Artigo original

Entendendo a Estrutura Microscópica e Submicroscópica da Barreira Alvéolo-Capilar na Lesão Pulmonar Aguda.

Understanding the Microscopic and Submicroscopic Structure of the Alveolar-Capillary

Membrane in Acute Lung Injury.

Vera L. Capelozzi¹.

RESUMO

A lesão pulmonar aguda/síndrome do desconforto respiratório agudo (LPA/SDRA) pode ser induzida por diferentes causas. A lesão pulmonar ocorre por efeito direto sobre as células epiteliais pulmonares ou em decorrência de efeito indireto sobre as células endoteliais, onde o dano pulmonar decorre da liberação de mediadores inflamatórios em órgãos distais. Neste artigo, enfatizamos as diferenças microscópicas e submicroscópicas no pulmão envolvido na LPA e SDRA, ambas caracterizadas por intensa resposta inflamatória local com acúmulo de diferentes tipos celulares.

O remodelamento do parênquima pulmonar caracterizado por fibroelastogênese ocorre em paralelo com o processo inflamatório. O prognóstico do paciente dependerá da resolução do evento inicial e do balanço entre a intensidade das respostas inflamatória e de remodelamento. Diferentes protocolos tentam modificar ambas as respostas, mas todos com resultados negativos.

Postulamos que, para uma melhor compreensão da fisiopatologia da SDRA, diferenças microscópicas e submicroscópicas devem ser consideradas. Logo, para se estabelecer uma conduta clínica mais precisa e melhorar o prognóstico desses pacientes, deve-se considerar a etiologia da LPA/SDRA.

Descritores: síndrome do desconforto respiratório do adulto/patologia; lesão pulmonar aguda/patologia; microscopia eletrônica; microscopia confocal.

ABSTRACT

Acute lung injury/acute respiratory distress syndrome (ALI/ARDS) can be induced by various causes. Lung injury can occur through direct or indirect effects on the lung epithelial cells, the latter caused by the release of inflammatory mediators in distal organs. In this article, we emphasize the lung microscopy and ultrastructural changes seen in ALI and ARDS, both of which are characterized by an intense inflammatory process with cell infiltration.

The lung parenchyma remodeling process is characterized by fibroelastogenesis occurring in parallel with the inflammatory process. The prognosis depends on the resolution of the initial event and on the balance between the inflammatory response and the remodeling process. Although various protocols have been developed in attempts to modify those aspects, none have produced positive results.

We postulate that a better understanding of ARDS cannot be gained without taking lung microscopy and ultrastructural analysis of the lung parenchyma into account. Therefore, in order to improve the clinical management and the prognosis of patients with ALI/ARDS, the etiology of the syndrome should be considered.

Keywords: adult respiratory distress syndrome/pathology; acute lung injury/pathology; microscopy, electron; microscopy, confocal.

1. Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil. Não há qualquer conflito de interesses.

Endereço para correspondência: Vera Luiza Capelozzi. Departamento de Patologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Avenida Dr. Arnaldo, 455. CEP: 01246-903, São Paulo, SP, Brasil. Tel: +55 11 3061-7427. E-mail: vcapelozzi@lim05.fm.usp.br.

INTRODUÇÃO

Sob a denominação lesão pulmonar aguda (LPA) e síndrome do desconforto respiratório agudo (SRDA) estão incluídas doenças multifatoriais nas quais uma resposta inflamatória aguda determina o aumento da permeabilidade capilar pulmonar, manifestando-se clinicamente por hipoxemia severa, infiltrados difusos nas imagens radiográficas e diminuição da complacência pulmonar (1). Posteriormente, medidas sintomáticas frequentemente empregadas, como a ventilação mecânica, poderão amplificar a resposta inflamatória e danificar os pulmões. Diferentes protocolos tentam modificar a resposta inflamatória, porém todos com resultados negativos. Além disso, não se dispõem de critérios clínicos que possam identificar quais pacientes irão desenvolver LPA/SDRA, sugerindo a necessidade de novas ferramentas para aumentar a precisão diagnóstica (2). Muitos autores têm estudado as diferenças morfológicas a procura do que possa estar relacionado ao dramático mecanismo da hipoxemia (3). Nesta revisão, a estrutura da barreira alvéolo-capilar será abordada com relação à microscopia ótica, reconstrução tridimensional pelo microscópio confocal e microscopia eletrônica.

