

## Cirurgia de redução do volume pulmonar em modelo experimental de enfisema em ratos\*

### Lung volume reduction surgery in an experimental rat model of emphysema

LAERTE BRASILIENSE FUSCO<sup>(TE SBCT)</sup>, MARCELO HELENO FONSECA, PAULO MANUEL PÊGO-FERNANDES<sup>(TE SBCT)</sup>, ROGÉRIO PAZETTI, VERA CAPELOZZI, FABIO BISCEGLI JATENE<sup>(TE SBCT)</sup>, SERGIO ALMEIDA OLIVEIRA

**Introdução:** A cirurgia redutora do volume pulmonar pode ser uma opção para portadores de enfisema com grave limitação ventilatória.

**Objetivo:** Avaliar funcional e morfológicamente pulmões enfisematosos antes e depois da cirurgia de redução de volume pulmonar, através de modelo experimental em ratos.

**Método:** Dois grupos experimentais de ratos Wistar foram estabelecidos (papaina sem cirurgia e papaina com cirurgia), e três grupos controle (solução fisiológica sem cirurgia, solução fisiológica com cirurgia e papaina sem ventilação mecânica). Após cerca de 40 dias da instilação intratraqueal da solução de papaina ou fisiológica, os animais dos grupos papaina com cirurgia e solução fisiológica com cirurgia foram submetidos a bilobectomia média e retrocava através de toracotomia direita. Após uma semana, foram submetidos a mecânica ventilatória, com medidas de elastância e resistência das vias aéreas. O tecido pulmonar de todos os animais foi analisado quanto ao diâmetro alveolar médio e quantidade de fibras elásticas.

**Resultados:** A análise morfométrica revelou médias superiores de diâmetro alveolar médio nos pulmões dos grupos submetidos à papaina em comparação com a solução fisiológica. A quantificação de fibras elásticas de septos alveolares dos animais tratados com papaina foi menor que daqueles com solução fisiológica. A elastância dos animais submetidos à bilobectomia e papaina foi maior que a dos submetidos à papaina sem cirurgia e estatisticamente igual aos submetidos à solução fisiológica com e sem cirurgia.

**Conclusão:** A capacidade de recolhimento elástico do sistema respiratório dos animais com enfisema pulmonar submetidos à redução de volume pulmonar através da bilobectomia retornou a valores equivalentes aos dos grupos controle.

**Background:** Lung volume reduction surgery may be a viable treatment alternative for emphysema patients suffering from severe respiratory insufficiency.

**Objectives:** To evaluate functional and morphological aspects of emphysematous rat lungs, prior to and following lung volume reduction surgery.

**Method:** Wistar rats were divided into two experimental groups (papain without surgery and papain with surgery) and three control groups (saline without surgery, saline with surgery and papain without mechanical ventilation). After approximately 40 days of endotracheal instillation of papain or saline solution, animals in the papain with surgery and saline with surgery groups were submitted to bilobectomy of the middle lobes by right thoracotomy along the posterior border of the superior vena cava. After 1 week, the same animals were submitted to a mechanical ventilation study, which involved measurement of lung elasticity and airway resistance. For all of the animals studied, lung tissue was analyzed in order to determine alveolar diameter and the elastic fiber quantity.

**Results:** Morphometric analysis revealed higher mean alveolar diameter in the lungs of all animals exposed to papain as compared to those exposed to saline. Elastic fiber counts in the alveolar septa of animals treated with papain were lower than those of animals receiving saline. In the animals submitted to bilobectomy and papain, lung elasticity was greater than in those receiving papain without surgery and was statistically equal to that seen in animals receiving saline (with or without surgery).

**Conclusion:** In the respiratory systems of animals with pulmonary emphysema submitted to lung volume reduction by bilobectomy, the capacity for elastic recoil returned to values equivalent to those of the control group animals.

*J Bras Pneumol 2005; 31(1): 34-40.*

**Descritores:** Enfisema pulmonar/induzido quimicamente. Papaina/efeitos de drogas. Estudo de casos e controles. Modelos animais de doenças. Mecânica respiratória/efeitos de drogas. Pulmão/cirurgia. Pulmão/anatomia & histologia.

**Key words:** Pulmonary emphysema. Papain/drugs effects. Case-control studies. Disease models, animal. Respiratory mechanics/drugs effects. Lung/surgery. Lung/anatomy & histology.

