



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Edema Pulmonar Neurogénico: uma revisão bibliográfica**

**Telma Rafaela de Pinho Reis**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Doutor Nuno Miguel Alexandre de Sousa

**Covilhã, Maio de 2016**



## Dedicatória

“Agora há uma sensação de que gratificação tem que ser imediata. A gratificação é algo que leva muito tempo, esforço, dedicação e paciência. E por isso, é gratificante quando chega.”

(Mario Capecchi)



## Agradecimentos

Aos meus pais agradeço todo o carinho, apoio incondicional durante todo este percurso e paciência nesta longa caminhada.

Aos meus amigos de longa data, os de agora e os que vão ficar para sempre pela motivação, boa disposição e companheirismo nos momentos essenciais.

Ao meu irmão Fábio e à minha cunhada Maribel pela ajuda nos últimos retoques.

Ao Tiago, por estar sempre presente e me apoiar nos momentos mais difíceis.

Ao Dr. Nuno Sousa, agradeço toda a colaboração dispensada e rigor exigido durante a elaboração desta dissertação.



## Resumo

O Edema Pulmonar Neurogénico (EPN) é uma entidade clínica rara de instalação súbita após lesão do Sistema Nervoso Central (SNC). Este evento pode dever-se a Traumatismo Crânio-Encefálico (TCE), a Crise Convulsiva num contexto de Epilepsia, a Acidente Vascular Cerebral (AVC), a Hemorragia Subaracnoideia (HSA), entre outros.

Todas estas etiologias de EPN já foram descritas em vários artigos, contudo, a sua etiopatogénese ainda não está bem esclarecida. Existem várias teorias fisiopatológicas para este edema sem que o doente em causa apresente alguma patologia do foro respiratório ou cardíaco. No entanto, pensa-se que a última etapa da cascata dos eventos fisiopatológicos seja uma libertação catecolaminérgica após a lesão do SNC.

As implicações desta patologia são relevantes para a prática clínica comum. Isto porque a sua apresentação clínica é semelhante a tantos outros tipos de edema; uma distinção importante é com o Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (SDRA). Não existe um marcador fisiológico que permita distinguir estas patologias, e por isso é importante ter em mente que o EPN é uma patologia documentada, pelo que é necessário colocar como hipótese diagnóstica.

O seu diagnóstico é feito através da suspeita clínica, dos sinais e sintomas, e do quadro do doente, ou seja, é necessário pensar nesta patologia aquando de um evento que cause alterações a nível cerebral. Há evidência de um exsudado a nível pulmonar, sem que haja alterações a nível das pressões arteriais tanto pulmonares como sistémicas. Sendo um diagnóstico de exclusão, é importante descartar outras patologias, principalmente SDRA.

Não existe tratamento específico para o EPN. O apoio dado ao doente baseia-se em cuidados gerais: resolver a causa da lesão do SNC, hidratação, oxigenoterapia, ventilação mecânica com *Positive end-expiratory pressure* (PEEP), diuréticos, elevação da cabeceira no leito, entre outros. No entanto, existem em curso investigações promissoras que visam encontrar um fármaco ideal para esta patologia. Todos esses estudos têm como base as diferentes teorias sobre a etiopatogénese do EPN, e consistem no desenvolvimento de um fármaco que atue a nível dessa mesma alteração que alegadamente levou ao edema.

## Palavras-chave

Edema Pulmonar Neurogénico, Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda, Diagnóstico, Tratamento, Perspetivas futuras.



## Abstract

Neurogenic Pulmonary Edema (NPE) is a rare clinical entity that develops suddenly after injury to the Central Nervous System (CNS). NPE can be a complication after traumatic head injury, seizure, stroke, subarachnoid haemorrhage and others.

All of these etiologies of NPE have been already reported in several articles, however, its etiopathogenesis is not well established yet. There are several theories to explain the physiopathology of this edema taking into account that the patient does not have any underlying respiratory or cardiac disease. Nevertheless, many authors theorize that the last step of the cascade of events is a catecholaminergic discharge after CNS injury.

The implications of this pathology are relevant to the clinical practice. Its clinical presentation is similar to a number of other types of pulmonary edema; an important distinction is between NPE and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). There is not a known biomarker that allows us to differentiate these diseases, and for that, is important to keep in mind that NPE is a documented pathology and that is required to acknowledge it as a possible diagnosis.

The diagnosis of NPE is made through clinical suspicion, symptoms and signs, and the history of the patient; in other words, it is important to think in this disease when there is a previous event that causes cerebral injury. There is also evidence of an exudate in the lungs with no alterations in arterial pressures, either pulmonary or systemic. Being a diagnosis of exclusion, it is important to discard other diseases, such as ARDS.

There is no specific treatment for NPE. The support given to the patient is based in general care: solve the underlying neurologic condition, hydration, oxygen, mechanical ventilation with Positive end-expiratory pressure (PEEP), osmotic diuretics, elevation of the patient head, and others. Notwithstanding, there are promising investigations in course that aim to find an ideal drug for this disease. All of these studies are based on the different theories about the etiopathogenesis of NPE and they consist on developing a drug that will have its action on the alteration that allegedly lead to the formation of the pulmonary edema.

## Keywords

Neurogenic Pulmonary Edema, Acute Respiratory Distress Syndrome, Diagnose, Treatment, Future perspectives.



# Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Abstract	ix
Lista de Figuras	xiii
Lista de Tabelas	xv
Lista de Acrónimos	xvii
Capítulo 1. Introdução	1
1.1 Objetivo	1
Capítulo 2. Metodologia	3
Capítulo 3. Edema Pulmonar Neurogénico	5
3.1 Definição	5
3.1.1 O que é um edema?	5
3.1.2 Tipos de edema	8
3.1.2.1 Edema Pulmonar Cardiogénico	8
3.1.2.2 Edema Pulmonar não Cardiogénico	8
3.1.3 Edema Pulmonar Neurogénico	8
3.2 Epidemiologia	9
3.3 Fisiopatologia	9
3.3.1 Origem anatómica de catecolaminas	10
3.3.1.1 Hipotálamo	10
3.3.1.2 Área A1 da medula	10
3.3.1.3 Área A5 da medula	10
3.3.1.4 Núcleo do Trato Solitário	11
3.3.1.5 Área Postrema	11
3.3.1.6 Zonas Parvo e Magnocelular da Formação Reticular	11
3.3.1.7 Núcleo Vagal	11
3.3.2 Teorias	12
3.3.2.1 Aumento da Permeabilidade capilar	12
3.3.2.2 Teoria do Mecanismo Hidrostático	14
3.3.2.3 “Blast Theory”	16
3.3.2.4 EPN Neuro-Cardíaco	18
3.3.2.5 EPN Neuro-hemodinâmico	20
3.3.2.6 Hipersensibilidade adrenérgica das vénulas pulmonares	20

Capítulo 4. Apresentação do EPN	21
4.1 Clínica	21
4.1.1 Apresentação à chegada do doente	21
4.1.2 Causas de EPN	22
4.2.3 Exames Complementares	22
4.2 EPN: um subcapítulo de SDRA?	23
4.2.1 O que é a SDRA?	23
4.2.2 Fisiopatologia da SDRA	24
4.2.3 Patologia da SDRA	24
4.2.4 Sinais Clínicos da SDRA	25
4.2.5 Diagnóstico Diferencial da SDRA	25
4.2.6 Tratamento da SDRA	26
4.2.7 Prognóstico da SDRA	27
4.3 Diagnóstico Diferencial de EPN	27
4.4 Diagnóstico de EPN	27
Capítulo 5. Tratamento do EPN	29
5.1 Conduta Terapêutica	29
5.1.1 Medidas Gerais	29
5.1.1.1 Ventilação Mecânica e Oxigenoterapia	29
5.1.1.2 Bloqueio adrenérgico	30
5.1.1.3 Furosemida	31
5.1.1.4 Manitol	31
5.1.1.5 Surfactante pulmonar	31
5.1.1.6 Cuidados Universais	31
5.2 Terapêuticas Promissoras	32
Capítulo 6. Considerações Finais	35
Referências Bibliográficas	37

## Lista de Figuras

Figura 1. As forças de pressão existentes nos capilares forçando a entrada ou saída de líquido pela membrana	6
Figura 2. Modificação das forças de Starling ao longo da transição artéria-capilar-veia	6
Figura 3. Estruturas do Sistema Nervoso Central denominadas “ <i>trigger zones</i> ”	12
Figura 4. Esquema explicativo da Teoria Hidrostática	15
Figura 5. Esquema explicativo da teoria de “ <i>Theodore and Robin</i> ”	17
Figura 6. Esquema explicativo da Teoria Neuro-Cardíaca	19



## Lista de Tabelas

Tabela 1. Pressão efetiva na extremidade arterial	7
Tabela 2. Pressão efetiva na extremidade venosa	7



## Lista de Acrónimos

2,3 DPG	2,3-difosfoglicerato
AMN	Atordoamento Miocárdico Neurogénico
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CO <sub>2</sub>	Dióxido de Carbono
CRF	Capacidade Residual Funcional
EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
EPN	Edema Pulmonar Neurogénico
FiO <sub>2</sub>	Fração inspirada de Oxigénio
Ga-a	Gradiente alvéolo-arterial
HIC	Hemorragia Intracraniana
HSA	Hemorragia Subaracnoideia
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IL-1	Interleucina 1
IL-8	Interleucina 8
LCR	Líquido Céfalo-Raquidiano
LPA	Lesão Pulmonar Aguda
NO	Óxido Nítrico
NTS	Núcleo do Trato Solitário
PAM	Pressão Arterial Média
PaO <sub>2</sub>	Pressão Parcial de Oxigénio sanguíneo
PaCO <sub>2</sub>	Pressão Parcial de Dióxido de Carbono
PAS	Pressão Arterial Sistémica
PEEP	<i>Positive end-expiratory pressure</i>
PIC	Pressão Intracraniana
SDRA	Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda
SNC	Sistema Nervoso Central
SU	Serviço de Urgência
TCE	Traumatismo Crânio-Encefálico
TNF	Fator de Necrose Tumoral
V/Q	Razão Ventilação-Perfusão



# Capítulo 1. Introdução

O Edema Pulmonar Neurogénico (EPN) é um distúrbio respiratório de instalação rápida, caracterizado pela acumulação de um exsudado no parênquima e alvéolos pulmonares após um evento neurológico agudo, sem que o indivíduo apresente alguma patologia cardíaca ou respiratória de base <sup>(1)</sup>. Esta patologia pode ser consequência de Traumatismo Crânio-Encefálico (TCE), Hemorragia Intracraniana (HIC), Hemorragia Subaracnoideia (HSA) <sup>(2)</sup>, Tumores Intracranianos, Convulsões, lesões da medula cervical, hidrocefalia <sup>(2)</sup>, meningite, após embolização de uma HSA <sup>(3)</sup>, entre outros, e normalmente resolve espontaneamente em 24 a 72 horas.

Foi primeiramente relatado por *Shanahan* em 1908 num doente com uma crise epilética <sup>(4)</sup> e desde então, várias hipóteses foram surgindo para explicar a sua fisiopatologia; uma elevada descarga catecolaminérgica após um evento traumático do Sistema Nervoso Central (SNC) será a etiologia melhor fundamentada, no entanto, muitos autores defendem que a sua origem é multifatorial.

Trata-se de uma entidade relativamente frequente mas subdiagnosticada, e portanto a sua incidência é relativamente desconhecida. Normalmente aparece entre minutos a horas após uma lesão do SNC e apresenta elevada mortalidade se não detetado e tratado apropriadamente.

Pode ser classificado como um edema pulmonar não-cardiogénico e é importante fazer diagnóstico diferencial com outras patologias incluídas nesta classe, nomeadamente a Síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA). Não existe tratamento específico para esta entidade, sendo que o principal aspeto é resolver o evento traumático inicial e fornecer tratamento sintomático e de suporte. Atualmente estão em estudos algumas terapêuticas com base nas hipóteses fisiopatológicas desta entidade.

## 1.1 Objetivo

O objetivo deste trabalho é uma revisão da literatura mais significativa com o intuito de aprofundar o conhecimento disponível para esta entidade já que é uma doença rara e pouco reconhecida que surge após lesões do SNC, alertando para as suas manifestações clínicas, consequências e terapêutica.



## Capítulo 2. Metodologia

Para a realização desta dissertação recorreu-se, na sua grande maioria, à revisão bibliográfica de artigos científicos entre Fevereiro e Julho de 2015. Foram ainda utilizados alguns livros de referência e algumas publicações listadas nos artigos obtidos. O principal motor de busca utilizado foi o “PubMed” (disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) pelo seu impacto na comunidade científica médica e pela sua credibilidade. No entanto também se utilizaram outros motores também eles relevantes como “ScienceDirect”, “Medscape”, “ResearchGate” e “Scielo”.

Para a pesquisa foram utilizadas palavras como “Neurogenic Pulmonary Edema”, “Non-cardiogenic edema” e cruzaram-se estes termos com palavras como “definition”, “classification”, “epidemiology”, “diagnosis”, “course and prognosis”, “treatment”. Pesquisou-se também “Acute Respiratory Distress Syndrome” para posterior diferenciação com o tema abordado.

Não foram feitas quaisquer limitações na pesquisa e posteriormente os artigos foram selecionados com base na relevância do conteúdo, língua (português, espanhol e inglês) e tipo de artigo (fundamentalmente revisões mas também meta-análises e demonstrações de casos clínicos). A partir das referências e citações dos mesmos, foi possível encontrar artigos adicionais de igual importância, para os quais não se fez filtragem relativamente ao ano. Assim, a amostra de artigos usada como bibliografia para a elaboração desta monografia data do ano de 1969 até 2014.

Foram feitos todos os esforços para obter os estudos mais recentes, porém, alguns não estavam acessíveis. Alguns dos autores desses mesmos artigos foram contactados via e-mail (através do motor “ResearchGate”) com pedido de disponibilização do seu trabalho com resposta de dois deles.



# Capítulo 3. Edema Pulmonar Neurogénico

## 3.1 Definição

### 3.1.1 O que é um edema?

Um edema consiste na acumulação excessiva de líquido em compartimentos extracelulares intersticiais ou nas cavidades corporais. Seja qual for a sua localização, o edema é constituído por uma solução aquosa com constituintes do plasma (proteínas e sais) cuja composição varia conforme a causa deste.

No caso do pulmão, um edema define-se pelo movimento anormal de fluido pelas membranas basais da vasculatura pulmonar até ao interstício e depende de vários fatores, como as forças de *Starling* e a drenagem linfática <sup>(5)</sup>.