DANO ALVEOLAR DIFUSO

O dano alveolar difuso (DAD) é definido por um padrão histológico de LPA, caracterizado por lesão segmentar difusa e severa da barreira alvéolo-capilar, presente nos pulmões de pacientes com LPA/SDRA (4,5). Subdivide-se de acordo com o curso temporal da lesão em estágio precoce e tardio, designados, respectivamente, como DAD agudo e DAD fibroproliferativo (4).

Estágio Agudo Exsudativo

Precocemente, a avaliação submicroscópica demonstra apoptose de pneumócitos tipo II (Figuras 1A e 1B) e de células endoteliais (Figuras 1C e 1D).

Apoptose

A apoptose ou morte celular programada desencadeia-se por alterações na expressão gênica (p53 e Bcl-2). A citocina *tumor necrosis factor* (TNF, fator de necrose tumoral) induz apoptose nas células endoteliais normais (6-9). Sabe-se também que células epiteliais alveolares cultivadas in vitro liberam um fator que protege as células endoteliais da artéria pulmonar da apoptose em resposta ao TNF (10). Esse fenômeno sugere que a integridade dos dois tipos de células lesados na SDRA — endotelial e epitelial — ocorre independentemente. A lesão das células endoteliais determina a perda da continuidade da parede capilar, promovendo o edema pulmonar (11).



Figura 1 - Características submicroscópicas do pulmão no estágio precoce do DAD. Os capilares (Cap) estão tortuosos por congestão. Em A, pneumócitos tipo 2 (P2) em apoptose desprendem-se da membrana basal (setas) com a cromatina densamente marcada junto à membrana nuclear. Núcleos dos P2 apresentam condensação da cromatina para formar aglomerados circunscritos, uniformemente densos, como massas em crescente que comprimem o envelope nuclear (Em A e B). Note as organelas degeneradas no interior dos P2 (Em A, B e D). Em B, o núcleo das células endoteliais (End) também aparece em apoptose. Em C e D, início do efluxo de neutrófilos (Neu). Coloração: citrato de chumbo e uranila

A lesão das células epiteliais permite que o fluido ganhe acesso aos espaços aéreos, e o preenchimento alveolar conduz ao colapso alveolar pela diminuição da tensão superficial (11). O aumento da deformidade vascular determina aderência dos neutrófilos à parede dos pequenos vasos. A microvasculatura lesada reflete a expressão de moléculas de adesão na superfície de células endoteliais, leucócitos e plaquetas (8). A superfamília de integrinas, selectinas e imunoglobulinas representam as principais famílias dessas moléculas envolvidas. As integrinas são expressas por leucócitos, os membros da superfamília de imunoglobulinas são expressos por células endoteliais, e as selectinas são expressas por ambos (12). As selectinas promovem o rolamento dos leucócitos ao longo da parede vascular, os quais se movem para a superfície das células endoteliais estimulados por citocinas, radicais oxidantes e outros sinais pró-inflamatórios. A seguir, moléculas de adesão são expressas para determinar o achatamento e o afilamento dos leucócitos nas vênulas pós-capilares, ativando assim os leucócitos. Finalmente, as células migram através das junções celulares endoteliais, atravessando a membrana basal em direção ao lúmen alveolar. O vazamento capilar reflete a lesão da membrana basal ou áreas desnudas de endotélio (12). O aumento da permeabilidade representa outra propriedade sinalizada das células endoteliais (13). Ambos os tipos de células epiteliais alveolares são lesadas na SDRA (8,9). A lesão das células do tipo I causa alterações na função da barreira (permeabilidade) e nas trocas gasosas. A lesão das células do tipo II resulta em disfunção do surfactante (14).