\* Trabalho realizado na Disciplina de Pneumologia e Serviço de Cirurgia Torácica InCor - HC FMUSP

Endereço para correspondência: Paulo M. Pêgo-Fernandes. Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 2º andar, CEP: 05403-000 São Paulo SP.

Tel: 55-11 3069 5248. E mail: paulopego@incor.usp.br

Recebido para publicação, em 18/5/2004. Aprovado após revisão, em 20/9/2004.

## INTRODUÇÃO

Uma opção ao transplante pulmonar para pacientes portadores de enfisema com grave limitação ventilatória ressurgiu no panorama da cirurgia torácica em meados da década de 1990<sup>(1)</sup>. A cirurgia redutora de volume pulmonar começou a despertar nosso interesse devido ao mecanismo etiopatogênico do enfisema pulmonar e às alterações de mecânica ventilatória provocadas por esse tipo de operação.

A hiperinsuflação, que ocasiona uma redução do recolhimento elástico e limitação expiratória ao fluxo aéreo, aumenta o trabalho ventilatório e a demanda de oxigênio, prejudicando as trocas gasosas e aumentando o consumo de oxigênio pelas células, o que leva a uma incapacidade progressiva para atividades físicas.

Diversos tipos de enfisema podem ser definidos, de acordo com o padrão de acometimento da anatomia dos ácinos pulmonares, indicando a etiologia e o comportamento fisiopatológico da apresentação da doença.

O enfisema pan-acinar apresenta o ácino pulmonar comprometido por um alargamento difuso, habitualmente estendendo-se desde a região hilar até a periferia dos pulmões. Este enfisema é encontrado nos pacientes portadores de deficiência de alfa-1 antitripsina, e é o padrão de enfisema também encontrado na reprodução experimental com o uso de enzimas proteolíticas como papaína e elastase, sendo diretamente relacionado à dose de enzima utilizada<sup>(2)</sup>.

Os modelos experimentais de enfisema pulmonar que utilizam enzimas proteolíticas, como papaína ou elastase, instiladas ou nebulizadas na via respiratória de animais, baseiam-se na teoria de desequilíbrio da produção de substâncias agressoras e protetoras no ácino pulmonar<sup>(3)</sup>. Gross *et al.*<sup>(4)</sup>, em 1964, foram os primeiros a conseguir reproduzir o enfisema experimental em ratos, com instilação intratraqueal de papaína, enzima proteolítica extraída da fruta e seiva da árvore da papaia (*Carica papaya*). Esses modelos experimentais resultaram em alterações morfo-histológicas e fisiológicas dos pulmões equivalentes às alterações encontradas no enfisema em seres humanos<sup>(5-8)</sup>.

A cirurgia de redução de volume pulmonar é um termo genérico que abrange várias técnicas para oferecer alívio dos sintomas, principalmente

a dispnéia, aos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica causada por enfisema<sup>(9-12)</sup>.

Ela pode ser realizada por toracotomia, esternotomia ou, mais recentemente, com o auxílio da videotoracoscopia. A técnica consiste na ressecção de 20% a 30% de parênquima pulmonar difusamente comprometido em cada pulmão, com uso de sutura mecânica revestida por fitas de pericárdio bovino, havendo a possibilidade de se realizar a cirurgia isoladamente em um pulmão ou bilateralmente. A cirurgia proporciona melhora significativa nos parâmetros ventilatórios, no alívio da dispnéia e na capacidade de recolhimento elástico pulmonar<sup>(13)</sup>.

Assim, com o objetivo de avaliar funcional e morfológicamente pulmões enfisematosos antes e depois da cirurgia de redução de volume pulmonar, criamos um modelo experimental de enfisema pulmonar, em ratos, através da instilação traqueal de uma solução a base de papaína, fazendo a comparação com pulmões normais de ratos submetidos ou não à ventilação mecânica como efeito potencializador da substância.

## MÉTODOS

Foram utilizados 47 ratos machos, da raça *Wistar*, com peso de 292,24 g  $\pm$  35,76 g, provenientes do Biotério da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Animais.