As forças acima referidas estão inseridas na chamada equação de *Starling* que explica as forças exercidas para regular o movimento de fluidos entre os meios intra e extracelular. A equação é a seguinte:

$$Q = K[(P_c - P_i) - R(\pi_c - \pi_i)] \quad ^1$$

---

<sup>1</sup>  $K$  : Coeficiente de filtração - expressa a permeabilidade da parede capilar para os líquidos;

$P_c$  : Pressão hidrostática capilar - tende a forçar o líquido para fora da membrana capilar; varia entre 10 a 30 mmHg;

$P_i$  : Pressão hidrostática intersticial - tende a forçar o líquido para dentro da membrana capilar quando a sua pressão for positiva e para fora quando negativa; pressão levemente negativa (-3 mmHg) devido à passagem constante de líquidos para o interstício

$R$  : Coeficiente de reflexão - reflete a capacidade capilar para impedir a passagem de proteínas; em condições normais é igual a um, ou seja, a parede capilar é impermeável às mesmas.

$\pi_c$  : Pressão oncótica capilar - tende a produzir osmose de líquido para dentro da membrana capilar; pressão de 28 mmHg, determinada pelas proteínas plasmáticas

$\pi_i$  : Pressão oncótica intersticial - tende a produzir osmose de líquido para dentro da membrana capilar; pressão de 8 mmHg

$Q$  : Pressão efetiva de filtração

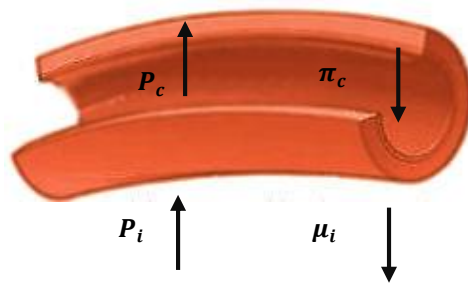


Figura 1 - As forças de pressão existentes nos capilares forçando entrada ou saída de líquido pela membrana.  $P_c$  , Pressão hidrostática capilar;  $\pi_c$  , Pressão oncótica capilar;  $P_i$  , Pressão hidrostática intersticial;  $\mu_i$  , Pressão oncótica intersticial

(adaptado de Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiologia Médica. 11ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006 <sup>(6)</sup>)

Se a Pressão efetiva de filtração ( $Q$ ) for positiva, irá ocorrer *filtração* do líquido, ou seja, entrada para o vaso; se esta for negativa, ocorrerá *absorção* e gera-se um movimento de saída do líquido pela membrana capilar.



Figura 2 - Modificação das forças de Starling ao longo da transição artéria-capilar-veia.

(adaptado de Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiologia Médica. 11ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006 <sup>(6)</sup>)

Na extremidade arterial, ocorre saída de líquido pela membrana, já que aqui a pressão hidrostática capilar é muito positiva (ver Tabelas 1 e 2). À medida que vamos percorrendo o vaso, a pressão hidrostática capilar vai diminuindo, fazendo com que a concentração de proteínas aumente, o que leva assim à elevação da pressão oncótica capilar. Ao chegarmos à extremidade venosa, acontecerá o inverso e o fluxo de água ocorrerá do interstício para os capilares <sup>(6)</sup>.

Caso ainda haja algum excesso de líquido (ou mesmo proteínas) no espaço intersticial neste momento, este será drenado através dos vasos linfáticos <sup>(7)</sup>.

Tabela 1 - Pressão efetiva na extremidade arterial

	mmHg
<b><i>Forças que tendem a mover líquido para fora</i></b>	
Pressão capilar	30
Pressão negativa do líquido intersticial	3
Pressão oncótica do líquido intersticial	8
<u>FORÇA TOTAL PARA FORA</u>	<b>41</b>
<b><i>Forças que tendem a mover o líquido para dentro</i></b>	
Pressão oncótica do plasma	28
<u>FORÇA TOTAL PARA DENTRO</u>	<b>28</b>
<b>Força efetiva para fora (extremidade arterial)</b>	<b>13</b>

(adaptado de Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiologia Médica. 11ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006 <sup>(6)</sup>)

Tabela 2 - Pressão efetiva na extremidade venosa

	mmHg
<b><i>Forças que tendem a mover líquido para fora</i></b>	
Pressão capilar	10
Pressão negativa do líquido intersticial	3
Pressão oncótica do líquido intersticial	8
<u>FORÇA TOTAL PARA FORA</u>	<b>21</b>
<b><i>Forças que tendem a mover o líquido para dentro</i></b>	
Pressão oncótica do plasma	28
<u>FORÇA TOTAL PARA DENTRO</u>	<b>28</b>
<b>Força efetiva para dentro (extremidade venosa)</b>	<b>7</b>

(adaptado de Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiologia Médica. 11ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006 <sup>(6)</sup>)

Para a criação de edema (ou seja, acumulação de líquido no espaço intersticial) o que poderá ocorrer será: (1) aumento da pressão hidrostática capilar o que leva a saída excessiva de líquido pela membrana, sem retorno na extremidade venosa, ou (2) diminuição da pressão oncótica capilar, fazendo com que haja diminuição da entrada de líquido pela membrana, ou (3) aumento da permeabilidade na membrana capilar que permite saída anormal de líquido independentemente das pressões existentes.

### 3.1.2 Tipos de edema <sup>(5)</sup>

#### 3.1.2.1 Edema Pulmonar Cardiogénico

Este tipo de edema desenvolve-se devido a um aumento da pressão hidrostática nos vasos pulmonares como resultado de aumento das pressões nas câmaras cardíacas esquerdas. Se a pressão for aumentando gradualmente, esta pode elevar-se até ao valor de 20 mmHg (normal < 12 mmHg) já que a drenagem linfática vai compensando este aumento.

Caso a elevação da pressão hidrostática seja abrupta ou na presença de doenças cardíacas de base (doenças da válvula mitral, miocardiopatias), desenvolve-se assim o edema pulmonar que radiologicamente é caracterizado por dilatação das veias pulmonares com insuficiência cardíaca esquerda e padrão peri-hilar de edema.

#### 3.1.2.2 Edema Pulmonar não Cardiogénico

Este tipo de edema pode dever-se a uma ou à combinação de várias alterações: (1) da permeabilidade capilar; (2) das forças de Starling ou (3) da drenagem linfática. Trata-se assim de um edema que pode ser de causa multifatorial.

O edema pulmonar de causa não cardiogénica pode ainda ser categorizado segundo a sua fisiopatologia em: (a) Pós-obstrutivo (laringospasmo, Paralisia laríngea, estrangulamento, colapso da traqueia); (b) Edema de reexpansão (pós-toracocentese, pós-pneumectomia); (c) Alteração da permeabilidade/vasculite (SDRA, Leptospirose); (d) Lesão direta pulmonar (contusão pulmonar, inalação de fumo, embolia pulmonar); (e) Lesão hematogénica (Sépsis, pancreatite, uso de drogas intravenosas, transfusões múltiplas); (f) **Neurogénico** (Electrocução, crise convulsiva, TCE, hemorragia intracraniana, meningoencefalite) e (g) Outras causas (ex: Edema pulmonar de altas altitudes).

#### 3.1.3 Edema Pulmonar Neurogénico

O EPN é uma síndrome clínica que é caracterizada por edema pulmonar após uma agressão significativa do SNC (de causa não cardiogénica) <sup>(8)</sup>. Em 1903, Harvey Williams Cushing descreveu a relação entre uma lesão do SNC e as suas consequências hemodinâmicas levando ao aparecimento da Tríade de Cushing (hipertensão, bradicardia e irregularidades respiratórias como sinais de aumento rápido da pressão intracraniana (PIC) - que pode levar a herniação e morte) <sup>(9)</sup>. Esta resposta vasopressora, mais conhecida por reflexo de Cushing, ocorre em cerca de um terço de todos os casos com hipertensão intracraniana e será falada mais adiante no contexto da fisiopatologia desta doença.

Em 1908, *Shanahan* relatou 11 casos de edema pulmonar que surgiram após crises epiléticas e a partir deste momento, maior atenção foi dada ao fenómeno do EPN. Pensa-se que tenha pior prognóstico após Acidente vascular Cerebral (AVC), HIC, HSA e TCE devido ao aumento rápido e abrupto da PIC <sup>(8)</sup>. Mais recentemente foi relacionado como consequência de hiponatremia associada ao exercício cada vez mais frequente em maratonistas, entre outros atletas <sup>(10)</sup>.

Para fazer o diagnóstico desta patologia é preciso excluir em primeiro lugar outras situações que mais comumente se relacionam a edema pulmonar, como: exacerbação de Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC), pneumonia de aspiração, contusão pulmonar, entre outros. Sendo assim, o EPN é um diagnóstico de exclusão <sup>(11)</sup>.

## 3.2 Epidemiologia

O edema pulmonar neurogénico é uma patologia grave que pode levar à morte; no entanto, se for detetado a tempo, essa mesma taxa de mortalidade pode ser diminuída consideravelmente <sup>(4)</sup>. Associa-se frequentemente a pior prognóstico em doentes jovens (entre 20 e 40 anos), mas não parece ter prevalência de sexo ou etnia. A HSA parece ser a causa que mais comumente leva ao aparecimento de EPN <sup>(1)(12)</sup>. Um estudo efetuado, demonstrou que 71% dos doentes com HSA apresentavam EPN aquando da examinação *post-mortem* <sup>(13)</sup>.

Como é um diagnóstico de exclusão, e já que a sua clínica acaba por ser inespecífica (falada mais adiante), a incidência de EPN pode ser subestimada<sup>(14)</sup>. No entanto, de acordo com casos registados, EPN terá uma morbilidade de 40-50% e mortalidade de cerca de 7% <sup>(4)</sup>.

## 3.3 Fisiopatologia

O que está atualmente postulado é que as lesões no SNC levam ao aumento rápido da PIC. Isto foi descrito por Cushing que definiu o Reflexo com o seu nome (hipertensão, bradicardia e irregularidades respiratórias). Com o aumento da PIC, parece haver distorção mecânica das estruturas envolventes, incluindo a medula, fazendo com que se ativem os neurónios das “trigger zones” e se ative a “descarga catecolaminérgica” <sup>(15)</sup>. Ao mesmo tempo, a isquemia que se origina deste fenómeno parece também ser essencial para a ativação simpática como mecanismo compensatório da hipoxia <sup>(16)</sup>.

O objetivo homeostático desta ação é manter a perfusão cerebral, mas a consequência pode ser a acumulação de líquido tanto no cérebro como no pulmão, levando a edema e consequentemente a hipoxia <sup>(17)</sup>.

### 3.3.1 Origem anatómica de catecolaminas

Sabemos que o ponto de partida de todas as alterações hemodinâmicas no EPN deve-se à libertação massiva de catecolaminas. Isto foi demonstrado em vários estudos, onde o bloqueio alfa-adrenérgico com fentolamina preveniu a formação de EPN em alguns doentes, sugerindo um papel importante da ativação simpática <sup>(4)</sup>. No entanto a questão perdura: onde são libertadas?

Foram propostas “*trigger zones*” do EPN, ou seja, zonas que aquando da sua estimulação libertam catecolaminas. São elas as seguintes:

#### 3.3.1.1 Hipotálamo

*Gamble and Patton* foram os primeiros a demonstrar o papel do hipotálamo na disfunção pulmonar após lesão cerebral em estudos com ratos <sup>(18)</sup> e mais tarde, em 1975, *Nathan and Reis* <sup>(19)</sup> documentaram o aumento da HIC após lesões no hipotálamo anterior destes animais. Verificaram neste estudo que após algumas horas, estes mesmos ratos desenvolviam edema pulmonar e mais tarde faleciam. Descreveram ainda que a libertação de catecolaminas devia-se diretamente da lesão do hipotálamo, e não secundária a outros componentes da síndrome clínica.

Lesões nesta zona cerebral podem levar a vasoconstrição generalizada, o que leva a passagem do sangue da circulação sistémica para a pulmonar. Estimulação desta área parece estar associada a pior prognóstico <sup>(20)</sup>.

#### 3.3.1.2 Área A1 da medula

Localizada na porção ântero-lateral da medula, é uma zona composta por neurónios catecolaminérgicos que se projetam para o hipotálamo <sup>(8)</sup>. Lesões nesta zona cerebral parecem ter um componente dependente da vasopressina (libertada pelos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo) <sup>(21)</sup>.

#### 3.3.1.3 Área A5 da medula

Localizada na porção superior da medula, é uma zona que se projeta para os centros pré-ganglionares para libertação simpática da medula espinal. Estimulação nesta área causa elevação da pressão arterial sistémica (PAS) <sup>(8)</sup>.

#### 3.3.1.4 Núcleo do trato solitário (NTS)

Região bulbar que está intimamente relacionada com o controle das funções cardiovasculares e respiratórias. Representa terminações aferentes de baro e quimiorreceptores dos nervos glossofaríngeo (NC IX) e vago (NC X). Lesão nesta área ativa receptores alfa adrenérgicos <sup>(21)</sup>.

#### 3.3.1.5 Área postrema

Estrutura da superfície dorsal da medula que controla o vômito. A sua estimulação unilateral resulta em mudanças hemodinâmicas significativas como, aumento do débito cardíaco, aumento da resistência vascular periférica e hipertensão <sup>(22)</sup>.

#### 3.3.1.6 Zonas parvo e magnocelular da formação reticular

Localizadas entre a porção inferior do núcleo olivar inferior e a entrada do nervo facial na medula. Estão relacionadas com o Reflexo de Cushing (hipertensão e bradicardia relacionada com aumento da PIC) <sup>(21)</sup>.

#### 3.3.1.7 Núcleo vagal

Em modelos experimentais, vagotomia ou lesão deste núcleo causa espasmo laríngeo e brônquico grave, o que leva a obstrução da via aérea e hiperinsuflação. Conseqüentemente gera pressões negativas nas zonas não obstruídas e aumenta a filtração transcapilar nas zonas de hiperinsuflação <sup>(21)</sup>.

Todas estas áreas parecem ter *input* nos tratos simpáticos pré-ganglionares e parassimpáticos da medula espinal, o que é crucial para a resposta alfa-adrenérgica do EPN (ver Figura 3) <sup>(22)</sup>. Após estimulação destas zonas, ocorrerá a chamada “*Tempestade catecolaminérgica*”, assim denominada por FONTES ET AL em 2003 <sup>(12)</sup>.