Microscopicamente, o estágio agudo do DAD é caracterizado por edema intra-alveolar e intersticial (Figura 2). Ab'Saber et al. (15) compararam a SDRA fatal e a hemorragia alveolar em espécimes pulmonares usando imunofluorescência e microscopia confocal. A SDRA revelou lesões epiteliais, membranas hialinas e exsudatos fibrinosos (Figuras 3A e 3B), enquanto a hemorragia alveolar mostrou descontinuidade nas paredes alveolares, extravasamento de hemácias ao interstício e espaço alveolar (Figuras 3C e 3D). Esse estágio é seguido por colapso alveolar (Figura 2A). De fato, Katzenstein et al. (16) descreveram o colapso alveolar como uma forma importante de remodelamento ativo no DAD. Posteriormente, Myers et al. (17) demonstraram que o mesmo fenômeno ocorre em outras pneumonias intersticiais fibróticas. A destruição do revestimento epitelial e a aposição de dois septos desnudos são seguidas de re-epitelização da superfície aérea exposta, levando à perda permanente de alvéolos (16-18). Gomes et al. (19) estudaram as características estruturais do remodelamento ativo no DAD. Demonstraram que, no colapso alveolar, os septos alveolares desnudos desabam uns sobre os outros sequestrando alvéolos com algumas células epiteliais reativas para proteína surfactante A, confirmando que, de fato, representam dois septos colapsados ao invés de espessados (Figura 2B). Essa demonstração foi realçada através da coloração para fibras elásticas, cujo número mostrou-se aumentado (Figura 2C), e fibras do colágeno normais (Figura 2D). O colapso alveolar, a decapitação de células do revestimento alveolar, a denudação da membrana basal epitelial e a permeabilidade capilar alterada já presente são potencializadas pela formação de membrana hialina (Figura 2A). Gomes et al. (19) também demonstraram que as superfícies alveolares colapsadas usualmente exibem extensa denudação e variável formação de membranas hialinas, as quais estão aderidas aos septos alveolares através de *gaps* na camada de laminina (Figura 2E). As áreas desprovidas de denudação exibem proeminente re-epitelização por células epiteliais reativas para proteína surfactante A. Os espaços aéreos remanescentes encontram-se alargados e distendidos com disposição centroacinar e diminuição do número de espaços aéreos por ácino. O padrão histológico da fase aguda do DAD pode ser mais bem apreciado após a reconstrução tridimensional por microscópio confocal (Figura 3B), conforme demonstrado por Ab'Saber et al. (15).



Figura 2 - Características microscópicas do DAD no estágio inicial. Em A, empilhamento dos septos alveolares pelo colapso alveolar e revestimento por membranas hialinas (setas). Após reação imuno-histoquímica, identificam-se os P2 (em B, setas) aprisionados nos septos empilhados. Em meio aos septos empilhados, identificam-se fibras elásticas rotas e irregulares (em C, setas) e aumento de birrefringência das fibras do colágeno (em D, setas). Durante o estagio precoce do DAD, a coloração por imuno-histoquímica permite identificar a rotura segmentar da membrana basal entre as células alveolares e os capilares (em E, setas). Em B e E, imuno-histoquímica.



Figura 3 - Características do DAD sob microscopia confocal. Após imuno-histoquímica utilizando anticorpo citoqueratina CK-7 para a identificação de células epiteliais alveolares (Epi) e anticorpo anti-CD34 para o reconhecimento de células endoteliais nos capilares (Cap), sob imunofluorescência, as células epiteliais alveolares aparecem em birrefringência esverdeada e os capilares em vermelho. No inicio do quadro (em A), os Cap estão ingurgitados, tortuosos e a membrana basal com roturas segmentares (setas). Na fase subsequente (em B), a dilatação dos Cap e a membrana basal permitem a saída de proteínas do plasma, formando o edema e as membranas hialinas (Mhial). Já nos quadros de hemorragia alveolar (em C), nota-se irregularidade espacial dos Cap que permitem a saída das hemácias (Hem) para os espaços alveolares (em D).

Influxo de Neutrófilos

A fase aguda completa-se com o influxo de neutrófilos (Figura 1D), os quais, uma vez ativados, liberam uma variedade de proteases, como a elastase neutrofílica, que degrada a elastina e outras moléculas estruturais, determinando assim a distorção da arquitetura pulmonar normal (20). As formas mais reativas de radicais oxidantes produzidos por neutrófilos e macrófagos são responsáveis pela lesão tecidual (21), causando descontinuidade de membranas pelo processo de peroxidação lipídica. Pelo influxo de neutrófilos, ocorre ainda a hiperprodução de elastase (22) e a inativação da alfa-1 antitripsina por oxidação (23), resultando, portanto, em um desequilíbrio entre a atividade elastolítica e a antiprotease nos espaços aéreos. Sob microscopia confocal, observa-se a descontinuidade na barreira alvéolo-capilar com efluxo de hemácias, neutrófilos e macrófagos para o lúmen alveolar; a destruição total da parede alveolar também determina o desacoplamento das células epiteliais alveolares da membrana alvéolo-capilar (Figuras 3A e 3B).