Os animais foram divididos em cinco grupos experimentais: grupo estudo 1 – dez animais expostos à instilação traqueal de solução de papaína e submetidos à ventilação mecânica; grupo estudo 2 – doze animais expostos à instilação traqueal de solução de papaína e à ventilação mecânica e submetidos à bilobectomia pulmonar; grupo controle A – dez animais expostos à instilação traqueal de solução fisiológica isotônica a 0,9 % e submetidos à ventilação mecânica; grupo controle B – dez animais expostos à instilação traqueal de solução fisiológica isotônica a 0,9% e submetidos à bilobectomia pulmonar direita e à ventilação mecânica; e grupo controle C – cinco animais expostos à instilação traqueal de solução de papaína sem serem submetidos à ventilação mecânica.

Após a intubação oro-traqueal, os animais dos grupos 1, 2, A e B foram submetidos à ventilação

mecânica (Harvard-Rodent Ventilator model 683) com volume corrente de 10ml/kg, e com frequência respiratória de 80 ciclos por minuto.

O objetivo da constituição do grupo controle C foi o de controlarmos os possíveis efeitos da ventilação no parênquima pulmonar, sabidamente causadora de hiperdistensão e alterações desse parênquima.

Os animais dos grupos 1, 2 e C foram submetidos à instilação de 3,5 ml/kg de solução de papaína em solução fisiológica isotônica a 0,9% (Crystallized, lyophilized powder/10-20 units per mg protein Sigma®), correspondente a 20 mg/kg de rato (cerca de 6 mg de papaína por animal), através da instilação por sonda orotraqueal, em infusão lenta, por cerca de dois minutos.

Os animais dos grupos controle A e B foram submetidos à instilação de 3,5 ml/kg de solução fisiológica isotônica a 0,9% por sonda orotraqueal, também em infusão lenta, por cerca de dois minutos.

A operação foi realizada após cerca de 40 dias ( $40 \pm 3$ ) da instilação da solução fisiológica ou da solução de papaína<sup>(14)</sup>.

Decidimos padronizar a ressecção dos lobos médio e retrocava direitos como representação de uma diminuição de cerca de 20% a 30% de parênquima pulmonar direito, obedecendo a alguns critérios anatômicos. Os pulmões encontram-se nas respectivas cavidades torácicas, recobertos por uma fina pleura visceral. À direita encontramos um lobo cranial, um médio, um caudal mais inferior e um quarto lobo que repousa sobre o diafragma e é cortado pela veia cava inferior, chamado comumente de lobo retrocava. À esquerda, o pulmão apresenta um lobo único<sup>(2)</sup>. Com o objetivo de quantificar a ressecção de parênquima obtida na bilobectomia, realizamos a pesagem de dez pulmões direitos e de seus lobos independentemente. Esta quantificação nos revelou que os lobos médio e retrocava juntos representam  $36,79\% \pm 2,16\%$  do total de peso do pulmão direito de ratos *Wistar*,

A cavidade pleural direita foi abordada por toracotomia lateral direita e a ressecção dos lobos foi regrada com ligadura única dos vasos e brônquios correspondentes com fio de *nylon 5-0* (Mononylon). O fechamento da toracotomia foi realizado em três planos com *Polycot 2-0* e *Polycot 3-0*. Utilizamos uma sonda de polietileno de 2 mm de diâmetro em selo d'água como dreno torácico, para retirada de coleções líquidas e ar da cavidade pleural, durante cerca de cinco minutos sob ventilação mecânica.

Após 50 dias da instilação intratraqueal da solução fisiológica ou da solução de papaína, os animais dos grupos 1, 2, A e B foram anestesiados com tiopental sódico - 0,5 g (Thionembutal®), com uma dose de 30 mg/kg e submetidos a intubação orotraqueal e ventilação mecânica, na frequência de 80 ciclos por minuto, com volume corrente de 10 ml/kg, para realização de medidas de mecânica ventilatória como fluxo, volume e pressão traqueal, com o objetivo de se obter as medidas de elastância e resistência do sistema respiratório.

A cânula foi conectada a um pneumotacógrafo *A. Fleisch 0000* (O.E.M. Virginia, EUA) e este a um transdutor de pressão diferencial (Validyne DP 45-16-2114, Validyne Corp. Northridge, CA), para medir o fluxo respiratório. A pressão traqueal foi medida com um transdutor de pressão *Validyne DP 45-16-2114* ligado a uma peça metálica em formato de "T" que foi colocada em série com a cânula traqueal e o pneumotacógrafo. Os sinais de fluxo e da pressão traqueal foram registrados num polígrafo *Gould RS 3400e*, através de um conversor analógico-digital de 12 bites (DT2801A, Data Translation), armazenados num microcomputador a uma frequência de 200 Hz. Cada dado foi obtido com a média de 13 ciclos respiratórios. Os sinais de fluxo foram integrados, obtendo-se, assim, as variações de volume pulmonar.