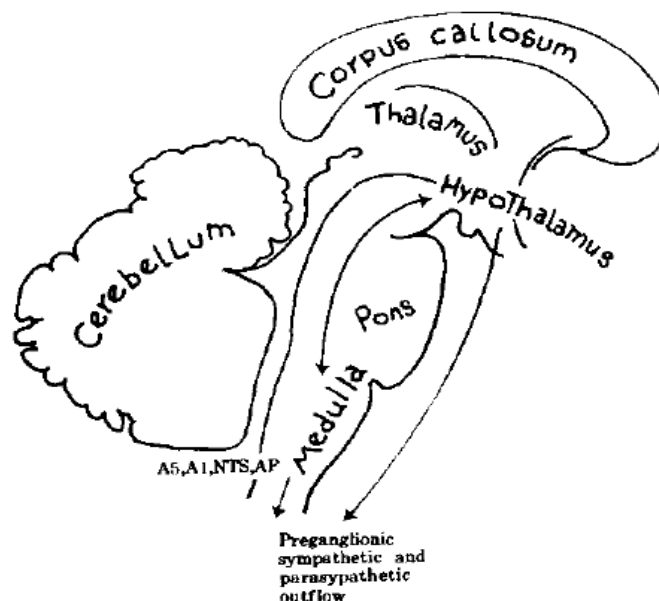


Figura 3 - Estruturas do Sistema Nervoso central (SNC) denominadas “trigger zones”. Hipotálamo, Áreas A1 e A5, núcleo do trato solitário (NTS) e área postrema (AP) parecem ser as zonas mais relacionadas com a produção de EPN.

(adaptado de Colice GL, Haley JA. Neurogenic Pulmonary Edema - Clinical Commentary. *AM Respiratory Diseases*. 1984 Junho; 130(1): p. 941-948 <sup>(22)</sup>)

### 3.3.2 Teorias

A forma como o edema pulmonar surge após a libertação excessiva de catecolaminas pelas “trigger zones” ainda não está bem esclarecida. Existem várias teorias que explicam a origem do edema e a sua fisiopatologia, contudo, algumas delas não convencem a comunidade científica e outras ainda não têm dados estatisticamente significativos para comprovarem a sua validade. Cada uma dessas hipóteses tem em conta as mudanças possíveis a nível pulmonar para a ocorrência de edema (alteração da permeabilidade, alterações das pressões hidrostáticas ou oncóticas capilares). As teorias atualmente existentes são apresentadas de seguida.

#### 3.3.2.1 Aumento da Permeabilidade Capilar

Esta primeira teoria defende uma alteração na permeabilidade da membrana capilar fazendo com que haja um aumento anormal de líquido alveolar. Pensa-se que a estimulação microvascular simpática, feita pelas catecolaminas libertadas, leve não só ao alargamento dos microporos existentes no endotélio, mas também ao aumento do seu número <sup>(21)</sup>. No entanto, outros fatores neuro-humorais foram implicados na alteração da permeabilidade capilar pulmonar, como o neuropéptido Y e mediadores inflamatórios como as citocinas.

O Neuropeptídeo Y é uma das substâncias presentes nas sinapses cerebrais mas foi também encontrado em outros locais no organismo, como por exemplo, em feocromocitomas na medula suprarrenal humana. Pensa-se que esta substância seja responsável em parte pelo aumento da permeabilidade vascular pulmonar mas também pela modulação de recetores neste órgão <sup>(23)</sup>. O neuropeptídeo Y tem uma ação vasoconstritora periférica e é libertado juntamente com a norepinefrina pelos nervos simpáticos; pensa-se que estes terão um papel de sinergia nesta ação <sup>(14)(24)(25)</sup>. A administração exógena de neuropeptídeo Y em ratos levou a um aumento dose-dependente da permeabilidade vascular pulmonar, que por sua vez, foi revertida com administração de um antagonista desta substância; poderá implicar assim um papel no desenvolvimento do EPN <sup>(24)</sup>. Verificou-se no mesmo estudo, que após libertação do neuropeptídeo Y, este acumulava-se no espaço intersticial pulmonar e que poderíamos encontrar altas concentrações suas no líquido alveolar - o que não acontece num mecanismo hidrostático. Curiosamente, foram relatados casos de EPN após diversos procedimentos cirúrgicos que foram associados ao uso de anestésicos. Neste estudo verificou-se que a cetamina e o pentobarbital apresentavam diferentes ações nos neurónios noradrenérgicos no córtex de ratos. Verificaram que a formação de EPN foi mais pronunciada com o pentobarbital; isto poderá estar relacionado com o fato destes dois anestésicos influenciarem os recetores de neuropeptídeo que libertam neuropeptídeo Y <sup>(26)</sup>.

Outros investigadores levantam a hipótese do papel da endotelina-1 na alteração da permeabilidade capilar pulmonar. Este mediador é derivado de aminoácidos produzidos no endotélio e tem ação vasoconstritora potente com papel fundamental na homeostasia vascular. Pode ser produzida pelos endotélios dos tratos respiratório, gastrointestinal, renal e urogenital <sup>(27)</sup>. Um estudo demonstrou que a administração de endotelina-1 a nível intratecal em ratos levou à ativação de recetores medulares, gerando depois libertação de norepinefrina. Esta de seguida, ativava os recetores alfa-adrenérgicos com consequente vasoconstrição pulmonar intensa e mais tarde, aumento da permeabilidade <sup>(27)(28)</sup>.

Após uma lesão cerebral, a quantidade de plaquetas e fibrinogénio está reduzida, o que sugere uma agregação plaquetar e formação de microtrombos. Coloca-se a hipótese que esta agregação possa também ser consequência da libertação de catecolaminas e que esta coagulação intravascular aumente assim a permeabilidade capilar <sup>(21)</sup>.

O óxido nítrico (NO) também foi implicado. O NO é libertado pelas células endoteliais e é uma substância que causa vasodilatação. A sua produção faz-se principalmente no sistema circulatório pulmonar e portanto pensa-se que terá um papel importante na formação de edema <sup>(29)</sup>. Foi demonstrado que a injeção de um inibidor de NO em ratos que sofreram trauma cerebral aumenta a mortalidade, como resultado da alteração da vasodilatação mediada pelo endotélio <sup>(30)</sup>.

Como se pode verificar, todas as substâncias acima mencionadas estão interligadas entre si e algumas potenciam outras. Assim, poderá existir uma cascata de eventos ainda não muito bem hierarquizada, mas que no fim, leva ao aparecimento de EPN por alterações da membrana capilar alveolar <sup>(31)</sup>.

### 3.3.2.2 Teoria do Mecanismo Hidrostático

Apesar de vários estudos apresentarem a existência de lesão direta dos vasos pulmonares, existem evidências de estudos de EPN em animais que demonstram que o aumento da permeabilidade não é o mecanismo predominante.

Esta teoria postula o aumento das pressões hidrostáticas dos capilares pulmonares levando a uma alteração da equação de Starling, o que culmina então numa saída excessiva de líquido pela membrana alveolar.

O aumento da pressão hidrostática justifica-se pela libertação das catecolaminas. Estas provocam uma vasoconstrição sistémica movendo assim o sangue do leito venoso sistémico para a circulação pulmonar para além de aumentarem a vasoconstrição pulmonar também (ver Figura 4).

Num estudo <sup>(33)</sup>, monitorizaram 12 doentes com EPN após lesões do SNC (incluindo HSA e AVC). Durante a avaliação desses mesmos doentes foi medido o *ratio* entre a Pressão Parcial de oxigénio ( $PaO_2$ ) e a Fração de inspiração de oxigénio ( $FiO_2$ ). A  $PaO_2$  representa a eficácia das trocas gasosas entre os capilares e os alvéolos pulmonares enquanto a  $FiO_2$  representa a percentagem de oxigénio que estamos a ventilar naquele momento. Sendo assim, o que realmente o *ratio*  $PaO_2/FiO_2$  representa é a capacidade de perfusão do pulmão em relação à quantidade de oxigénio que lhe é fornecida.

Num mecanismo hidrostático é esperado que este *ratio* seja maior que num mecanismo de alteração da permeabilidade capilar, já que neste último caso há disrupção da membrana alveolar. Foi este mesmo achado que a equipa médica encontrou durante a monitorização dos doentes do estudo acima referido, no entanto, a quantidade reduzida de doentes faz com que uma conclusão assertiva de que o EPN é causado por um mecanismo hidrostático seja um pouco preliminar.

Continuando ainda no mesmo estudo, a equipa médica mediu também a quantidade de proteínas existentes no líquido alveolar e comparou com a quantidade existente no plasma de cada doente. Concluíram que em 7 dos 12 doentes a relação era menor que 0.65 o que ajuda à defesa do mecanismo hidrostático (demonstra uma baixa quantidade de proteínas no líquido alveolar). Contudo, os restantes 5 doentes apresentavam uma relação maior que 0.7 contradizendo assim a sua teoria. Sendo assim como justificam a presença de exsudado?

Segundo estes investigadores o aumento da concentração de proteínas no líquido alveolar pode dever-se às seguintes situações: (1) Este aumento pode dever-se à potencialização do transporte

ativo de água e sal pelos alvéolos que acontece durante o edema, em que as proteínas acabam por ser transportadas pelas mudanças de cargas elétricas nos dois lados da membrana alveolar <sup>(34)</sup>; (2) Com o aumento de epinefrina (gerado pela libertação excessiva pelas “*trigger zones*”) ocorre aumento da clearance alveolar, o que leva ao aumento ainda mais significativo do transporte ativo de sal e água, já que esta substância controla os recetores  $\beta_2$ -adrenérgicos, que são os mais abundantes dos alvéolos <sup>(34)</sup>.

Sendo assim, este mecanismo admite a hipótese de aparecimento de exsudado pulmonar, contudo, justifica o seu aparecimento não pelo fato de existir aumento da permeabilidade capilar, mas sim pelo fator tempo. O fator tempo representa aqui o facto de que o exsudado irá aparecer com o desenrolar da patologia (devido aos mecanismos acima explicados), e por isso, a medição da concentração de proteínas no líquido alveolar após estes eventos faz levantar a hipótese do mecanismo de alteração da permeabilidade.

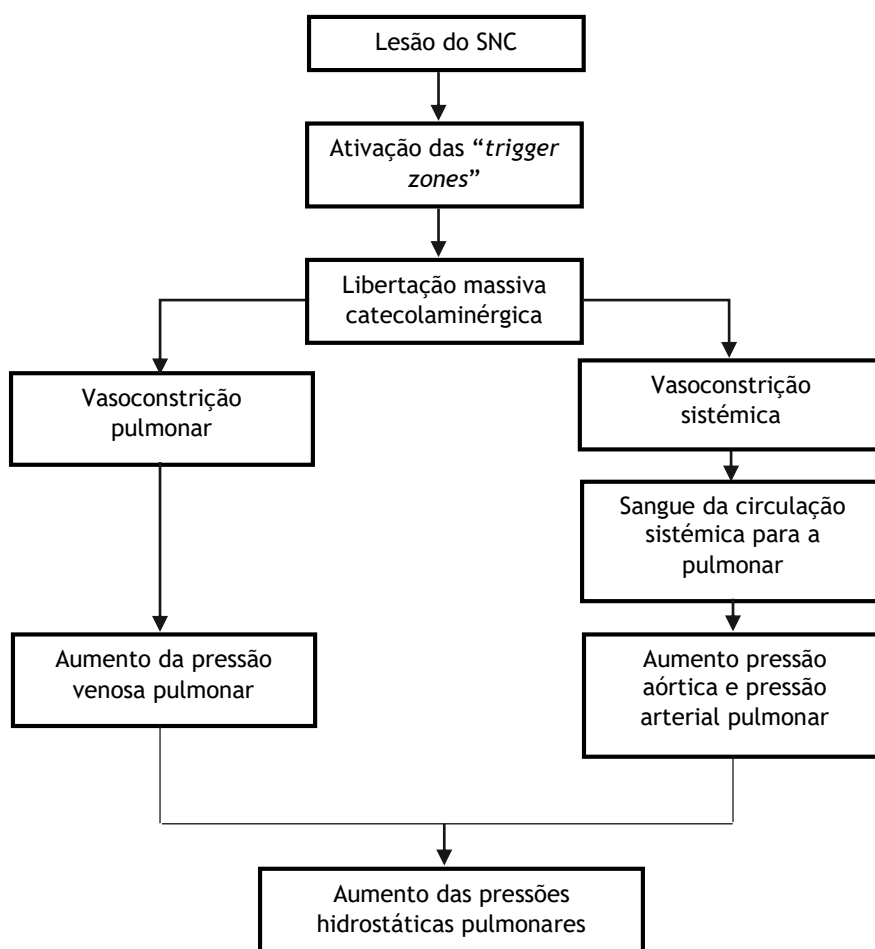


Figura 4 - Esquema explicativo da teoria hidrostática. SNC (Sistema Nervoso Central)

(adaptado de Theodore J, Robin ED. Speculations on Neurogenic Pulmonary Edema (NPE). American review of Respiratory Disease. 1976; 113: p. 405 - 411 <sup>(32)</sup>)

### 3.3.2.3 “Blast Theory”

Esta teoria foi primeiramente descrita por *James Theodore* e *Eugene Robin* em 1975 como proposta de mecanismo para a formação de EPN <sup>(35)</sup>. Esta hipótese defende que o mecanismo hidrostático é válido, contudo, sozinho não explica a presença de eritrócitos ou proteínas no líquido alveolar, ou seja, exsudado. O que *Theodore* e *Robin* postularam foi que o edema iria gerando-se pelo mecanismo hidrostático anteriormente descrito mas acrescenta o facto de que à medida que as pressões hidrostáticas continuam a aumentar, produz-se uma lesão endotelial com alteração da permeabilidade capilar e isso justificaria assim a presença do exsudado alveolar. Sendo assim, esta teoria é um conjunto de dois mecanismos: influência inicial do mecanismo hidrostático, seguido do mecanismo de aumento da permeabilidade capilar por lesão endotelial (ver Figura 5).

Entretanto, após a descrição de alguns casos de EPN e comparando com esta “*Blast theory*”, constatou-se que os aumentos de pressão causados pelo mecanismo hidrostático inicial não eram detetados. A justificação dada seria que estes aumentos de pressão ocorrem aquando do evento inicial da libertação catecolaminérgica, onde é raro o doente estar monitorizado. No entanto, ocorreria a lesão endotelial e como a sobrevivência média das catecolaminas na circulação é aproximadamente três minutos, as pressões diminuiriam logo de seguida e estas não seriam detetadas <sup>(8)</sup>.

No entanto, alguns cientistas relataram falhas nesta teoria <sup>(22)</sup>:

(1) Será que lesões no SNC podem causar alterações na permeabilidade endotelial independentemente de ocorrer um mecanismo previamente?