Liberação de Citocinas Pró-Inflamatórias

No pulmão, células epiteliais, endoteliais e mesenquimais, além de macrófagos alveolares e neutrófilos, podem ser ativados para produzir citocinas. Em baixos níveis, a ativação de citocinas mantém a integridade celular funcional durante a defesa tecidual e a resolução do processo inflamatório. A excessiva liberação sistêmica de citocinas, como ocorre na sepse e na síndrome da resposta inflamatória sistêmica, determina o quadro pulmonar da LPA/SDRA como uma consequência da lesão endotelial devido à excessiva ativação da cascata de citocinas. Na SDRA, quatro citocinas estão envolvidas, duas das quais são precocemente produzidas na cascata — TNF-α e interleucina-1 β (IL-1 β) — e duas tardiamente — IL-6 e IL-8. Essas duas citocinas, TNF-α e IL-1β, são liberadas precocemente na circulação sistêmica por células mononucleares em resposta a endotoxinas gram-negativas durante o curso da sepse e da SDRA (7,8,24). Já a IL-8 é produzida por monócitos, linfócitos, fibroblastos, células epiteliais e células endoteliais após a estimulação dessas células por endotoxinas (25), TNF-α ou IL-1β. A IL-8 também ativa neutrófilos, que estão em altos níveis em pacientes com SDRA (26) e em modelos experimentais de LPA (25). A IL-6 é uma ativadora de linfócitos e fibroblastos, e, como TNF- α e IL-1 β , é responsável pela fase aguda da reação. A IL-6 também regula a proliferação de fibroblastos e a produção de colágeno (7,8). A presença de IL-6 na SDRA indica o final dos sinais inflamatórios iniciais e o começo da modulação do processo reparativo e fibrótico (11,25).

Estágio Crônico Fibroproliferativo Inflamação Crônica e Síntese de Colágeno

A fase aguda é seguida pela fase proliferativa, que se instala entre 7 e 20 dias após a lesão. Todavia, alguns autores têm observado um aumento no número de miofibroblastos pró-colágeno tipos I (27,28) e III (7-9,29,30) durante o curso precoce da LPA, sugerindo que a fase proliferativa começa muito mais cedo do que previamente suposto. De fato, tipos de colágeno foram identificados por microscopia eletrônica por Rocco et al. (30). Esses autores relataram que as fibrilas do colágeno tipo I agregam-se para formar fibras grossas de 74 nm, enquanto fibrilas do colágeno tipo III apresentam um diâmetro fibrilar de 45 nm (30). O colágeno tipo III é identificado precocemente em lesões leves, enquanto o colágeno tipo I aparece tardiamente tanto na lesão leve como na severa. Recentemente, Prota et al. (31) demonstraram o uso terapêutico de células mononucleares derivadas da medula óssea em um modelo experimental de lesão pulmonar induzida pelo lipopolissacarídeo, no gual houve melhora da mecânica pulmonar, prevenção da atelectasia e infiltração neutrofílica. Araújo et al. (32) avaliaram os efeitos respiratórios da terapia celular com células mononucleares derivadas da medula óssea em um modelo de LPA pulmonar e extrapulmonar induzido pelo lipopolissacarídeo, sugerindo os benefícios dessa terapia por sua habilidade em controlar a inflamação tanto quanto contribuir para o reparo da lesão pulmonar.

Ultraestruturalmente, no estágio proliferativo, ocorre hiperplasia de células epiteliais cuboidais ao longo dos septos alveolares, que fazem protrusão para os espaços alveolares (Figuras 4A-C). As células alveolares proliferantes exibem características submicroscópicas de pneumócitos tipo 2 ou de seus precursores (Figuras 3E e 3F).