A resistência do sistema respiratório e a elastância do sistema respiratório foram obtidas a partir da equação do movimento adaptada para o sistema respiratório:

$$Ptr = E_{sr} \cdot V(t) + R_{sr} \cdot \dot{V}(t)$$

Onde  $Ptr$  é a pressão traqueal,  $E_{sr}$  é a elastância do sistema respiratório,  $V$  é o volume pulmonar,  $t$  é o tempo, e  $R_{sr}$  é a resistência do sistema respiratório.

Após as medidas de mecânica ventilatória, os animais dos grupos 1, 2, A, B e C foram sacrificados, e foi realizado o processamento das peças.

Após a retirada dos blocos de coração e pulmão, os pulmões direitos foram submetidos à fixação imediata em nitrogênio líquido por dois minutos, colocados em seguida em solução *Carnoy* (etanol:clorofórmio:ácido acético, na proporção 60:30:10), e mantidos por 24 horas a uma temperatura de  $-20$  °C. Após este período, foram deixados, por uma hora, em etanol a 70%, progressivamente até etanol absoluto. Após 24 horas, a uma temperatura de  $-4$  °C, o material foi colocado em formaldeído a 10% para, então, serem realizados os cortes de parênquima pulmonar com espessura

de 5  $\mu\text{m}$  e corados com hematoxilina e eosina, para análise qualitativa e quantitativa da ação da papaína.

A quantificação do enfisema pulmonar foi verificada pela presença de destruição alveolar determinada pela medida do diâmetro alveolar médio em micrômetros. Esta técnica consiste na determinação do número de vezes que estruturas do parênquima de troca gasosa interceptam um conjunto de retas coerentes<sup>(15)</sup>.

O tecido pulmonar foi submetido à análise e quantificação das fibras elásticas presentes nos septos interalveolares, selecionando-se aleatoriamente dez campos, com aumento de 400 vezes, de cinco animais submetidos à instilação de solução de papaína e quatro animais submetidos à instilação de solução fisiológica. As fibras do sistema elástico que contêm elastina são identificáveis pelo método da *Resorcina-Fucsina de Weigert*. A quantificação das fibras elásticas foi feita com a ajuda de um sistema de análise digital, que utilizou um programa específico (Bioscan-Optimas; Bioscan Incorporated, Edmont, WA).

A área ocupada pelas fibras elásticas é determinada por densitometria digital<sup>(16)</sup>. Conseguimos obter, assim, a porcentagem das fibras elásticas em septos alveolares de pulmões submetidos à ação da papaína ou da solução fisiológica a 0,9%.

Inicialmente, todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis contínuas, a análise foi feita através da observação dos valores mínimos e máximos, do cálculo de médias, desvios padrão e

medianas. Para as variáveis classificatórias, calculou-se freqüências absolutas e relativas. Para testar a hipótese de igualdade entre os grupos, foi utilizado o teste não-paramétrico de *Kruskall-Wallis* com comparações múltiplas pelo teste de *Dunn*. O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%. Para a análise estatística da quantificação de fibras elásticas, foi utilizado o teste não-paramétrico específico para amostras pequenas de *Mann-Whitney* ( $p = 0,006$ ).

## RESULTADOS

A taxa de mortalidade nos grupos estudo 1 e 2, submetidos à instilação de solução de papaína, foi de 20% (6 animais), enquanto que nos grupos controle A e B, submetidos à instilação de solução fisiológica a 0,9%, foi de 7% (2 animais). Em alguns animais pudemos identificar como causa direta da morte a própria agressão enzimática provocada pela papaína, pois apresentaram desconforto respiratório acompanhado de hemoptise.