Esta questão foi colocada após ter sido efetuado um estudo onde verificaram três respostas vasculares diferentes aquando de uma lesão cerebral - hemodinâmica normal; hipertensão sistémica; hipertensão sistémica com aumento da pressão pulmonar.

Entretanto esta questão foi derrubada já que o mecanismo de aumento da permeabilidade capilar demonstrou que apenas a libertação de catecolaminas pós lesão do SNC causava alteração das membranas alveolares assim como outros mediadores libertados nessa situação.

(2) Outra questão era se o aumento transitório na pressão pulmonar era suficiente para causar um defeito da permeabilidade. Esta questão foi estudada e alguns investigadores evidenciaram que é necessário algum grau de hipertensão pulmonar para gerar edema pulmonar, e que o grau de permeabilidade é dependente da pressão existente <sup>(8)</sup>.

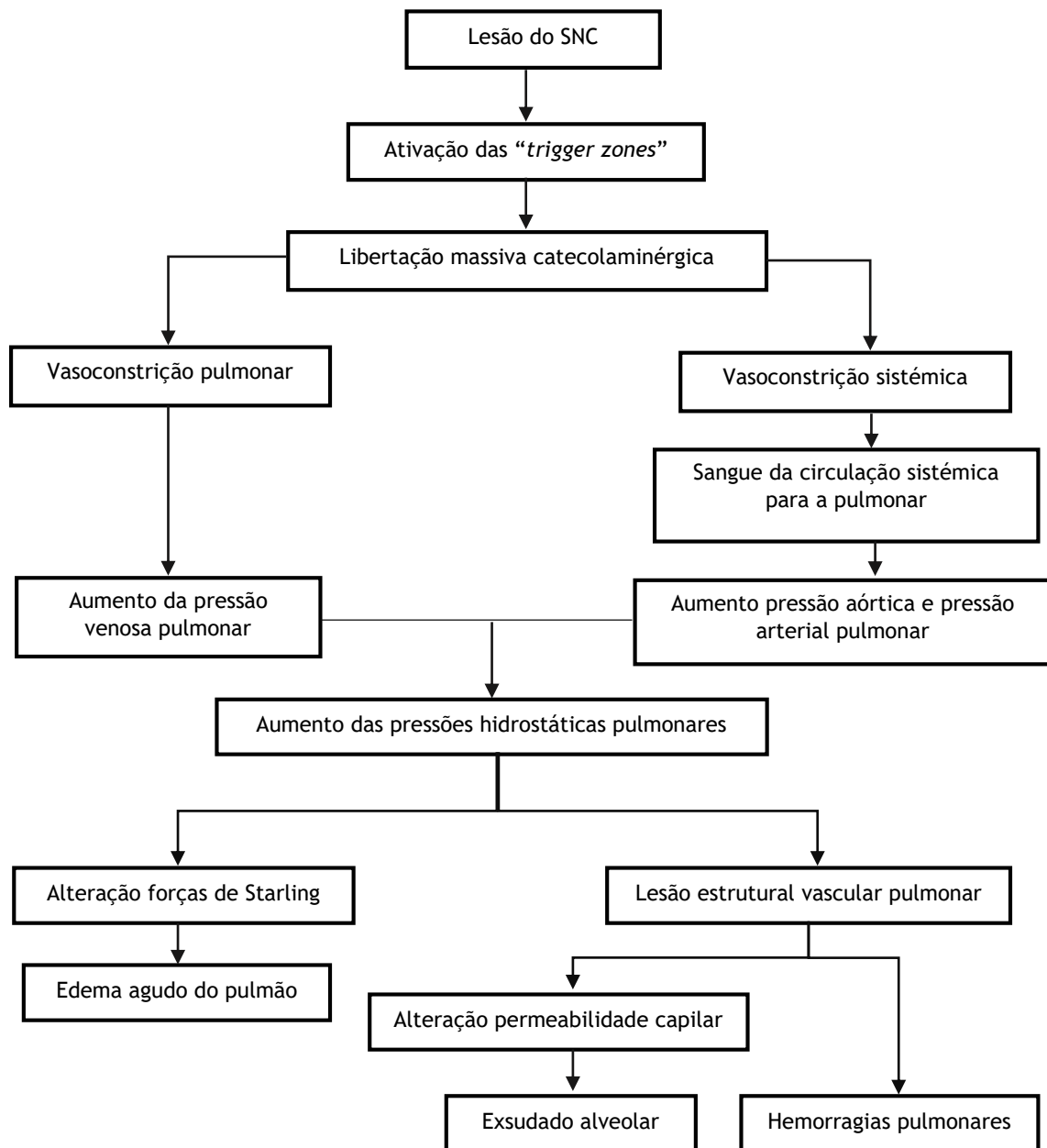


Figura 5 - Esquema explicativo da teoria de *Theodore and Robin*. SNC (Sistema Nervoso Central) (adaptado de Theodore J, Robin E. Pathogenesis of neurogenic pulmonary oedema. *Lancet*. 1975 Outubro; 18: p. 749-751 <sup>(35)</sup>)

As mudanças hemodinâmicas que ocorrem durante o EPN segundo a “*Blast theory*”, podem dividir-se em duas fases <sup>(35)</sup>:

(1) uma fase precoce que ocorre de segundos a minutos em que há aumento da pressão hidrostática e por isso aumentam as pressões aórticas, sistémicas e pulmonares.

(2) mais tarde temos uma fase onde todas as pressões acima descritas diminuem, mas o edema persiste; o aumento da permeabilidade capilar leva ao aparecimento de proteínas e eritrócitos no líquido alveolar.

### 3.3.2.4 EPN Neuro-cardíaco

Apesar do EPN ser tradicionalmente descrito como um edema não cardiogénico, alguns investigadores acreditam que a lesão miocárdica originada pela libertação catecolaminérgica origina o edema pulmonar. A este cenário chamaram de atordoamento miocárdico neurogénico (AMN) (*Neurogenic Stunned Myocardium*) que muitos profissionais de saúde equiparam ao termo de miocardiopatia de Takotsubo <sup>(36)</sup>.

Trata-se de uma disfunção do miocárdio que é reversível e autolimitada em ausência de uma lesão irreversível, ou seja, sem evidência de necrose miocárdica <sup>(37)</sup>. Normalmente é mais frequente em mulheres jovens e fumadoras após stress emocional e/ou físico mas também foi relatado em casos de enfarte medular <sup>(38)</sup>, hidrocefalia <sup>(39)</sup>, crise epilética <sup>(40)</sup>, HSA e encefalite <sup>(41)</sup>. Existe alteração na contratilidade segmentar (a maioria na zona septo apical onde se encontra um maior número de recetores catecolaminérgicos), com alterações eletrocardiográficas e biomarcadores cardíacos ligeiramente elevados, o que pode fazer-nos suspeitar de um Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM), no entanto, conseguimos excluir essa hipótese após observação de angiografia cardíaca normal.

Em alguns estudos efetuados que apoiam esta teoria, muitos doentes com EPN analisados evidenciavam hipocinesia com edema intersticial sem foco necrótico ou inflamatório no miocárdio <sup>(42)(43)</sup>. Estudos realizados em cães demonstraram aumento de atividade simpática com lesão miocárdica após provocação de HSA <sup>(44)</sup>.

Esta disfunção miocárdica pode relacionar-se <sup>(43)</sup> com:

(1) Libertação de catecolaminas que podem lesar diretamente o miócito (apesar de em alguns estudos os doentes com AMN revelarem níveis de catecolaminas não compatíveis, alguns investigadores justificam este achado devido ao facto da vida plasmática da epinefrina ser cerca de três minutos e por isso, não ser identificada aquando da chegada do doente ao Serviço de Urgência (SU)) <sup>(45)</sup>. Noutro estudo efetuado em babuíños em que se aumentou iatrogenicamente a PIC <sup>(46)</sup>, foi provado que quando as fibras pós-ganglionares do vasto plexo simpático que o miocárdio possui são estimuladas, libertam catecolaminas e que estas lesavam diretamente os miócitos (apoiando o estudo acima referido). Defendem assim que é esta libertação endógena (em detrimento da libertação sistémica/circulatória) que contribui primariamente para as alterações cardíacas existentes. A justificação para este acontecimento é que mesmo com adrenelectomia, os efeitos no miocárdio persistiam. No entanto, pensa-se que tanto estas “catecolaminas endógenas” tal como as circulantes terão um papel importante, isto porque quando se fez simpatectomia cardíaca bilateral, a resposta cardíaca foi atenuada ou até abolida, mas a resposta vascular periférica manteve-se intacta.

(2) Hiperglicemia que normalmente ocorre após traumatismos cranianos (provavelmente consequência da libertação catecolaminérgica) <sup>(47)(48)</sup>

(3) Sexo: devido a diferenças no controlo autonómico do sistema cardiovascular;

- (4) Vasospasmo coronário (relacionado com stress, raramente observado na angiografia);
- (5) Disfunção microvascular;
- (6) Mecanismos moleculares: pensa-se que o AMN esteja relacionado com libertação local de catecolaminas pelas inervações miocárdicas e não pela ação das catecolaminas sistémicas - isto explicaria porque nem todos os doentes têm catecolaminas séricas elevadas <sup>(46)</sup>.

A Figura 6 resume a teoria neuro-cardíaca.

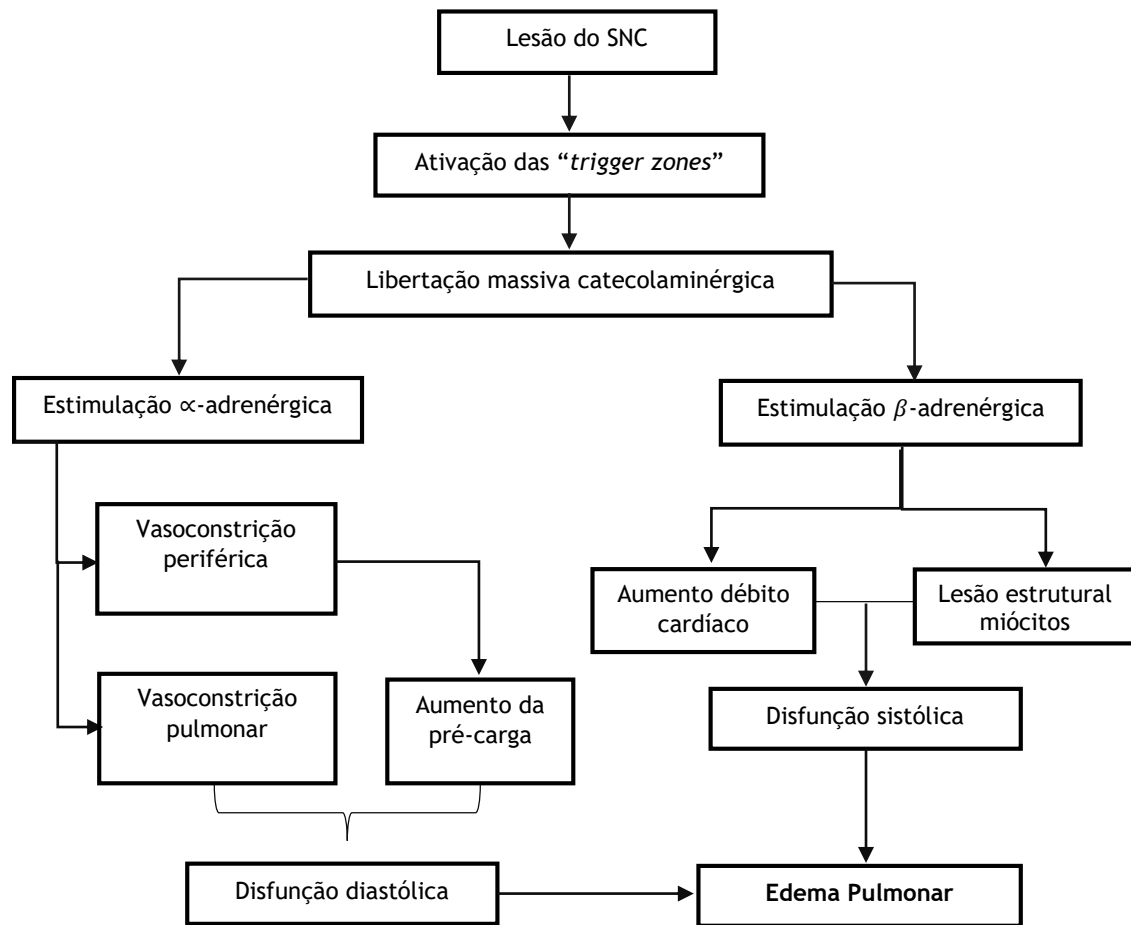


Figura 6 - Esquema explicativo da teoria neuro-cardíaca. A estimulação concomitante dos recetores  $\alpha$  e  $\beta$  adrenérgicos pode provocar agregação plaquetar o que condiciona lesão endotelial e finalmente aumento da permeabilidade pulmonar. SNC (Sistema Nervoso Central)

(adaptado de Lagerkranser M, Pehrsson K, Sylvén C. Neurogenic Pulmonary Oedema. Acta Medica Scandinava. 1982 Fevereiro; 212: p. 267-271 <sup>(49)</sup> e McLaughlin N, Bojanowski MW, Girard F, Denault A. Pulmonary Edema and Cardiac Dysfunction Following Subarachnoid Hemorrhage. The Canadian Journal of Neurological Sciences. 2005 Maio; 32(2): p. 178-185 <sup>(50)</sup>)

### 3.3.2.5 EPN Neuro-hemodinâmico

Ao contrário da proposta anteriormente descrita, esta teoria rejeita a hipótese de lesão direta cardíaca, contudo, não descarta um possível papel do coração na formação do EPN. Apoiam o facto de as catecolaminas levarem a alterações pulmonares e sistémicas o que leva *indirectamente* a alterações cardíacas por diminuição da compliance cardíaca (explicado também pela Figura 6) <sup>(8)</sup>.

O termo Edema pulmonar neuro-hemodinâmico surgiu com os estudos de “*Sarnoff and Sarnoff*” <sup>(51)</sup> muito relevantes nesta área. É um termo que define que o aumento da velocidade de translocação de fluido dos capilares pulmonares para o espaço extravascular do pulmão deve-se a um aumento da pressão capilar pulmonar, que por sua vez foi causada por impulsos nervosos diretos ou indiretos na vasculatura.