Microscopicamente, o estágio organizante do DAD é caracterizado por proliferação difusa de fibroblastos, principalmente no interior do interstício, e proliferação focal, no interior dos espaços aéreos (Figura 4D). Em caráter regenerativo, a proliferação de pneumócitos tipo 2 tenta re-epitelizar a membrana basal desnuda (18), mas a descontinuidade segmentar na membrana pode também iniciar o processo de remodelamento por fibrose intra-alveolar. Pólipos miofibroblásticos intraluminais aderem-se às paredes alveolares através de múltiplos eixos, determinando assim a formação de neoseptos (19). Nos pólipos, os miofibroblastos distribuem-se em arranjo estoriforme no centro e orientam-se em paralelo na periferia ao epitélio regenerativo citoqueratina-positivo e surfactante-negativo, assim delimitando agregados de alvéolos cicatrizados (19). Os septos neoformados exibem espessas fibras de colágeno (Figura 4E), porém pouca quantidade de tecido elástico (Figura 4F). Na fase de cura, uma camada de membrana entre o epitélio e os capilares, composta de células surfactante-positivas, delimita os alvéolos cicatrizados, configurando o padrão de pneumonia obstrutiva (19). As células mesenquimais assumem o fenótipo de fibroblastos imersos em rica trama de fibras colágenas e elásticas (Figura 4C). Os componentes fibroblásticos, a unidade epitélio/membrana basal e a matriz extracelular nos diferentes estágios dispõem-se paralelamente aos septos neoformados descritos acima.



Figura 4 - Características do estágio proliferativo do DAD. Seguindo a fase aguda, inicia-se a fase proliferativa na tentativa de reparar as lesões sobre a barreira alvéolo-capilar (em A, B e C). Procede-se então a hiperplasia de células alveolares (P2) que tentam revestir a membrana basal rota (setas). As células proliferadas exibem características submicroscópicas de pneumócitos tipo 2 (em C e D). O processo regenerativo exterioriza-se na microscopia também sob forma de hiperplasia de células alveolares (em D, setas) sobre os septos colabados, agora já modificados pelo aumento das fibras do colágeno (em E, setas) e das fibras elásticas (em F, setas). Figuras A, B e C, microscopia eletrônica; figuras D, E e F, microscopia ótica.

LIBERAÇÃO DE CITOCINAS PRÓ-FIBROSANTES

A fase fibroproliferativa representa um dos mais importantes e pouco compreendidos mecanismos na patogênese da SDRA. Aceitar a fase fibroproliferativa da SDRA como a cicatrização do pulmão poderá levar a investigação dos mecanismos subjacentes. A cicatrização na maioria dos tecidos é regulada por cascata de citocinas e outros fatores. Alguns desses, tais como o fator de crescimento derivado de plaguetas, têm sido observados no lavado broncoalveolar (LBA) de pacientes com SDRA (33). Em modelos experimentais de fibrose pulmonar, outro fator de crescimento, o fator transformador de crescimento beta, tem sido imunologicamente localizado nas áreas de fibrose intra-alveolar regulando a resposta fibrótica precoce (25). Esses dois fatores de crescimento, o fator de crescimento derivado de plaguetas e o fator transformador de crescimento beta, apresentam propriedades quimiotáticas e mitogênicas, o que os torna candidatos prioritários na atração de células mesenquimais no interstício, estimulando sua replicação. Considerável interação existe entre células epiteliais e fibroblastos na regulação da fibrose (34). A lesão epitelial desempenha o papel de estimular a replicação de fibroblastos; por sua vez, a replicação mesenquimal inicia a re-epitelização. Novamente, a

apoptose pode ser de particular interesse na fase de resolução da SDRA. Alem de sua participação na lesão endotelial aguda, a apoptose é importante no controle dos elementos celulares que se tornam excessiva-

> mente redundantes durante o remodelamento tecidual. O remodelamento pulmonar pode ser confrontado com tal situação permitindo supor que a apoptose na fase fibroproliferativa da SDRA ocorre para controlar o excesso de proliferação fibroblástica.

DUAS ROTAS PARA A LESÃO PULMONAR NA LPA/SDRA

Duas rotas diferentes de lesão pulmonar na LPA/SDRA são descritas. A LPA/SDRA ocorre devido a um efeito direto nas células epiteliais, refletindo o envolvimento pulmonar à distância como resposta a inflamação sistêmica (35).

Gattinoni et al. (36) sugerem que pacientes sob efeito direto de lesão pulmonar exibem baixa complacência e apresentam unidades alveolares menos suscetíveis ao recrutamento por ventilação mecânica do que pacientes com processos iniciadores extrapulmonares. Pelosi et al. (37) analisaram as radiografias torácicas através de escores apropriados e demonstraram que pacientes sob efeito direto de lesão pulmonar apresentam aumento das opacidades focais e edema quando comparados com pacientes sob efeito indireto, enquanto a quantidade de densidades difusas ilar em ambos os grupos

foi similar em ambos os grupos. Em um estudo em autopsias de pacientes com

SDRA, Hoelz et al. (38) descreveram diferenças histomorfométricas em lesões pulmonares na SDRA primária e secundária. Esses autores encontraram um predomínio de colapso alveolar, exsudato fibrinoso e edema das paredes alveolares na SDRA pulmonar. Diferenças morfológicas entre LPA/SDRA primária e secundária vêm sendo também descritas por nosso grupo (39-41), com maior aumento no conteúdo do colágeno na LPA/SDRA primária comparado à LPA/ SDRA secundária na fase precoce da doença, enquanto o conteúdo de fibras elásticas foi similar em ambos os grupos.