Realizando-se o teste não-paramétrico de *Kruskall-Wallis*, encontramos o seguinte resultado para a resistência do sistema respiratório: no grupo controle A (solução fisiológica sem cirurgia), grupo controle B (solução fisiológica com cirurgia), grupo estudo 1 (solução de papaína com cirurgia) e grupo estudo 2 (solução de papaína sem cirurgia) não houve diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ); com relação à elastância do sistema respiratório, verificou-se que os grupos diferiram entre si ( $p = 0,001$ ) (Figura 1).

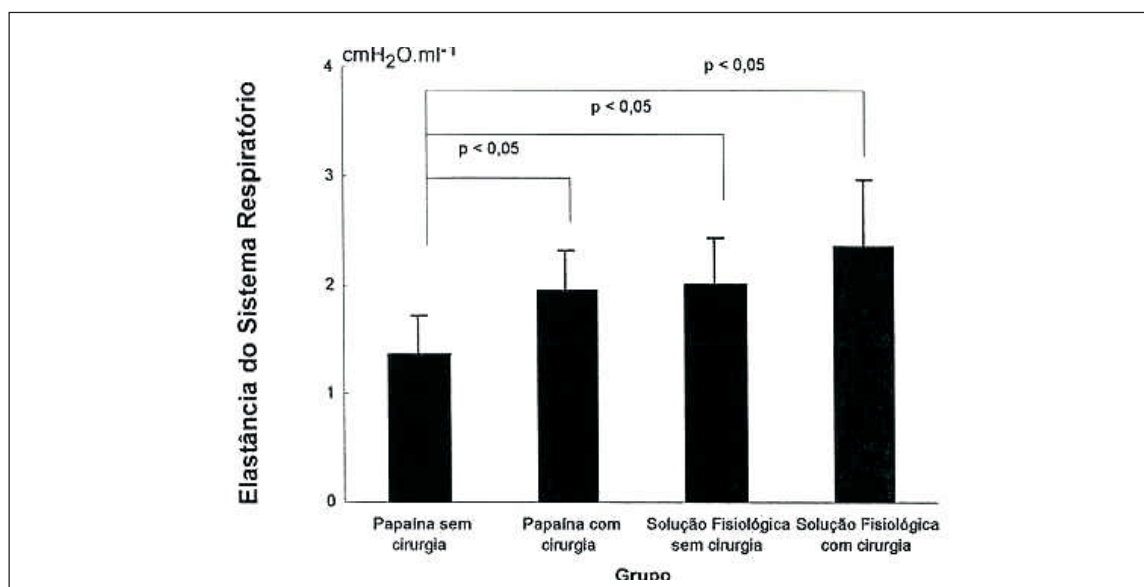


Figura 1 Demonstração da variação e elastância de acordo com os grupos analisados.

Realizando-se a comparação múltipla pareada (Método de Dunn), encontramos o seguinte: a elastância do sistema respiratório do grupo estudo 1 (papaína sem cirurgia) foi estatisticamente menor do que a elastância do grupo controle A (solução fisiológica sem cirurgia) ( $p < 0,05$ ); a elastância do sistema respiratório do grupo estudo 1 (papaína sem cirurgia) foi estatisticamente menor que a elastância do grupo estudo 2 (papaína com cirurgia) ( $p < 0,05$ ); para os demais grupos não houve diferença estatisticamente significativa. Realizando estudos morfométricos com análise do diâmetro alveolar médio (Lm), obtivemos os seguintes resultados (Figura 2) para a média do diâmetro alveolar médio: grupo estudo 1 (solução de papaína sem cirurgia) de 146,61mm; grupo estudo-2 (solução de papaína com cirurgia) de 109,67mm; grupo controle A (solução fisiológica sem cirurgia) de 75,90mm; grupo controle B (solução fisiológica com cirurgia) de 62,68mm; e grupo controle C (solução de papaína sem cirurgia e sem ventilação mecânica) de 100,56mm..

Encontramos diferença estatística significativa entre os três grupos ( $p < 0,0001$ ). O grupo controle C (papaína sem ventilação mecânica) não apresentou diferença significativa em comparação com o grupo submetido à papaína com ventilação mecânica. Os grupos papaína e papaína sem ventilação mecânica apresentam diferença significativa, quando comparados ao grupo submetido à solução fisiológica com ventilação mecânica ( $p < 0,05$ ).