Através de estudos em cães, *Sarnoff and Sarnoff* demonstraram que o bloqueio simpático não levou a alterações de pressões pulmonares e portanto defende que as ações das catecolaminas não se fazem sentir na vasculatura pulmonar mas sim na periférica. O que acontece quando as catecolaminas são libertadas é um aumento da resistência periférica, o que faz com que haja aumento do volume de sangue que precisa ser transferido para outro leito vascular. O objetivo é transferir então este “excesso sanguíneo” para um leito que é o caso do pulmão e dos seus vasos.

### 3.3.2.6 Hipersensibilidade adrenérgica das vénulas pulmonares

A última teoria postulada defende que as catecolaminas afetam diretamente os vasos pulmonares e assim o edema desenvolve-se independentemente de alterações nas pressões vasculares sistémicas. Isto é comprovado devido ao facto que os vasos pulmonares têm recetores  $\alpha$  e  $\beta$  adrenérgicos que podem fazer essa modulação independentemente das pressões sistémicas <sup>(8)</sup>.

Apesar da existência de todas estas teorias apresentadas sobre o mecanismo fisiopatológico de EPN, nenhuma é unicamente aceite por todos os profissionais de saúde mas ao mesmo tempo todas têm a sua validade e justificação científica. Muito provavelmente a origem de EPN é o resultado da combinação de todas as hipóteses acima mencionadas.

## Capítulo 4. Apresentação do EPN

### 4.1 Clínica

#### 4.1.1 Apresentação à chegada do doente

Segundo *Colice et al* <sup>(22)</sup>, e como já referido anteriormente, existem duas variantes do NPE:

(1) forma aguda - ocorre minutos após evento inicial com hipertensão sistémica grave e aumento da pressão pulmonar; (2) forma tardia: ocorre horas (12 a 24) após evento inicial em que os parâmetros hemodinâmicos são normais.

No entanto, a nível físico o que podemos encontrar à chegada do doente é a presença de dispneia, taquipneia, taquicardia e tosse, podendo ser por vezes produtiva com coloração rosada, consistente com presença de edema pulmonar. À auscultação podem-se encontrar fervores ou crepitações difusas <sup>(52)</sup>.

Se o EPN for detetado na fase aguda, ou seja, nos primeiros minutos enquanto as catecolaminas libertadas estão a exercer o seu efeito, poderá ser possível detetar hipertensão sistémica e também aumento da pressão pulmonar com colocação de um Cateter Swan-Ganz <sup>(53)</sup>. Na fase mais tardia (que acaba por ser onde o EPN é detetado) os parâmetros hemodinâmicos são normais ou se alterados, têm pouca significância.

Considerando que o EPN é de causa não-cardiogénica, é de esperar que não existam sinais de insuficiência cardíaca. No entanto, e se considerarmos a teoria neuro-cardíaca, o aumento do retorno venoso causado pela vasoconstrição periférica efetuada pelas catecolaminas, faz com que ocorra disfunção diastólica cardíaca e ao mesmo tempo, as alterações das pressões pulmonares levam a disfunção sistólica, o que se deveria repercutir com aparecimento de alterações hemodinâmicas. Isto foi de facto demonstrado em vários estudos em doentes com EPN <sup>(53)</sup>.

À medida que o líquido preenche os alvéolos, estes colapsam, o que leva à cessação da ventilação apesar do fluxo sanguíneo se manter <sup>(17)</sup>. No entanto, como a acumulação de líquido alveolar não é homogénea, existem zonas alveolares hipoventiladas e outras com ventilação normal o que faz surgir uma hipoxemia apenas moderada <sup>(54)</sup>. Portanto, estamos perante uma descompensação respiratória aguda com dessaturação arterial e um desequilíbrio da relação ventilação-perfusão (V/Q) que é refratário à inalação de oxigénio a 100%. Com o passar do tempo ou com edema grave, poderá ocorrer acidose respiratória devido a retenção de dióxido de carbono ( $CO_2$ ). Se o EPN não for reconhecido a tempo, uma hipoxemia grave pode instalar-se, juntamente com cianose o que pode culminar em morte <sup>(52)</sup>.

A nível de efeitos sistémicos, o surgimento de edema de forma abrupta faz com que não haja tempo para a formação do 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), que ajudaria a manter a entrega de oxigénio aos tecidos. Surge assim uma hipoxemia tecidual generalizada <sup>(54)</sup>.

#### 4.1.2 Causas do EPN

Ao longo desta dissertação já foram mencionadas várias causas do foro neurológico que podem levar ao aparecimento de EPN. Apesar disso, existem eventos mais frequentes que outros e com prognósticos distintos. As causas *Major* são: HSA, Hemorragia cerebral, convulsão em quadro epilético e TCE. Estas causas são as mais frequentemente associadas a EPN mas também têm um pior prognóstico devido ao aumento súbito da PIC. Entre as causas *Minor* temos: Esclerose múltipla com envolvimento medular, Acidentes Vasculares Não Hemorrágicos, Embolismo gasoso, Tumores cerebrais, Meningite Bacteriana, Lesão da Medula Espinal, submetimento a Terapia Endovascular Intracraniana, entre outros.

#### 4.1.3 Exames Complementares

Não existem exames específicos que consigam confirmar o diagnóstico de EPN. A nível de exames sanguíneos podemos encontrar uma leucocitose moderada, o que é muito inespecífico. Inicialmente poderemos verificar uma alcalose respiratória devido à hiperventilação do doente com taquipneia, mas com o evoluir do tempo e agravamento da dispneia surge uma acidose respiratória <sup>(54)</sup>.

A nível radiográfico é possível identificar infiltrados alveolares bilaterais sem cardiomegalia ou outras alterações cardíacas relevantes. Este tipo de exame é consistente com SDRA, uma patologia com a qual é necessário fazer distinção e sobre a qual falaremos adiante.

Outra alteração que poderemos verificar é a “cefalização do fluxo sanguíneo”; num indivíduo saudável, os ápices pulmonares são hipoperfundidos, no entanto, com aumento das pressões pulmonares que ocorre durante o edema, constata-se aumento da perfusão dos segmentos apicais e assim, verificam-se áreas hiperperfundidas <sup>(54)</sup>. Esta alteração regional do fluxo sanguíneo devida a hipertensão pulmonar pode mimetizar um exame radiográfico de ICC, no entanto, não existem outras alterações que nos façam pensar nesse diagnóstico.

Estudos cardíacos iniciais normalmente são negativos. Estes incluem um ECG normal, sem achados no ecocardiograma; caso seja efetuada uma angiografia coronária, esta não mostrará qualquer lesão obstrutiva.

As medidas hemodinâmicas com cateterização cardíaca direita (realizada com cateter Swan-Ganz) poderão ser necessárias para diferenciar EPN de edema pulmonar cardiogénico ou de outro edema de causa hidrostática. Como referido anteriormente, estas alterações de pressão podem ser

observadas se detetadas numa fase muito precoce, mas normalmente quando o diagnóstico clínico é feito, o que se verifica são pressões arteriais normais (tanto sistémicas como pulmonares) bem como débito cardíaco inalterado.

## 4.2 EPN: um subcapítulo de SDRA?

### 4.2.1 O que é o SDRA?

SDRA é uma forma de lesão pulmonar aguda (LPA) que afeta tanto doentes médicos como cirúrgicos, adultos ou crianças, e que apresenta alta taxa de mortalidade (ronda os 30%-60%)<sup>(55)</sup>. Foi primeiramente descrito pelo Dr. *Ashbaugh* em 1967 (cerca de 60 anos mais tarde da descoberta do EPN por *Shanahan*). Foi inicialmente descrita como uma “hipoxemia de início agudo”, mas em 1994 uma nova definição foi criada pela “*American-European Consensus Conference Committee*” e é composta por quatro premissas<sup>(56)</sup>:

- (a) Insuficiência respiratória de início agudo;
- (b) Avaliação do  $ratio PaO_2/FiO_2$  (como mencionado anteriormente, este *ratio* representa a capacidade de perfusão do pulmão em relação à quantidade de oxigénio que lhe é fornecida); Sendo assim consideram  $PaO_2/FiO_2 < 300$  compatível com LPA e  $PaO_2/FiO_2 < 200$  consistente com SDRA. Podemos aferir daqui que SDRA faz parte da definição de LPA mas que representa uma maior lesão com menor capacidade de perfusão pulmonar em comparação com a quantidade de oxigénio fornecida (hipoxemia mais grave no caso de SDRA);
- (c) Exame radiográfico com infiltrados alveolares bilaterais consistentes com edema pulmonar
- (d) Sem evidência de hipertensão auricular esquerda. Se estiver disponível (pelo cateter Swan-Ganz), a pressão de enchimento capilar pulmonar deve ser  $< 18$  mmHg.

Esta insuficiência respiratória instala-se num período de 6-18 horas, persistindo por dias a semanas. É uma doença progressiva, com três estadios e que para além dos critérios apresentados, os doentes deverão ter um fator de risco conhecido para SDRA.

Sépsis é o fator de risco mais comum, onde cerca de 40% de doentes que apresentem esta entidade irão evoluir para SDRA. Por sua vez, caso tenhamos um doente com critérios de SDRA, deveremos suspeitar de sépsis se o doente apresentar também febre, hipotensão e predisposição clínica para infeção<sup>(57)</sup>. Outros fatores de risco conhecidos são: aspiração gástrica, pneumonia, infeção, lesão traumática, embolia gorda, HIC, hipercalcemia, overdose, hemotransfusão, reações a fármacos (quimioterápicos, nitrofurantoína e contraste radiológico), entre outros<sup>(58)</sup>.

Habitualmente, estes doentes têm comorbilidades associadas que acabam por ter impacto no decorrer da doença (por exemplo, o alcoolismo crónico está associado a aumento de SDRA<sup>(56)</sup>).

#### 4.2.2 Fisiopatologia da SDRA

A SDRA é caracterizada por lesão dos epitélios alveolar e microvascular por diferentes mediadores inflamatórios como interleucina-1 (IL-1), interleucina-8 (IL-8) e Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF $\alpha$ ). Esta cascata inflamatória acaba por levar a um aumento da permeabilidade capilar e esta alteração é um sinal clássico de SDRA.

Os pulmões são particularmente vulneráveis às lesões inflamatórias já que os mediadores inflamatórios são libertados na circulação sistémica e os pulmões recebem a totalidade do débito cardíaco <sup>(57)</sup>. A lesão epitelial que ocorre na SDRA pode ter duas vias fisiopatológicas distintas <sup>(59)</sup>:

*(1) Lesão direta do parênquima pulmonar*

Aqui, a primeira estrutura a ser lesada é o epitélio alveolar, o que condiciona hemorragia, diminuição da clearance alveolar, diminuição da produção e reciclagem do surfactante, e mais tarde, fibrose <sup>(60)</sup>;

*(2) Lesão indireta que resulta de uma resposta inflamatória sistémica aguda*

Aqui primeiro ocorre lesão das células endoteliais vasculares com aumento da permeabilidade, o que culmina em congestão microvascular, edema intersticial e edema alveolar. Este edema rico em proteínas altera a integridade do surfactante com lesão adicional do tecido pulmonar e colapso alveolar <sup>(55)(57)</sup>.

Independentemente da via fisiopatológica, o resultado é a formação de um edema alveolar rico em proteínas, células inflamatórias e eritrócitos, ou seja, conteúdo semelhante ao EPN <sup>(55)</sup>.

#### 4.2.3 Patologia da SDRA

A nível histológico podemos estadiar a SDRA em três fases <sup>(55) (57)</sup>:

*(1) Fase exsudativa* - Nesta fase ocorre a instalação de edema intersticial e alveolar com formação de membranas hialinas; normalmente dura uma semana;

*(2) Fase proliferativa* - Ocorre a resolução do edema, proliferação de pneumócitos tipo II (muito importante para a regeneração futura das estruturas alveolares), infiltração intersticial de miofibroblastos com deposição de colagénio;

*(3) Fase fibrótica* - Ocorre se a doença for prolongada com alterações da arquitetura pulmonar.

No processo de resolução da SDRA é muito importante o papel da clearance alveolar que ocorre pela ação de canais de sódio localizados nas membranas dos pneumócitos tipo II <sup>(34)</sup>. No entanto, como referido anteriormente, este processo está diminuído na SDRA devido a lesão dos pneumócitos que acontece por causa da cascata inflamatória. Um estudo em ratos demonstrou a formação de radicais de oxigénio que levam a peroxidação lipídica e lise membranar com destruição destas células <sup>(61)</sup>.

#### 4.2.4 Sinais Clínicos da SDRA

Existem vários sinais clínicos aparentes no doente que nos chega com SDRA, no entanto, não são específicos desta patologia.

Praticamente toda a clínica surge da alteração da permeabilidade vascular com todas as suas consequências de hipoxemia e insuficiência respiratória; contudo, é notório verificar que o próprio défice de surfactante que resulta da inflamação tem papel na clínica (o que serviu de base para estudos quanto à sua utilidade no tratamento de SDRA) <sup>(59)</sup>. Este défice pode levar a: (1) Diminuição da compliance pulmonar que aumenta o trabalho muscular respiratório com dispneia; (2) Diminuição da capacidade residual funcional (CRF); (3) Atelectasia com áreas de pulmão heterogéneas: existem zonas colapsadas interpostas por outras normais <sup>(56)</sup>; (4) Shunt direito-esquerdo, já que existem zonas de baixa ventilação em relação à perfusão o que faz com que sangue venoso se misture com sangue oxigenado noutras partes do pulmão bem ventiladas; (5) Distúrbios da troca gasosa seguidos de acidose respiratória, com hipercapnia; (6) Hipoxemia com metabolismo anaeróbio e acidose metabólica.

Assim, em termos de achados clínicos podemos observar dispneia, taquipneia, tiragem e uso de músculos acessórios (do aumento do trabalho muscular), tosse seca, insuficiência respiratória aguda refratária ao oxigénio (devido ao shunt), cianose e alguns fervores difusos à auscultação. Em termos radiográficos observa-se um infiltrado alveolar difuso bilateral com broncograma aéreo onde poderá estar presente ou não derrame pleural. A nível laboratorial, mais uma vez os resultados são inespecíficos, mas poderemos encontrar leucocitose ligeira a moderada, acidose láctica (do metabolismo anaeróbio), hipoxemia arterial e aumento do gradiente alvéolo-arterial (Ga-a) <sup>(57)</sup>.

Para muitos doentes, este processo é autolimitado, contudo, para aqueles em que isso não acontece, poderá ocorrer desenvolvimento de zonas de fibrose pulmonar. Caso isso aconteça, poderemos encontrar reticulação associada a zonas em “favo de mel” na radiografia torácica.