A partir de experimentos em animais, um aumento dos componentes inflamatórios no LBA e no soro é esperado na SDRA primária e na SDRA secundária, respectivamente. Menezes et al. (42) encontraram um aumento de IL-8 e IL-10 no LBA em relação à LPA experimental, enquanto um aumento de IL-6 predominou na LPA primária. Neutrófilos no BAL foram mais frequentes na LPA primária do que na LPA secundária. A LPA primária mostrou mais extensa lesão no epitélio alveolar, com endotélio capilar intacto e neutrófilos em apoptose, enquanto a LPA secundária apresentou edema intersticial, células tipo I e II e endotélio intactos. Os autores concluíram que, sob a mesma disfunção pulmonar mecânica, independentemente da etiologia da LPA, a lesão no epitélio pulmonar conduz a uma resposta inflamatória mais pronunciada e maiores alterações ultraestruturais. A evolução temporal do remodelamento parenquimatoso pulmonar na LPA/SDRA primária e secundária foi também analisada pelos mesmos autores (43). Eles demonstraram que a lesão no epitélio pulmonar potencializa a fibroelastogênese, enquanto animais com LPA induzida por lesão endotelial desenvolvem somente fibrose precocemente reparada no curso agudo da lesão. Os autores concluíram que alterações funcionais e morfológicas não são marcadores preditivos de remodelamento parenguimatoso pulmonar.

REFERÊNCIAS:

- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, and Spragg R. The American-European consensus conference on SDRA: definitions, mechanisms, relevant out-comes and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 818-824.
- 2. Penuelas O, Aramburu JÁ, Frutos-Vivar F, Esteban A Pathology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a clinical-pathological correlation. Clin Chest Med 2006; 27: 571-578.
- 3. Capelozzi VL. What have anatomic and pathologic studies taught us about acute lung injury and acute respiratory distress syndrome? Curr Opin Crit Care. 2008 Feb;14(1):56-63
- Katzeinstein AA, Bloor CM, Liebow AA. Diffuse alveolar damage: the role of oxygen, shock and related factors. Am J Pathol 1976; 85: 210-218.
- Santos FB, Nagato LK, Boechem NM, Negri EM, Guimaraes A, Capelozzi VL, Faffe DS, Zin WA, Rocco PR. Time course of lung parenchyma remodeling in pulmonary and extrapulmonary acute lung injury. J Appl Physiol 2006;100(1):98-106.
- 6. Robaye B, Mosselmans R, Fiers W, et al. Tumor necrosis factor induces apoptosis (programmed cell death) in normal endothelial cells in vitro. Am J Pathol 1991;138: 447-453.
- Saddy F, Oliveira GP, Garcia CS, Nardelli LM, Rzezinski AF, Ornellas DS, Morales MM, Capelozzi VL, Pelosi P, Rocco PR. Assisted ventilation modes reduce the expression of lung inflammatory and fibrogenic mediators in a model of mild acute lung injury. Intensive Care Med. 2010 Aug;36(8):1417-26.
- Silva PL, Cruz FF, Fujisaki LC, Oliveira GP, Samary CS, Ornellas DS, Maron-Gutierrez T, Rocha NN, Goldenberg R, Garcia CS, Morales MM, Capelozzi VL, Gama de Abreu M, Pelosi P, Rocco PR. Hypervolemia induces and potentiates lung damage after recruitment maneuver in a model of sepsis-induced acute lung injury. Crit Care. 2010;14(3):R114. Epub 2010 Jun 14.
- Silva PL, Moraes L, Santos RS, Samary C, Ornellas DS, Maron-Gutierrez T, Morales MM, Saddy F, Capelozzi VL, Pelosi P, Marini JJ, Gama de Abreu M, Rocco PR. Impact of pressure profile and duration of recruitment maneuvers

Em resumo, microscopicamente e ultraestruturalmente, a LPA e a SDRA são caracterizadas por alterações morfológicas devido à intensa resposta inflamatória local e por remodelamento pulmonar com deposição de colágeno. O prognóstico dos pacientes dependerá, em última análise, da resolução do evento inicial e do balanço entre os agentes inflamatórios e anti-inflamatórios.