Cortes histológicos obtidos dos pulmões dos ratos tratados com papaína demonstraram quadro de enfisema pan-acinar com histoarquitetura lobular preservada, reconhecendo-se bronquíolo terminal, bronquíolo respiratório e tecido alveolar adjacente. As alterações foram constatadas em mesma intensidade nos grupos submetidos à ação da papaína com e sem ventilação mecânica.

A média da fração de área ocupada pelas fibras elásticas nos pulmões tratados com papaína foi de 5,36% enquanto que nos animais submetidos à solução fisiológica foi de 17,09% (Figura 3).

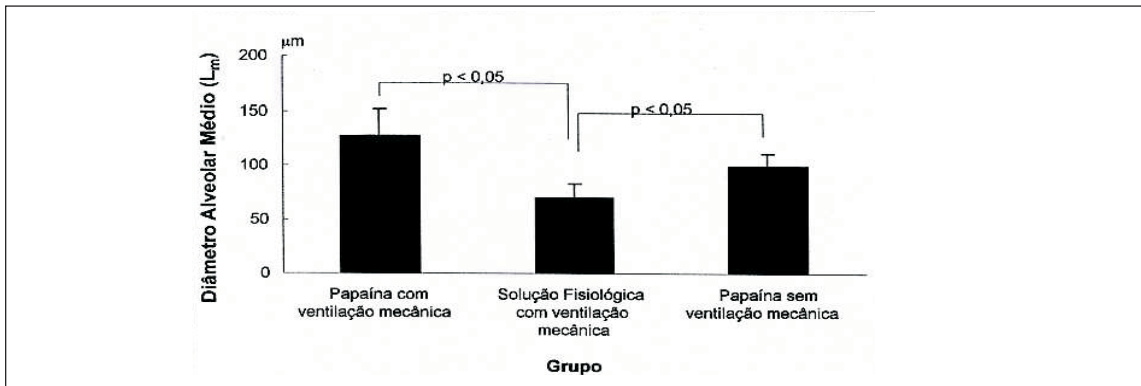


Figura 2 - Demonstração e variação da medida do diâmetro alveolar médio de acordo com os grupos analisados

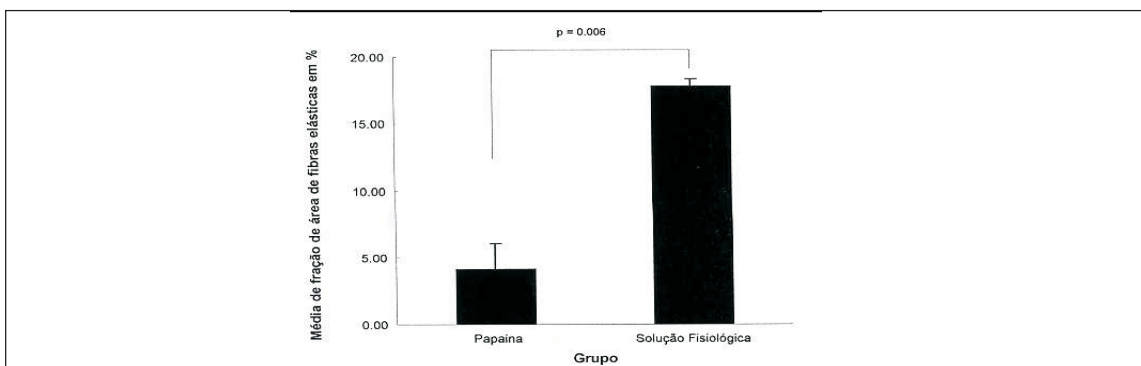


Figura 3 - Demonstração a ação da papaína na quantificação de fibras elásticas no tecido pulmonar



A comparação das médias encontradas nos dois grupos revelou uma diminuição de 70% na média da fração de área ocupada pelas fibras elásticas, nos pulmões tratados com papaína. A análise da diferença na média da fração de área ocupada pelas fibras elásticas, através do teste de *Mann-Whitney*, foi estatisticamente significativa ( $p = 0,006$ ).

## DISCUSSÃO

A literatura mostra que os modelos de enfisema pulmonar que utilizam instilação ou nebulização de enzimas proteolíticas através da via respiratória se mostraram eficazes na reprodução dessa doença<sup>(2, 5- 7,14,17)</sup>. Optamos, assim, pelo método da instilação de papaína via intratraqueal para obtenção de enfisema pulmonar em ratos.