#### 4.2.5 Diagnóstico Diferencial da SDRA

Existem algumas patologias das quais é necessário diferenciar a SDRA <sup>(55)(57)</sup>. O Edema pulmonar de causa cardiogénica como no caso da ICC pode ser diferenciado de SDRA através da pressão de enchimento capilar pulmonar que será < 18 mmHg na SDRA e superior no caso de ICC.

No caso de hemorragia alveolar difusa, a qual poderá evidenciar um exame radiográfico semelhante à SDRA, podemos diferenciá-los pela broncoscopia que no primeiro caso revela secreções sanguinolentas, bem como outras características clínicas que as podem separar.

Deve-se também diferenciar de várias vasculites que causam também alteração da permeabilidade vascular, mas neste caso existem outros sinais sistémicos destas patologias. Em relação a

pneumonites de hipersensibilidade, bem como outras doenças parenquimatosas, difusas, de causa subaguda ou crónica (sarcoidose ou fibrose pulmonar idiopática) todas devem ser excluídas e isto poderá ser efetuado através de análise anatomopatológica, mas principalmente pela anamnese do doente <sup>(57)</sup>.

Infeção pulmonar é das patologias mais difíceis de diferenciar já que uma infeção nosocomial pode ser uma complicação de SDRA bem como um fator desencadeante. Outras patologias deverão ser equacionadas caso nenhum diagnóstico tenha sido feito até aqui, como edema pulmonar de alta altitude e edema induzido por fármacos, patologias que provavelmente nos darão resposta pela história do doente.

Por fim, e porque esta dissertação foca-se nesta patologia, diferenciar SDRA e EPN é importante e pode ser difícil. Como vimos, estas duas patologias podem partilhar o mecanismo de formação de edema (aumento da permeabilidade capilar pulmonar), contudo existem diferenças:

- (1) Os eventos desencadeantes para a formação de EPN relatados restringem-se a lesões agressivas ao SNC enquanto na SDRA há uma grande variedade de causas provenientes de vários sistemas;
- (2) As alterações que ocorrem no EPN (sejam alterações hidrostáticas ou de alteração de permeabilidade vascular) advêm da descarga catecolaminérgica provocada pela lesão do SNC; por outro lado, as alterações pulmonares que acontecem na SDRA fazem-se no seguimento de uma cascata inflamatória que não parece existir na primeira patologia <sup>(4)</sup>;
- (3) Apesar de terem as duas um início abrupto, o EPN normalmente resolve em cerca de 48 horas, contudo a SDRA poderá evoluir por dias a semanas.

#### **4.2.6 Tratamento da SDRA**

A SDRA não tem tratamento específico, tal como iremos ver adiante para o caso de EPN. Sendo assim, o objetivo é a monitorização do doente e medidas de suporte, bem como o bom posicionamento do doente.

Os doentes necessitam de ventilação mecânica. É preciso ter em atenção o facto de no caso de SDRA o pulmão ser heterogéneo, e por isso as áreas normais podem sofrer hiperinsuflação enquanto as áreas atelectasiadas vão abrindo e fechando ciclicamente <sup>(55)</sup>. Poderá ser importante a administração de fluidos para permitir a estabilização do estado hemodinâmico e boa perfusão de órgãos; contudo é necessária atenção à hidratação excessiva <sup>(57)</sup>.

Na fase fibrótica da SDRA os corticoides poderão ter algum papel. Em qualquer um dos momentos desta patologia é importante tratar a causa desencadeante de SDRA, sendo imperioso eliminar a infeção no caso de sépsis.

#### 4.2.7 Prognóstico da SDRA

A SDRA apresenta uma mortalidade aproximada de 35-40% e esta varia consoante o fator de risco desencadeante da patologia, extensão orgânica e comorbilidades pré-existentes <sup>(56)</sup>. É uma patologia em que os sobreviventes permanecem com discretas alterações da função pulmonar e na maioria dos casos, assintomáticos <sup>(57)</sup>.

Apesar da sobrevida destes doentes ter melhorado significativamente com a melhoria das condições dos cuidados intensivos e com novas estratégias ventilatórias, a qualidade de vida pode estar diminuída.

### 4.3 Diagnóstico Diferencial de EPN

Como referido anteriormente, o EPN é um diagnóstico de exclusão e por isso, devemos pensar primeiramente em outras patologias mais frequentes que tenham apresentação clínica similar.

A pneumonia de aspiração é dos principais diagnósticos diferenciais pois é bastante comum em doentes com lesão do SNC (baixo nível de consciência que acarreta maior risco de aspiração). É distinta do EPN pela presença de indícios clínicos (vómitos, conteúdo gástrico na orofaringe, episódio de aspiração presenciada) e da distribuição alveolar em porções dependentes dos pulmões. Pelo contrário, o EPN tem líquido espumoso, muitas vezes expectoração tingida de sangue e doença alveolar mais centrada <sup>(2)</sup>. Ao mesmo tempo, os sintomas e as anormalidades radiográficas do EPN resolvem em 24 a 48 horas, enquanto na pneumonia de aspiração a resolução poderá levar semanas <sup>(22)</sup>.

Outra patologia é a pneumonia associada ao ventilador que é também uma complicação frequente de doentes com patologia neurológica aguda. Neste caso os marcadores inflamatórios bem como por exemplo, a pró-calcitonina, poderão providenciar evidência de infeção bacteriana <sup>(30)</sup>.

É sempre importante diferenciar esta patologia de edemas de causa cardiogénica como na ICC (referenciado na secção de diagnóstico diferencial da SDRA). A distinção entre EPN e SDRA já foi relatada anteriormente.

### 4.4 Diagnóstico de EPN

Devemos ter sempre em mente o diagnóstico de EPN quando surge edema pulmonar num doente após algum evento lesivo para o SNC. Como falado, é um diagnóstico de exclusão e portanto será equacionado quando nenhuma das outras possibilidades for compatível com o quadro clínico do doente.

*Davison et al* <sup>(8)</sup> propuseram os seguintes critérios de diagnóstico:

- (1) Infiltrados bilaterais na radiografia torácica
- (2)  $PaO_2/FiO_2 < 200$  (incluem aqui EPN no conceito de SDRA)
- (3) Sem evidência de hipertensão auricular esquerda
- (4) Presença lesão SNC (que aumentam a PIC significativamente)
- (5) Exclusão de outras causas de SDRA (ex: aspiração, transfusão sanguínea, sépsis)

Sendo assim, os autores destes mesmos critérios definem EPN como o “*desenvolvimento súbito de hipoxemia após um evento catastrófico do SNC, que não possa ser atribuído a outras causas de SDRA*” <sup>(8)</sup>.

Alguns autores apontam como ferramenta diagnóstica a medição da concentração de proteínas no líquido alveolar comparando-a com a do plasma. Com isto, pretendem diferenciar um mecanismo hidrostático de um de aumento da permeabilidade capilar <sup>(62)</sup>. No entanto, será isto exequível e verdadeiramente necessário quando esta patologia é *life-threatening* e todo o tempo é escasso? Independentemente disso, e mesmo após confirmação da presença de alta concentração de proteínas no líquido alveolar, a conduta terapêutica não se altera.

## Capítulo 5. Tratamento do EPN

O tratamento do EPN teve ainda poucos desenvolvimentos importantes na área médica devido à grande complexidade da patofisiologia e mecanismos envolvidos desta entidade clínica. Dito isto, ainda não existe um tratamento específico para esta doença.

### 5.1 Conduta Terapêutica

O principal aspeto nesta doença é focar o tratamento na condição neurológica subjacente e suas complicações associadas. Por exemplo, no caso de EPN em contexto de HSA, uma atitude terapêutica poderá passar pela drenagem dessa mesma hemorragia.

A progressão natural do EPN é a de uma resolução espontânea por volta das 48 a 72 horas após o insulto ao SNC, no entanto, é importante manter o doente monitorizado; observar o estado neurológico, do aparelho respiratório e do aparelho cardio-circulatório de modo contínuo.

A lesão inicial do SNC poderá levar a aumento da PIC e portanto este é um aspeto em que o tratamento deverá incidir igualmente. Para diminuirmos a PIC existem várias abordagens possíveis como hiperventilação, diuréticos entre outros que falaremos mais adiante.

#### 5.1.1 Medidas Gerais

##### 5.1.1.1 Ventilação Mecânica e Oxigenoterapia

A equipa médica assistente deverá promover uma troca gasosa apropriada usando a ventilação de forma a cumprir as necessidades de oxigénio e de hemodinâmica cerebral, mas que ao mesmo tempo previna um agravamento pulmonar <sup>(30)</sup>. A escolha entre ventilação invasiva e não invasiva baseia-se na gravidade do quadro do doente e do seu nível de consciência.

A ventilação mecânica aumenta a CRF, aumenta o diâmetro alveolar, diminui a obstrução das vias aéreas e previne o colapso alveolar; melhora a distribuição de oxigénio a nível alveolar para combater o shunt, reduzindo assim a necessidade de suplementação com oxigénio; diminui pressões pulmonares ao alterar gradientes intra e extra torácicos e diminui o retorno venoso <sup>(54)</sup>.

Existem várias modalidades de ventilação mecânica, no entanto para o caso de EPN a mais usada é a associada a PEEPs elevadas. Esta modalidade ventilatória mantém a pressão alveolar acima da pressão atmosférica no fim da expiração prevenindo a atelectasia e garantindo o recrutamento alveolar.

Para evitar colapso alveolar, normalmente são administradas pressões elevadas de PEEP (cerca de 10 a 15 cmH<sub>2</sub>O). No entanto estas pressões poderão ter consequências como disseção de ar para interstício, pericárdio, pleura e tecido subcutâneo <sup>(54)</sup>.

Está documentado que a PEEP melhora a oxigenação arterial, contudo, pressões elevadas diminuem o débito cardíaco e pressão arterial sistêmica (PAS) em doentes que não possuem mecanismo simpático compensatório ou quando o seu volume sanguíneo está diminuído. Ao mesmo tempo, leva a diminuição do retorno venoso com potencial consequência na perfusão cerebral <sup>(63)</sup>. Um parâmetro que é importante monitorizar é a pressão arterial média (PAM), já que, teoricamente falando, a PEEP pode diminuir este parâmetro resultando em vasodilatação cerebral e alterando assim a perfusão deste órgão. Dito isto, enquanto o valor de PAM se mantiver estável, o valor de PEEP administrado deve ser mantido para essa mesma PAM <sup>(64)</sup>.

Sendo assim, cada vez mais se defende a chamada ventilação protetora do pulmão. Existem vários mecanismos para fazer com que a ventilação não seja prejudicial para o doente e defende-se cada vez mais a diminuição do volume corrente (usar cerca de 6-7 ml/kg), diminuição das pressões de platô para evitar o barotrauma tentando com que estas sejam inferiores a 30 cmH<sub>2</sub>O, e ainda a chamada *hipercapnia permissiva*. Com esta abordagem é de esperar o surgimento de acidose respiratória e portanto deve-se batalhar para manter os níveis de pH superiores a 7,30 e a pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) entre 30 e 35 mmHg. Para tentar combater a acidose respiratória consequente que pode prejudicar a HIC, hipertensão pulmonar e prejudicar a função cardíaca, pode-se tentar o uso de frequências respiratórias mais elevadas <sup>(65)</sup>.

#### 5.1.1.2 Bloqueio adrenérgico

Seguindo a base fisiopatológica da formação do EPN, pensou-se que bloqueadores adrenérgicos pudessem prevenir o aparecimento desta patologia ao inibir a cascata catecolaminérgica. Num caso descrito na literatura, um doente com uma malformação arteriovenosa sofreu uma rutura dessa mesma e mais tarde desenvolveu EPN. Os médicos assistentes documentaram o aumento da concentração de catecolaminas e rapidamente administraram ao doente fentolamina (bloqueador alfa adrenérgico) que levou ao bloqueio dos recetores alfa adrenérgicos com diminuição da instabilidade hemodinâmica <sup>(66)</sup>. É dos poucos casos de sucesso com esta terapêutica.

Atualmente estes fármacos não são recomendados devido ao possível efeito hipotensor e consequente diminuição da perfusão cerebral. Teoricamente a sua ação deveria ser feita antes da descarga catecolaminérgica, mas claro que isto é muito difícil de prevenir atempadamente <sup>(21)</sup>. Por estas razões, a fentolamina não é usada para terapêutica do EPN na prática clínica.

#### **5.1.1.3 Furosemida**

Diuréticos de ansa reduzem a absorção de sódio e promovem dilatação arterial e venosa, o que melhora o edema pulmonar e facilita a circulação <sup>(21)</sup>. Ao mesmo tempo, diminuem a pressão hidrostática capilar e aumentam a pressão oncótica.

O seu uso no edema de causa cardiogénica é de rotina, contudo, nas outras causas de edema pulmonar ainda é uma terapia controversa. É necessária atenção especial ao facto da hipovolemia gerada pelos diuréticos poder induzir diminuição do débito cardíaco e levar a choque <sup>(54)</sup>.

#### **5.1.1.4 Manitol**

O manitol é um diurético osmótico que reduz a PIC ao diminuir o edema cerebral <sup>(21)</sup>. Estes fármacos removem líquidos dos espaços intra e extracelulares para os vasos, mas em excesso poderá provocar uma sobrecarga hídrica nos vasos. A sua eficácia nesta patologia ainda não está totalmente clarificada e documentada cientificamente.

#### **5.1.1.5 Surfactante pulmonar**

Atualmente existem estudos que tentam comprovar a eficácia de administração de surfactante para o tratamento de SDRA. O surfactante é um complexo lipoproteico que age ao diminuir a tensão superficial ao nível da interface ar-liquido alveolar estabilizando assim os alvéolos e impedindo o seu colapso no fim da expiração. A presença de citocinas, radicais de oxigénio e células inflamatórias pode inativar o surfactante, com danificação dos pneumócitos tipo II <sup>(59)</sup>.

Foi verificado em estudos <sup>(59)</sup> que a reposição de surfactante na SDRA leva a aumento da CRF com recrutamento de alvéolos colapsados e estabilização dos que estão abertos, o que aumenta a área de superfície para trocas gasosas, melhoria da relação V/Q, diminuição do shunt direito-esquerdo e melhoria da hipoxemia.

Com o passar das horas ocorrerá recrutamento de novas unidades, e ajuda na diminuição da distorção da caixa torácica pela diminuição do esforço respiratório. Atualmente existem dois tipos de surfactante (naturais e sintéticos) que não apresentam nenhum efeito adverso conhecido <sup>(59)</sup>.

Mais estudos são necessários para comprovar a sua eficácia enquanto terapêutica de SDRA, no entanto não é utilizado como terapêutica habitual na prática clínica.