CONCLUSÕES

Uma avaliação da LPA/SDRA deverá incluir características microscópicas e submicroscópicas, as quais estarão na dependência da causa inicial de cada mecanismo patológico, levando a um manuseio clinico mais preciso e, com isso, melhorando o prognóstico dos pacientes.

on morphofunctional and biochemical variables in experimental lung injury. Crit Care Med. 2011 Jan 21. [Epub ahead of print].

- Wendt CH, Polunovsky VA, Petersons MS, et al. Alveolar epithelial cells regulate the induction of endothelial cell apoptosis. Am J Physiol (Cell Physiol) 1994; 267: C893-900.
- Santiago VR, Rzezinski AF, Nardelli LM, Silva JD, Garcia CS, Maron-Gutierrez T, Ornellas DS, Morales MM, Capelozzi VL, Marini J, Pelosi P, Rocco PR. Recruitment maneuver in experimental acute lung injury: the role of alveolar collapse and edema. Crit Care Med. 2010 Nov;38(11):2207-14.
- 12. Albeda SM, Smith CW, Ward PA. Adhesion molecules and inflammatory injury. FASEB J 1994; 8: 504-512.
- Harris T, Bernard G, Brigham K, et al. Lung microvascular transport properties measured by multiple indicator dilution methods in patients with adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 272-280.
- Gregory T, Longmore W, Moxley M, et al. Surfactant chemical composition and biophysical activity in acute respiratory distress syndrome. J Clin Invest 1991; 88: 1976-1981.
- 15. Ab'Saber AM, Borges ER, Parra ER, Hoelz C, Teodoro WR, Capelozzi VL, Barbas CSV. Differences between Fatal Acute Respiratory Distress Syndrome and Fatal Alveolar Hemorrhage at Confocal Scanning Laser Microscopy. Proc Am Thorac Soc 2006; 3 (April): A201.
- Katzenstein, A. L. Pathogenesis of "fibrosis" in interstitial pneumonia: an electron microscopic study. Hum Pathol 1985; 16:1015-1024.
- 17. Myers, J. L. and A. L. Katzenstein. Epithelial necrosis and alveolar collapse in the pathogenesis of usual interstitial pneumonia. Chest 1988; 94:1309-1311.
- Kawanami, O., V. J. Ferrans, and R. G. Crystal. Structure of alveolar epithelial cells in patients with fibrotic lung disorders. Lab Invest 1982; 46:39-53.
- Gomes MM. Relevância da lesão da unidade epitélio/ membrana basal epitelial no remodelamento arquitetural precoce das pneumonias intersticiais idiopáticas. Tese de Doutorado FMUSP, 2003.
- 20. Idell S, Kucich U, Fein A, et al. Neutrophil elastasereleasing factors in bronchoalveolar lavage from patients with adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir

Dis 1985; 132: 1098-1105.