As alterações histopatológicas<sup>(2,18)</sup> e morfométricas<sup>(19)</sup> encontradas em pulmões submetidos à ação da papaína demonstram aumento de espaços alveolares, com ruptura de septos alveolares, satisfazendo critérios morfológicos de reprodução do enfisema pulmonar pan-acinar. O diâmetro alveolar médio de ratos sem doenças pulmonares é da ordem de 70mm<sup>(20)</sup>.

Em relação às alterações histopatológicas encontradas, surgiram dúvidas sobre um possível efeito da ventilação mecânica. Decidimos criar um grupo controle para análise desta variável, o grupo controle C, de animais submetidos à instilação de papaína mas que não fossem submetidos à ventilação mecânica. Este grupo apresentou alterações compatíveis com enfisema pan-acinar, com média menor do diâmetro alveolar médio em comparação com os animais submetidos à instilação de papaína e à ventilação mecânica (grupos estudo 1 e 2), e com média maior do diâmetro alveolar médio em comparação com os animais submetidos à instilação de solução fisiológica e à ventilação mecânica (grupos controle A e B). Estes resultados evidenciam que a papaína produziu alterações enfisematosas, mas que pode ter havido um efeito adjuvante da ventilação mecânica sobre o parênquima, que sofreu a ação da papaína, produzindo hiperdistensão alveolar e resultando em uma média maior dos diâmetros alveolares médios.

A etiopatogenia do enfisema pulmonar pode estar relacionada à digestão enzimática, principalmente de fibras elásticas e colágenas, promovida por polimorfonucleares e macrófagos alveolares nos espaços alveolares<sup>(5)</sup>. A proposta de desequilíbrio da homeostase entre enzimas e substâncias inibidoras responsável pela destruição alveolar ficou conhecida como hipótese do desbalanço protease-antiprotease<sup>(3)</sup>. Osman *et al.*<sup>(18)</sup> nebulizaram cães com solução de papaína, e encontraram diminuição da elastina total dos pulmões. O processo de agressão no enfisema ocorre nos espaços alveolares, com destruição dos septos interalveolares, o que leva a uma alteração da histoarquitetura secundária à destruição de fibras elásticas e colágenas. Tem sido mostrado que a fumaça do cigarro aumenta a atividade elastolítica, provoca inibição da proliferação dos fibroblastos pulmonares, causa aumento na suscetibilidade à elastase e inativa antielastases<sup>(3)</sup>. Assim, o enfisema apresenta como principal alteração funcional uma diminuição na pressão de recolhimento elástico do pulmão, ou seja, há uma menor elastância do tecido pulmonar<sup>(21)</sup>.

Nos estudos de mecânica ventilatória que realizamos, preocupamo-nos em analisar a resistência e a elastância do sistema respiratório. A elastância do sistema respiratório pareceu-nos o parâmetro adequado para a monitorização da capacidade de recolhimento elástico do pulmão, e mostrou diferenças entre os grupos operado e não operado. A elastância do sistema respiratório do grupo estudo 2 (papaína com cirurgia) foi maior do que a do grupo estudo 1 (papaína sem cirurgia). Do mesmo modo a elastância do grupo estudo 2 apresentou valores semelhantes aos dos grupos controle submetidos à solução fisiológica. Esta melhora na capacidade de recolhimento elástico do sistema respiratório do rato, traduzida como melhora da elastância, reforça experimentalmente o conceito de uma melhora na mecânica ventilatória após a redução de volume pulmonar em pulmões enfisematosos<sup>(22)</sup>. A resistência do sistema respiratório, neste modelo utilizando papaína, não sofreu alterações significativas, o que demonstra que as alterações das vias aéreas não produziram repercussão funcional. Estes dados reforçaram os achados histológicos e morfológicos que confirmam o fato de termos reproduzido um modelo para estudo

da doença enfisematosa pulmonar, e não de um modelo de estudo de doença pulmonar obstrutiva crônica com padrão bronquítico com alteração funcional da resistência das vias aéreas secundária à inflamação e hiper-reatividade brônquica.

A proposta da cirurgia redutora de volume pulmonar é a ressecção das *áreas-alvo* desfuncionalizadas, reduzindo, assim, a quantidade de gás aprisionada no pulmão, o que melhora a mecânica ventilatória<sup>(13)</sup>.

