vascular resistance following acute massive pulmonary microembolism in piglets. *Chest* 1996; 110:1041-7.
63. Kasinski N, Ferreira C, Giannotti Filho O, Afonso JE, Lopes dos Santos M, Barcellini A. Pulmonary structural changes in thromboembolism. Experimental study in dogs. *Rev Paul Med* 1984; 102:7-12.
64. Weibel ER. Early stages in the development of collateral circulation to the lung in the rat. *Circulation Research* 1960; 8:353-76.
65. Shure D, Dockweiler D, Peters RM. Post-obstructive pulmonary arteriopathy occurs without elevation of distal (obstructed) pulmonary artery pressure in a canine model. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:A402.
66. Morgan TE, Edmunds LH Jr. Pulmonary artery occlusion. II. Morphologic studies. *J Appl Physiol* 1967; 22:1002-11.
67. Liebow AA, Hales MR, Bloomer WE, Harrison W, Lindskog GE. Studies on the lung after ligation of the pulmonary artery. *Anatomical changes. Am J Pathol* 1950; 26:177-85.
68. Horine CF, Warner CG. Experimental occlusion of the pulmonary artery. An anatomic study. *Arch Surg* 1934; 28:139-49.
69. Van Allen CM, Nocoll GL, Tuttle WM. Lung changes after occlusion of pulmonary artery branches by embolus and by ligation. *Yale J Biol Med* 1930; 2:363-89.
70. Michel RP, Hakim TS. Increased resistance in postobstructive pulmonary vasculopathy: structure-function relationships. *J Appl Physiol* 1991; 71:601-10.
71. Charan NB, Carvalho P. Angiogenesis in bronchial circulatory system after unilateral pulmonary artery obstruction. *J Appl Physiol* 1997; 82:284-91.
72. Mitzner W, Lee W, Georgakopoulos D, Wagner E. Angiogenesis in the mouse lung. *Am J Pathol* 2000; 157:93-101.
73. Kowalski TF, Guidotti S, Deffebach M, Kubilis P, Bishop M. Bronchial circulation in pulmonary artery occlusion and reperfusion. *J Appl Physiol* 1990; 68:125-9.
74. Haworth SG, de Leval M, Macartney FJ. How the left lung is perfused after ligating the left pulmonary artery in the pig at birth: clinical implications for the hypoperfused lung. *Cardiovasc Res* 1981; 15:214-26.
75. Heath D. The rat is a poor animal model for the study of human pulmonary hypertension. *Cardioscience* 1992; 3:1-6.
76. Remy J, Deschildre F, Artaud D, Remy-Jardin M, Copin MC, Bordet R, et al. Bronchial arteries in the pig before and after permanent pulmonary artery occlusion. *Invest Radiol*. 1997; 32:218-24.
77. Johnson JE, Perrett EA, Meyrick B. Pulmonary veins and bronchial vessels undergo remodeling in sustained pulmonary hypertension induced by continuous air embolization into sheep. *Exp Lung Res* 1997; 23:459-73.
78. LoCicero J 3rd, Massad M, Matano J, Greene R, Dunn M, Michaelis LL. Contribution of the bronchial circulation to lung preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101:807-14.
79. Jandik J, Endrys J, Rehulova E, Mraz J, Sedlacek J, De Geest H. Bronchial arteries in experimental pulmonary infarction: angiographic and morphometric study. *Cardiovasc Res* 1993; 27:1076-83.
80. Pickard LR, Tepas JJ 3rd, Inon A, Hutchins GM, Shermeta DW, Haller JA Jr. Effect of pulmonary artery ligation on the developing fetal lung. *Am Surg* 1979; 45:793-6.
81. Mulvin DW, Jones DK, Howard RB, Grosso MA, Repine JE, Johnston MR. Extracellular flush solution that contains blood, mannitol, albumin, and prostacyclin protects rat lungs from six hours of ischemia. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10:986-9.
82. Dawson CA, Rickaby DA, Linehan JH. Influence of size of emboli on extravascular lung water. *J Appl Physiol* 1989; 67:663-70.
83. Fadel E, Mazmanian GM, Chapelier A, Baudet B, Detruit H, de Montpreville V, et al. Lung reperfusion injury after chronic or acute unilateral pulmonary artery occlusion. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1294-300.
84. Fadel E, Riou JY, Mazmanian M, Brenot P, Dulmet E, Detruit H, et al. Pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic obstruction of the pulmonary artery in piglets. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117:787-93.
85. Murata T, Nakazawa H, Mori I, Ohta Y, Yamabayashi H. Reperfusion after a two-hour period of pulmonary artery occlusion causes pulmonary necrosis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:1048-53.
86. Lai YL, Chu SJ, Ma MC, Chen CF. Temporal increase in the reactivity of pulmonary vasculature to substance P in chronically hypoxic rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 282:R858-64.
87. Meyrick B, Reid L. The effect of continued hypoxia on rat pulmonary arterial circulation. An ultrastructural study. *Lab Invest* 1978; 38:188-200.
88. Chen MJ, Chiang LY, Lai YL. Reactive oxygen species and substance P in monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001; 171:165-73.
89. Cowan KN, Heilbut A, Humpal T, Lam C, Ito S, Rabinovitch M. Complete reversal of fatal pulmonary hypertension in rats by a serine elastase inhibitor. *Nat Med* 2000; 6:698-702.
90. Hislop A, Reid L. Changes in the pulmonary arteries of the rat during recovery from hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Br J Exp Pathol* 1977; 58:653-62.
91. Meyrick B, Reid L. Hypoxia-induced structural changes in the media and adventitia of the rat hilar pulmonary artery and their regression. *Am J Pathol* 1980; 100:151-78.
92. Voelkel NF, Tuder RM. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: a model for what human disease? *J Clin Invest* 2000; 106:733-8.
93. Wilson DW, Segall HJ, Pan LC, Dunston SK. Progressive inflammatory and structural changes in the pulmonary vasculature of monocrotaline-treated rats. *Microvasc Res* 1989; 38:57-80.
94. Tanaka Y, Schuster DP, Davis EC, Patterson GA, Botney MD. The role of vascular injury and hemodynamics in rat pulmonary artery remodeling. *J Clin Invest* 1996; 98:434-42.
95. Okada K, Tanaka Y, Bernstein M, Zhang W, Patterson GA, Botney MD. Pulmonary hemodynamics modify the rat pulmonary artery response to injury. A neointimal model of pulmonary hypertension. *Am J Pathol* 1997; 151:1019-25.
96. Rabinovitch M, Keane JF, Fellows KE, Castaneda AR, Reid L. Quantitative analysis of the pulmonary wedge angiogram in congenital heart defects. Correlation with hemodynamic data and morphometric findings in lung biopsy tissue. *Circulation*. 1981; 63:152-64.
97. Shi W, Hu F, Kassouf W, Michel RP. Altered reactivity of pulmonary vessels in postobstructive pulmonary vasculopathy. *J Appl Physiol* 2000; 88:17-25.
98. Shi W, Cernacek P, Hu F, Michel RP. Endothelin reactivity and receptor profile of pulmonary vessels in postobstructive pulmonary vasculopathy. *Am J Physiol* 1997; 273:H2558-64.
99. Anderson EG, Simon G, Reid Lynne. Primary and thrombo-embolic pulmonary hypertension: a quantitative pathological study. *J Pathol* 1972; 110:273-93.

---

Artigo recebido: 27/12/02  
 Aceito para publicação: 28/05/03

---