- 21. Beckman J, Beckman T, Chen J, et al. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 1620-1624.
- 22. McGuire WW, Spragg RC, Cohen AB, Cochrane CG. Studies on the pathogenesis of the adult respiratory distress syndrome. J Clin Invest 1982; 69: 543-553.
- Cochrane CG, Spragg R, Revak SD. Pathogenesis of the adult respiratory distress syndrome: evidence of of oxidant activity in bronchoalveolar lavage fluid. J Clin Invest 1983; 71: 754-761.
- 24. Parsons PE, Moore FA, Moore EE, et al. Studies on the role of tumor necrosis factor in adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 694-700.
- Chao MC, Garcia CS, de Oliveira MB, Santos RS, Lucas IH, Silva PL, Vieira-Abreu A, de Castro-Faria-Neto HC, Parra-Cuentas ER, Capelozzi VL, Pelosi P, Rocco PR. Degree of endothelium injury promotes fibroelastogenesis in experimental acute lung injury. Respir Physiol Neurobiol. 2010 Sep 30;173(2):179-88.
- Miller EJ, Cohen AB, Nagao S, et al. Elevated levels of NAP-1/IL-8 are present in the airspaces of patients with the adult respiratory distress syndrome and are associated with increased mortality. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 427-432.
- 27. Liebler JM, Qu Z, Buckner B, Powers MR, Rosenbaum JT. Fibroproliferation and mast cells in the acute respiratory distress syndrome. Thorax 1998; 53: 823-829.
- Rocco PR, Negri EM, Kurtz PM, Vasconcellos FP, Silva GH, Capelozzi VL, Romero PV, Zin WA. Lung tissue mechanics and extracellular matrix remodeling in acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med 2001;164(6):1067-71.
- 29. Pugin J, Verghese G, Widmer MC, Matthay MA. The alveolar space is the site of intense inflammatory and profibrotic reactions in the early phase of acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 1999; 27: 304-312.
- Rocco PR, Souza AB, Faffe DS, Passaro CP, Santos FB, Negri EM, Lima JG, Contador RS, Capelozzi VL, Zin WA. Effect of corticosteroid on lung parenchyma remodeling at an early phase of acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168(6):677-84.
- Prota LF, Lassance RM, Maron-Gutierrez T, Castiglione RC, Garcia CS, Santana MC, Souza-Menezes J, Abreu SC, Samoto V, Santiago MF, Capelozzi VL, Takiya CM, Rocco PR, Morales MM. Bone marrow mononuclear cell therapy led to alveolar-capillary membrane repair, improving lung mechanics in endotoxin-induced acute lung injury. Cell Transplant. 2010;19(8):965-71.
- Araújo IM, Abreu SC, Maron-Gutierrez T, Cruz F, Fujisaki L, Carreira H Jr, Ornellas F, Ornellas D, Vieira-de-Abreu A, Castro-Faria-Neto HC, Muxfeldt Ab'Saber A, Teodoro WR,

Diaz BL, Peres Dacosta C, Capelozzi VL, Pelosi P, Morales MM, Rocco PR. Bone marrow-derived mononuclear cell therapy in experimental pulmonary and extrapulmonary acute lung injury. Crit Care Med. 2010 Aug;38(8):1733-41.

- Snyder LS, Hetz MI, Peterson MS, et al. Acute lung injury: pathogenesis of intraalveolar fibrosis. J Clin Invest 1991; 88: 663-673.
- Adamson IY, Hedgecock RC, Bowden DH. Epithelial cellfibroblast interactions in lung injury and repair. Am J Pathol 1990; 137: 385-392.
- Rocco PR, Zin WA. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: are they different? Curr Opin Crit Care 2005;11(1):10-7.
- Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease: different syndromes? Am J Respir Crit Care Med. 1998;158:3-11.
- Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, Paolo S, Chiara G, Capelozzi VL, Barbas CS, Chiaranda M, Gattinoni L. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. Eur Respir J Suppl 2003; 42: 48s-56s.
- Hoelz C, Negri EM, Lichtenfels AJ, Conceição GM, Barbas CS, Saldiva PHN, Capelozzi VL. Morphometric differences in pulmonary lesions in primary and secondary SDRA. A preliminary study in autopsies. Pathol Res Pract 2001;197:521-30.
- Negri EM, Hoelz C, Barbas CSV, Montes GS, Saldiva PHN, Capelozzi VL. Acute remodeling of parenchyma in pulmonary and extrapulmonary SDRA. An autopsy study of collagen elastic system fibers. Pathol Res Pract 2002; 198: 355-361.
- 40. Rozin GF, Gomes MM, Parra ER, Kairalla RA, de Carvalho CRR, Capelozzi VL. Collagen and elastic system in the remodelling process of major types of idiopathic interstitial pneumonias (IIP). Histopathol 2005: 46, 413–421.
- 41. Canzian M, Soeiro A, de Lima Taga MF, Barbas CS, Capelozzi VL. Correlation between surgical lung biopsy and autopsy findings and clinical data in patients with diffuse pulmonary infiltrates and acute respiratory failure. Clinics 2006; 61: 425-432.
- Menezes SL, Bozza PT, Neto HC, Laranjeira AP, Negri EM, Capelozzi VL, Zin WA, Rocco PR. Pulmonary and extrapulmonary acute lung injury: inflammatory and ultrastructural analyses. J Appl Physiol 2005; 98 (5):1777-83.
- Santos FB, Nagato LK, Boechem NM, Negri EM, Guimaraes A, Capelozzi VL, Faffe DS, Zin WA, Rocco PR. Time course of lung parenchyma remodeling in pulmonary and extrapulmonary acute lung injury. J Appl Physiol 2006;100(1):98-106.