Essa redução da hiperinsuflação pulmonar otimiza a mecânica ventilatória devido à melhora do desempenho da musculatura respiratória obtida pela recuperação de uma geometria mais próxima do padrão normal da parede torácica e das fibras musculares<sup>(23)</sup>.

Esta investigação experimental confirma que se pode obter enfisema experimental em ratos com a instilação de papaína na árvore respiratória. Ela mostra também que este enfisema apresenta características morfológicas e fisiopatológicas semelhantes ao humano. Finalmente, verifica-se que mesmo uma técnica de redução de volume pulmonar por bilobectomia pode reverter as alterações funcionais encontradas no enfisema experimental.

## REFERÊNCIAS

- Cooper JD, Trulock EP, Triantafyllou NA, Patterson GA, Pohl MS, Deloney PA, et al. Bilateral pneumonectomy (volume reduction) for chronic obstructive lung disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;109:106-19.
- Snider GL, Lucey EC, Stone PJ. Animal models of emphysema. *Am Rev Respir Dis.* 1986;133:149-69.
- Janoff A. Elastases an emphysema: current assesment of the protease-antiprotease hypotesis. *Am Rev Respir Dis.* 1985;132:417-33.
- Gross P, Bajak MA, Tolker E, Kaschak M. Enzymatically produced pulmonary emphysema; a preliminary report. *J Occup Med.* 1964;6:481-4.
- Hayes JA, Korthy A, Snider GL. The pathophysiology of elastase-induced panacinar emphysema in hamster. *J Pathol.* 1975;117:1-14.
- Martorana PA, Wusten B, Van Even P, Gobel H, Schaper J. A six-month study of the evolution of papain-induced emphysema in the dog. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126:898-903.
- Pushpakon R, Hogg JC, Woolcock AJ, Angus AE, MaCklem PT, Thurlbeck WM. Experimental papain-induced emphysema in dogs. *Am Rev Respir Dis.* 1970;102:778-89.
- Fusco LB, Pêgo-Fernandes PM, Xavier AM. Modelo experimental de enfisema pulmonar em ratos induzido por papaína. *J Pneumol.* 2002;28(1):1-7.
- Brantigan OC. Surgical treatment of pulmonary emphysema. *W Virginia Med J.* 1954;50:283-5.
- Takaro T, White SM. Emphysema. *Am Rev Respir Dis.* 1973;108:334-42.
- Crenshaw GL, Rowles DF. Surgical management of pulmonary emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1952;24:398-410.
- Naef A.P. History of emphysema surgery. *Ann Thorac Surg.* 1997;64:1506-8.
- National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med.* 2003;348:2059-73.
- Johanson Jr., WG, Pierce AK, Reynolds RC. The evolution of papain emphysema in the rat. *J Lab Clin Med.* 1971;78:599-607.
- Weibel ER. Principles and methods for the morphometric study of the lung and others organs. *Lab Invest.* 1963;12:131-55.
- Uitto J., Paul JL, Brockley K, Pearce RH, Clark JG. Elastic fibers in human skin: quantitation of elastic fibers by computerized digital image analyses and determination of elastin by radioimmunoassay of desmosine. *Lab Invest.* 1983;49:499-505.
- Weinbaum G, Marco V, Ikeda T, Mass B, Meranze DR, Kimbel P. Enzymatic production of experimental emphysema in the dog. Route of exposure. *Am Rev Respir Dis.* 1974;109: 351-7.
- Osman M, Keller S, Cerreta JM, Levenberger P, Mandl I, Turino GM. Effect of papain induced emphysema on canine pulmonary elastin. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1980;164:471-7.
- Johanson Jr. WG, Pierce A. Lung structure and function with age in normal rats and rats with papain emphysema. *J Clin Invest.* 1973;52:2921-7.
- Baker HJ, Lindsey JR, Weisbroth SH. The laboratory rat. New York: Academic Press; 1979. v.1: Biology and diseases, p. 83-6.
- Stead WW, Fry DL, Ebert RV. The elastic properties of the lung in normal men and in patients with chronic pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis.* 1952;674-81.
- Gelb AF, McKeena Jr. RJ, Brenner M, Fischel R, Baydur A, Zamel N. Contribution of lung and chest wall mechanics following emphysema resection. *Chest.* 1996;110:11-7.
- Weinmann GG, Hyatt R. Evaluation and research in lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:1913-8.