#### **5.1.1.6 Cuidados Universais**

A elevação da cabeceira a 30° permite uma melhor drenagem jugular culminando numa prevenção do agravamento da PIC.

Sucções traqueais devem ser administradas sempre que necessário e sempre precedidas de oxigenação. As manobras de Valsalva devem ser evitadas já que aumentam as pressões

intratorácica e intra-abdominal, o que diminui o retorno venoso. Sendo assim esta manobra poderá afetar o débito cardíaco e a perfusão cerebral com consequente aumento da PIC <sup>(21)</sup>.

Caso seja necessário diminuir a pressão arterial, devem evitar-se fármacos que tenham ação vasodilatadora cerebral. Assim, preferencialmente poder-se-á usar a clonidina (agonista alfa-adrenérgico) ou urapidil (antagonista alfa-adrenérgico periférico) <sup>(30)</sup>.

## 5.2 Terapêuticas promissoras

Alguns investigadores defendem tratamento baseado no bloqueio simpático duplo, ou seja, bloqueadores alfa e beta adrenérgicos. Um estudo efetuado em cães verificou que um aumento da PIC levou a hipertensão tanto pulmonar como sistémica com aumento do débito cardíaco. Com este aumento da PIC ocorreu uma estimulação tanto alfa como beta adrenérgica. Pela estimulação alfa resultou o aumento da pressão auricular esquerda e distensão passiva dos vasos pulmonares; em relação à estimulação beta verificaram um aumento do volume pulmonar por vasodilatação e aumento da pressão sistémica secundária ao aumento do débito cardíaco. Após administração de bloqueadores alfa e beta-adrenérgicos verificou-se a prevenção da resposta hipertensiva (através do bloqueio alfa) e inibição do aumento do débito cardíaco (pelo bloqueio beta) <sup>(67)</sup>. Rotineiramente na prática clínica, utiliza-se o labetalol como anti hipertensor em situações de lesão do SNC. É um fármaco bloqueador seletivo  $\alpha_1$  e não seletivo  $\beta$ , sendo capaz de diminuir a pressão arterial sem induzir uma taquicardia reflexa. Tendo uma ação em 5-10 min, é comumente o fármaco de escolha para as emergências hipertensivas <sup>(68)</sup>.

Outra terapêutica baseia-se na teoria do EPN neuro-hemodinâmico definida por *Sarnoff and Sarnoff*. Nesta teoria fisiopatológica o problema reside na ação periférica das catecolaminas com aumento da resistência periférica com consequente “transferência do excesso sanguíneo” para os pulmões. Sendo assim, levantaram a hipótese de tratamento do EPN através de fármacos com poder de vasodilatação periférica. Através de substâncias experimentais verificaram que apenas uma pequena diminuição da pressão arterial periférica levava a uma marcada diminuição das pressões vasculares pulmonares para valores normais <sup>(51)</sup>. Mais estudos serão necessários nesta área.

No caso da teoria fisiopatológica do EPN neuro-cardíaco vários estudos foram feitos no sentido de encontrar um fármaco passível de prevenir a formação deste edema. Seguindo a linha de raciocínio nesta teoria, o objetivo será reduzir a pré e pós-carga e aumentar a contratilidade miocárdica <sup>(30)</sup>. No caso de AMN, a administração de bloqueadores beta-adrenérgicos em doentes com HSA atenuou os níveis dos biomarcadores cardíacos em certos estudos e melhorou o prognóstico dos doentes <sup>(45)</sup>. Ficou provado que o propranolol oral (que é o mais lipofílico dos betabloqueadores, atravessando bem a barreira hemato-encefálica e aparecendo em altas concentrações no tecido cerebral) quando administrado após 48 horas de uma HSA e continuado por três semanas, leva a

menor mortalidade e menores défices neurológicos nos doentes. Os doentes que recebiam este fármaco apresentavam valores de creatinina-cinase mais baixo aos quais se associou melhor prognóstico <sup>(69)</sup>. Os betabloqueadores ao diminuírem a necessidade de oxigénio a nível cerebral parecem ter uma ação protetora; no entanto, esta ação poderá em teoria aumentar o vasospasmo; nestes estudos isso não se verificou.

Outra hipótese para EPN com AMN é a terapia inotrópica que tenta combater a disfunção cardíaca: milrinona e dobutamina <sup>(21)</sup>. A milrinona (inibidor da fosfodiesterase 3) é recomendada quando a PAS é superior a 90 mmHg, quando a resistência vascular periférica é elevada ou quando o doente está medicado com bloqueadores beta-adrenérgicos de forma crónica. Este fármaco tem ação tanto inotrópica quanto vasodilatadora não catecolaminérgica, e por isso aumenta o débito cardíaco e diminui as resistências vasculares sistémica e pulmonar <sup>(52)</sup>. A dobutamina (agonista beta-adrenérgico) é usada de forma mais eficaz em doentes hipotensos com resistências vasculares mais baixas. Apesar de este fármaco ter efeitos arritmogénicos que levam a diminuições transitórias da resistência periférica, ele também aumenta a perfusão cerebral. Ao mesmo tempo, normaliza as pressões vasculares demonstrando também uma reversibilidade da depressão miocárdica <sup>(13)</sup>. A sua dose não deverá exceder os 6 ug/kg/min devido ao possível aumento da pós-carga <sup>(21)</sup>. Um estudo interessante propôs a “terapia euglicémica hiperinsulinémica” (com glicose, insulina e potássio) que otimiza o metabolismo cardíaco. Isto dever-se-á ao facto da insulina produzir efeitos positivos numa cardiodepressão não-isquémica, especialmente quando esta está associada a resistência miocárdica insulínica (esta por sua vez pode estar associada a uma estimulação catecolaminérgica excessiva) <sup>(47)(48)</sup>.

O uso de clorpromazina (anti psicótico clássico) foi estudado para o tratamento de EPN em doentes sem história de doença cardíaca ou pulmonar prévia. Este fármaco demonstrou um aumento do shunt pulmonar após a sua administração como resultado da dilatação dos vasos pulmonares impedindo assim a vasoconstrição pulmonar <sup>(52)</sup>. Foi relatado um caso de sucesso com administração deste fármaco para o tratamento de EPN <sup>(70)</sup>.

Alguns investigadores puseram a hipótese de que a administração de altas doses de atropina poderia ser um tratamento possível do EPN logo após o insulto ao SNC. Isto preveniria a diminuição da frequência cardíaca induzida pelo barorreflexo, acompanhada do aumento da pressão arterial <sup>(71)</sup>. Assim, ao eliminarmos a bradicardia marcada, poderíamos melhorar a capacidade de bomba cardíaca. Esta bomba cardíaca é essencial para diminuir a quantidade de sangue depositado transitariamente na vasculatura pulmonar após venoconstrição causada pela descarga catecolaminérgica no EPN (tal como postulado por *Sarnoff and Sarnoff* <sup>(51)</sup>).

O que acontece no EPN é que existe um aumento da PAS com bradicardia. Isto culmina na diminuição do débito cardíaco com um maior aumento das pressões venosas pulmonares. Com o conseqüente aumento da pressão hidrostática capilar pulmonar, ocorre extravasamento de fluidos com o aparecimento do edema pulmonar. Seguindo a linha deste raciocínio, estes autores

defendem que a bradicardia originada após lesão do SNC poderá ser um fator muito mais importante para o desenvolvimento do EPN do que o aumento das pressões em si. Para isso testaram o uso de pentolínio (antagonista nicotínico) em ratos com lesões na medula espinal; verificaram que este bloqueio ganglionar preveniu não só a libertação simpática excessiva, mas também o aumento da PAS e o desenvolvimento de EPN. Para melhor perceberem o papel deste fármaco nesta patologia, estes investigadores propõem um estudo clínico randomizado em doentes após HSA.

## Capítulo 6. Considerações Finais

O Edema Pulmonar Neurogénico é um tema ainda pouco abordado na prática clínica, no entanto, segundo investigações científicas é uma patologia presente no quotidiano médico mas que tem sido subdiagnosticada.

Apesar de existirem várias teorias que tentem explicar a fisiopatologia desta entidade clínica, o que se aceita atualmente é que haja uma sobreposição de todos esses mecanismos que culminam numa libertação excessiva de catecolaminas após uma lesão do SNC, e conseqüentemente, o desenvolvimento de edema pulmonar.

Desde a descoberta desta patologia por *Shanahan* em 1908, questões foram surgindo sobre a sua verdadeira existência, e alguns profissionais de saúde encaram esta patologia como um subcapítulo da SDRA. Apesar de partilharem muitas semelhanças clínicas e laboratoriais, existem diferenças: (1) os eventos desencadeantes para a formação de EPN restringem-se a lesões agressivas ao SNC enquanto na SDRA há uma grande variedade de causas provenientes de vários sistemas; (2) As alterações do EPN advêm da descarga catecolaminérgica provocada pela lesão do SNC; por outro lado, as alterações pulmonares que acontecem a SDRA fazem-se no seguimento de uma cascata inflamatória; (3) habitualmente o EPN resolve em cerca de 48 horas, contudo a SDRA poderá evoluir por dias a semanas.

Estudos adicionais são necessários para uma melhor integração da informação até agora disponível, e para uma melhor diferenciação destas duas entidades clínicas.

O tratamento do EPN constitui um verdadeiro desafio clínico. Apesar de ser um diagnóstico de exclusão, a sua identificação rápida pode melhorar o *outcome* clínico do doente. A principal adjuvante na terapêutica é a ventilação mecânica que evita o colapso alveolar e permite uma melhor troca gasosa pulmonar.

Não existe nenhuma terapêutica específica dirigida para esta patologia mas existem tratamentos promissores em investigação. Desde o bloqueio precoce da libertação catecolaminérgica até aos inibidores do barorreflexo e nicotínicos, são muitas as investigações agora a decorrer com o intuito de melhorar a sobrevida destes doentes.

Em suma, existem ainda barreiras por superar e incógnitas por dissipar. De facto, será necessário um grande esforço da comunidade médica e científica para obter recomendações mais sólidas no diagnóstico e tratamento desta patologia que ainda não é reconhecida internacionalmente.



## Referências Bibliográficas

1. Farias Brito JC, Almeida Diniz MC, Ramalho Rosas R, Gonçalves da Silva JA. Edema Pulmonar Agudo Neurogênico: Relato de Caso. *Arquivo Neuropsiquiatria*. 1995 Novembro; 53(2): p. 288-293.
2. Cruz AS, Menezes S, Silva M. Edema pulmonar neurogênico devido à disfunção da derivação ventrículo-atrial: relato de caso. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2014 Julho; 63(4).
3. Kim JE, Hye Park J, Hyun Lee S, Lee Y. Neurogenic pulmonary edema following intracranial coil embolization for subarachnoid hemorrhage: a case report. *Korean Journal of Anesthesiology*. 2012 Outubro; 63(4): p. 368-371.
4. Sedý J, Zicha J, Kunes J, Jendelová P, Skyová E. Mechanisms of Neurogenic Pulmonary Edema Development. *Physiological Research*. 2008 Novembro; 57(1): p. 499-506.
5. Glaus TM, Schellenberg S, Lang J. Cardiogenic and non-cardiogenic pulmonary oedema - pathomechanisms and causes. *EJCAP*. 2011 Outubro; 21(2).
6. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiologia Médica*. 11<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006.
7. Coelho EB. Mecanismos de formação de edemas. *Medicina*, Ribeirão Preto. 2004 Julho/Dezembro; 37: p. 189-198.
8. Davison DL, Terek M, S. Chawla L. Neurogenic pulmonary edema. *Critical Care*. 2012 Fevereiro; 212(16).
9. Fodstad H, J. Kelly P, Buchfelder M. History of the Cushing Reflex. *Neurosurgery*. 2006 Novembro; 59(5): p. 1132-1137.
10. H. Rosner M, Kirven J. Exercise-Associated Hyponatremia. *American Society of Nephrology*. 2007 Julho; 3(2): p. 151-161.
11. Lee K, Rincon F. Pulmonary complications in patients with severe brain injury. *Critical Care research and Practice*. 2012 Setembro; 10(2).
12. Fontes RBV, Aguiar PH, Zanetti MV, Andrade F, Mandel M, Jacobsen Teixeira M. Acute Neurogenic Pulmonary Edema: case reports and literature review. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. 2003 Setembro; 15(2): p. 144-150.
13. Deehan SC, Grant IS. Haemodynamic changes in neurogenic pulmonary oedema: effect of dobutamine. *Intensive Care Medicine*. 1996 Abril; 22(1): p. 672-676.
14. Leal Filho MB, Morandin RC, R. de Almeida A, Cambiucci EC, Metze K, Borges G, et al. Hemodynamic parameters and neurogenic pulmonary edema following spinal cord injury. *Arquivo Neuropsiquiatria*. 2005 Abril; 63(4): p. 990-996.
15. Wan WH, Ang BT, Wang E. The Cushing Response: A case for a review of its role as a physiological reflex. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2008 Maio; 15: p. 223-228.
16. Malik AB. Mechanisms of Neurogenic Pulmonary Edema. *Circulation Research by American Heart Association*. 1985 Julho; 57(1).
17. Weir BK. Pulmonary edema following fatal aneurysm rupture. *Journal of Neurosurgery*. 1978 Outubro; 49(1): p. 502-507.
18. Carruth MK, Fowler AA, Fairman RP, Mayer DJ, Leichnetz GR. Respiratory Failure without pulmonary edema following injection of glutamate agonist into the ventral medullary raphe of the rat. *Brain Research Bulletin*. 1992 Abril; 28(1): p. 365-378.
19. Nathan MA, Reis DJ. Fulminating Arterial Hypertension with pulmonary edema from release of adrenomedullary catecholamines after lesions of the anterior hypothalamus in the rat. *Circulation Research*. 1975 Agosto; 37(1): p. 226-235.
20. Dutta G, Demetis S. Neurogenic Pulmonary Edema associated with underlying lung disease after a breakthrough seizure - case report. *Case Reports in Medicina*. 2012 Julho; 1.
21. Ridenti FAS. Neurogenic pulmonary edema: a current literature review. *Revista Brasileira de Terapêutica Intensiva*. 2012 Fevereiro; 24(1): p. 91-96.
22. Colice GL, Haley JA. Neurogenic Pulmonary Edema - Clinical Commentary. *AM Respiratory Diseases*. 1984 Junho; 130(1): p. 941-948.

23. Agrawal A, Timothy J, Pandit L, Kumar A, Singh GK, Lakshmi R. Neurogenic Pulmonary Oedema. *European Journal of General Medicine*. 2007 Abril; 4(1): p. 25-32.
24. Hamdy O, Nishiwaki K, T. Moy R, Shimada Y, Yajima M. Presence and quantification of neuropeptide Y in pulmonary edema fluids in rats. *Experimental Lung Research*. 2000 Agosto; 26(1): p. 137-147.
25. Hirabayashi A, Nishiwaki K, Shimada Y, Ishikawa N. Role of neuropeptide Y and its receptor subtypes in neurogenic pulmonary edema. *European Journal of Pharmacology*. 1996 Outubro; 296(1): p. 297-305.
26. Leal Filho MB, Morandin RC, Almeida AR, Cambiucci EC, Borges G, Gontijo JA, et al. Importance of anesthesia for the genesis of neurogenic pulmonary edema in spinal cord injury. *Neuroscience Letters*. 2005 Abril; 373(1): p. 165-170.
27. Poulat P, Couture R. Increased pulmonary vascular permeability and oedema induced by intrathecally injected endothelins in rat. *European Journal of Pharmacology*. 1998 Fevereiro; 344: p. 251-259.
28. Herbst C, Tippler B, Shams H, Simmet T. A role for endothelin in biculline-induced neurogenic pulmonary oedema in rats. *British Journal of Pharmacology*. 1995; 115: p. 753-760.
29. Blanco E, Martins-Pinge M, Oliveira-Sales E, Busnardo C. Involvement of nitric oxide pathways in neurogenic pulmonary edema induced by vagotomy. *Clinics*. 2011 Março; 66(6): p. 1061-1066.
30. Baumann A, Audibert G, McDonnell J, Mertes PM. Neurogenic pulmonary edema. *Acta Anesthesiologica Scandinavica*. 2007; 51: p. 447- 455.
31. Ahn MJ, Sherwood ER, Prough DS, Yie Lin C, DeWitt DS. The effects of traumatic brain injury on cerebral blood flow and brain tissue nitric oxide levels and cytokine expression. *Journal of Neurotrauma*. 2004; 21(10): p. 1431-1442.
32. Theodore J, Robin ED. Speculations on Neurogenic Pulmonary Edema (NPE). *American review of Respiratory Disease*. 1976; 113: p. 405 - 411.
33. Smith WS, Mathay MA. Evidence for a hydrostatic mechanism in human neurogenic pulmonary edema. *Clinical Investigations in Critical Care - CHEST*. 1997 Maio; 111(5): p. 1326-1333.
34. Pittet JF, Wiener-Kronish JP, McElroy MC, Folkesson HG, Matthay MA. Stimulation of lung epithelial liquid clearance by endogenous release of catecholamines in septic shock in anesthetized rats. *Journal of Clinical Investigation*. 1994 Agosto; 94: p. 663-671.
35. Theodore J, Robin E. Pathogenesis of neurogenic pulmonary oedema. *Lancet*. 1975 Outubro; 18: p. 749-751.
36. Madias JE. Neurogenic stunned myocardium vs Takotsubo syndrome: We should stop making a distinction. *International Journal of Cardiology*. 2014 Setembro; 177: p. 166.
37. Hammermeister KE, Reichenbach DD. QRS changes, pulmonary edema, and myocardial necrosis associated with subarachnoid hemorrhage. *American Heart Journal*. 1969 Julho; 78(1): p. 94-100.
38. Beauchamp GA, McMullan JT, Bonomo JB. Neurogenic Stunned Myocardium associated with acute spinal cord infarction: a case report. *Case Reports in Critical Care*. 2012 Março; 1.
39. Johnson J, Ragheb J, Garg R, Patten W, Sandberg D, Bhatia S. Neurogenic Stunned Myocardium after acute hydrocephalus. *Journal of Neurosurgery Pediatrics*. 2010 Maio; 5: p. 428-433.
40. Shimizu M, Kagawa A, Takano T, Masai H, Miwa Y. Neurogenic stunned myocardium associated with status epilepticus and postictal catecholamine surge. *Japanese Society of Internal Medicine*. 2008; 47: p. 269-273.
41. Lin WS, Sung YF. Neurogenic stunned myocardium as a manifestation of encephalitis involving cerebellar tonsils - case report. *American Journal of Emergency Medicine*. 2012; 30: p. 2082-2083.
42. Bailén MR, Aguilar LR, Martínez AL. Aturdimiento miocárdico neurogénico. *Medicina Intensiva*. 2006; 30(1): p. 13-18.
43. Bahloul M, Chaari A, Kallel H, Khabir A. Neurogenic pulmonary edema due to traumatic brain injury: evidence of cardiac dysfunction. *American Journal of Critical Care*. 2006 Setembro; 15(5): p. 462-470.

44. Masuda T, Sato K, Yamamoto Si, Matsuyama N, Shimohama T. Sympatetic nervous activity and myocardial damage immediately after subarachnoid hemorrhage in a unique animal model. *Stroke by American Heart Association*. 2002 Junho; 33: p. 1671-1676.
45. Dande AS, Pandit AS. Broken Heart Syndrome, Neurogenic stunned myocardium and Stroke. *Current Treatment options in Cardiovascular Medicine*. 2013 Março; 15: p. 265-275.
46. Novitzky D, Wicomb WN, Cooper KC, Rose AG, Reichart B. Prevention of Myocardial injury during brain death by total cardiac sympathectomy in the chacma baboon. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1986 Maio; 41(5): p. 520-524.
47. Vanderschuren A, Hantson P. Hyperinsulinemic euglycemia therapy for stunned myocardium following subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*. 2009 Janeiro; 110: p. 64-66.
48. Schipke J, Friebe R, Gams E. Forty years of glucose-insuline-potassium (GIK) in cardiac surgery: a review of randomized, controlled trials. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2006 Fevereiro; 29: p. 479-485.
49. Lagerkranser M, Pehrsson K, Sylvén C. Neurogenic Pulmonary Oedema. *Acta Medica Scandinava*. 1982 Fevereiro; 212: p. 267-271.
50. McLaughlin N, Bojanowski MW, Girard F, Denault A. Pulmonary Edema and Cardiac Dysfunction Following Subarachnoid Hemorrhage. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2005 Maio; 32(2): p. 178-185.
51. Sarnoff SJ, Sarnoff LC. Neurohemodynamics of Pulmonary Edema - II. *Circulation*. 1952 Julho; 6.
52. Pyeron AM. Respiratory Failure in the neurological patient: the diagnosis of neurogenic pulmonary edema. *Journal of Neuroscience Nursing*. 2001 Agosto; 33(4): p. 203-208.
53. Naik TK. Medscape. [Online]. [cited 2015 Abril. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/300813-followup#showall>.
54. Robin ED, Cross CE, Zelis R. Pulmonary Edema. *The New England Journal of Medicine*. 1973 Fevereiro; 288(6): p. 292-302.
55. Su CF, Kao SJ, Chen HI. Acute respiratory distress syndrome and lung injury: Pathogenetic mechanism and therapeutic implication. *World Journal of Critical Care Medicine*. 2012 Abril; 1(2): p. 50-60.
56. Hanly ME, Welsh CH. *Diagnosis and Treatment in Pulmonary medicine*. 1ª ed. EUA: Lange; 2003.
57. Galhardo FPL, Martinez JB. Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo. *Medicina, Ribeirão Preto*. 2003 Abril/Dezembro; 36: p. 248-256.
58. Chen HI. From neurogenic Pulmonary Edema to Fat embolism Syndrome: A brief review of experimental and clinical investigations of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Chinese Journal of Physiology*. 2009 Fevereiro; 52(5): p. 339-344.
59. Silva JD, Maron-Gutierrez T, Rocco PR, Baez Garcia CS. Terapia com surfactante na síndrome do desconforto respiratório agudo: prós e contras. *Pulmão RJ*. 2009 Agosto; 18(3): p. 148-154.
60. Glumoff V, Vayrynen O, Kangas T, Hallman M. Degree of lung maturity determines the direction of the Interleukin-1 - induced Effect on the expression of surfactant proteins. *American Journal of Respiratory Cell Molecular Biology*. 2000; 22: p. 280-288.
61. Yildirim E, Kaptanoglu E, Ozisik K, Beskonakli E, Okutan O, Sargon MF, et al. Ultrastructural changes in pneumocyte type II cells following traumatic brain injury in rats. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2004; 25: p. 523-529.
62. Fein A, Grossman RF, Gareth Jones J, Overland E, Pitts L, Murray JF, et al. The value of edema fluid Protein Measurement in pacientes with pulmonary edema. *The American Journal of Medicine*. 1979 Julho; 67: p. 32-38.
63. James HE, Tsueda K, Wright B, Young AB, McCloskey J. The effect of Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) ventilation in Neurogenic Pulmonary Oedema. *Acta Neurochirurgica*. 1978; 43: p. 275-280.
64. Georgiadis D, Schwarz S, Baumgartner RW, Veltkamp R, Schwab S. Influence of Positive End-Expiratory Pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients with acute stroke. *Stroke by American Heart Association*. 2001 Setembro; 32: p. 2088-2092.

65. Seiberlich E, Santana JA, Chaves RdA, Seiberlich RC. Ventilação Mecânica Protetora, por que utilizar? *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2011 Setembro-Outubro; 61(5): p. 659-667.
66. Davison DL, Chawla LS, Selassie L, Tevar R, Junker C, Seneff MG. Neurogenic Pulmonary Edema: Successful treatment with IV Phentolamine. *Chest*. 2012 Março; 141(3): p. 793-795.
67. Brashear RE, Ross JC. Hemodynamic effects of elevated cerebrospinal fluid pressure: alterations with adrenergic blockade. *The Journal of Clinical Investigation*. 1970 Fevereiro; 49: p. 1324-1333.
68. Pancioli AM, Kasner SE. Hypertension Management in Acute Neurovascular Emergencies. *Emergency Medicine Cardiac Research and Education Group*. 2006 Novembro; 3.
69. Neil-Dwyer G, Cruickshank J, Stratton C. B-blockers, plasma total creatine kinase and creatine kinase myocardial isoenzyme, and the prognosis of subarachnoid hemorrhage. *Surgical Neurology*. 1986; 25: p. 163-168.
70. Wohns RN, Tamas L, Pierce KR, Howe JF. Chlorpromazine treatment for Neurogenic Pulmonary Edema. *Critical Care Medicine*. 1985 Março; 13(3): p. 210-211.
71. Sedý J, Zicha J, Kunes J, Syková E. Atropine may prevent the development of neurogenic pulmonary edema. *Medical Hypotheses*. 2009; 73: p. 42-44.
72. Brewer RP, O. Borel C. Neurogenic Pulmonary Edema during intracranial endovascular therapy. *Neurocritical Care*. 2004; 1: p. 423-428.
73. Baluk P. Neurogenic Inflammation in skin and airways. *The Society for Investigative Dermatology*. 1997 Agosto; 2(1): p. 76-82.
74. Dragosavac D, Falcão ALE, Araújo S, Terzi RGG. Edema Pulmonar Neurogênico: relato de dois casos. *Arquivo de Neuropsiquiatria*. 1997 Janeiro; 55(2): p. 305-309.
75. Lyon AR, Rees PSC, Prasad S, Poole-Wilson PA, Harding SE. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy - a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nature Clinical Practice - Cardiovascular Medicine*. 2008 Janeiro; 5(1): p. 22-29.
76. Pender ES, Pollack CV. Neurogenic Pulmonary Edema: Case reports and review. *The Journal of Emergency Medicine*. 1992; 10: p. 45-51.
77. Tsui PC, Po HL. Neurogenic pulmonary edema following acute ischemic stroke: a case report and literature review. *Neurology Asia*. 2014 Junho; 19(2): p. 195-198.
78. Koutsoukou A, Perraki H, Raftopoulou A, Koulouris N, Sotiropoulou C, Kotanidou A, et al. Respiratory mechanisms in brain-damaged patients. *Intensive Care Medicine*. 2006 Outubro; 32: p. 1947-1954.
79. Chen HI, Liao JF, Kuo L, T. Ho S. Centrogenic pulmonary hemorrhagic edema induced by cerebral compression in rats. *Circulation Research*. 1980 Setembro; 47(3): p. 366-373.
80. Mayer SA, Lin J, Homma S, Solomon RA, Lennihan L, Sherman D, et al. Myocardial injury and left ventricular performance after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1999 Abril; 30: p. 780-786.
81. Fein IA, Rackow EC. Neurogenic pulmonary edema. *Chest*. 1982 Março; 81(3): p. 318-320.
82. Schell AR, Shenoy MM. Pulmonary edema associated with subarachnoid hemorrhage: evidence for a cardiogenic origin. *Archives of Internal Medicine*. 1987 Março; 146: p. 591-592.
83. Friedman JA, Pichelmann MA, Piepgras DG, McIver JI, Toussaint III LG, McClelland RL, et al. Pulmonary complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2003 Maio; 52(5).
84. Ahrens J, Capelle HH, Przemeck M. Neurogenic pulmonary edema in a fatal case of subarachnoid hemorrhage. *Journal of Critical Anesthesia*. 2008; 20: p. 129-132.
85. Chen HI, Hu CT, Wu CY, Wang D. Nitric Oxide in systemic and pulmonary hypertension. *Journal of Biomedical Science*. 1997 Junho; 4: p. 244-248.
86. Wray NP, Nicotra B. Pathogenesis of Neurogenic Pulmonary Edema: case report. *American Review of Respiratory Disease*. 1978 Junho; 118: p. 783-786.
87. Terrence CF, Rao GR, Perper JA. Neurogenic pulmonary edema in unexpected, unexplained death of epileptic patients. *Annals of Neurology*. 1981 Maio; 9(5): p. 458-464.
88. Fisher A, Aboul-Nasr HT. Delayed nonfatal pulmonary edema following subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*. 1979 Dezembro; 51: p. 856-859.

89. Huynh T, Messer M, Sing RF, Miles W, Jacobs DG, Thomason MH. Positive end-expiratory pressure alters intracranial and cerebral perfusion pressure in severe traumatic brain injury. *The Journal of Trauma*. 2002 Setembro; 53(3): p. 488-493.
90. López-Aguilar J, Villagrà A, Bernabé F, Murias G, Piacentini E, Real J, et al. Massive brain injury enhances lung damage in an isolated lung model of ventilator-induced lung injury. *Critical Care Medicine*. 2005; 33(5): p. 1077-1083.
91. Quader K, Manninen PH, Lai JKT. Pulmonary edema in the neuroradiology suite: a diagnostic dilemma. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2000 Novembro;: p. 308-311.
92. Nguyen H, Zaroff JG. Neurogenic Stunned Myocardium. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2009; 9: p. 486-491.