

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

EFEITO DE DIFERENTES FRAÇÕES INSPIRADAS DE OXIGÊNIO
SOBRE A AÇÃO ANTI-HIPERTENSIVA PULMONAR DO
SILDENAFIL

DIANA ROCÍO BECERRA VELÁSQUEZ

Botucatu – SP
Fevereiro 2015

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

EFEITO DE DIFERENTES FRAÇÕES INSPIRADAS DE OXIGÊNIO
SOBRE A AÇÃO ANTI-HIPERTENSIVA PULMONAR DO
SILDENAFIL

DIANA ROCÍO BECERRA VELÁSQUEZ

Dissertação apresentada junto ao
programa de Pós-graduação em
Biotecnologia Animal para a obtenção do
título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Francisco José
Teixeira-Neto

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Velasquez, Diana Rocio Becerra.

Efeitos de diferentes frações inspiradas de oxigênio sobre a ação anti-hipertensiva pulmonar do sildenafil / Diana Rocio Becerra Velasquez. - Botucatu, 2015

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Orientador: Francisco José Teixeira Neto

Capes: 50501011

1. Embolia pulmonar. 2. Hipertensão pulmonar. 3. ovino. 4. Agentes hipotensores. 5. Anestesia veterinária.

Palavras-chave: Embolia pulmonar aguda; Hipertensão pulmonar; Sildenafil.

Nome do Autor: Diana Rocío Becerra Velásquez

Título: EFEITOS DE DIFERENTES FRAÇÕES INSPIRADAS DE OXIGÊNIO
SOBRE A AÇÃO ANTI-HIPERTENSIVA PULMONAR DO SILDENAFIL

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr Francisco José Teixeira-Neto

Presidente e Orientador

Departamento de Biotecnologia Animal

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP - Botucatu

Prof.Dr. Carlos Alan Cândido Dias-Junior

Membro

Departamento de Farmacologia

Instituto de Biociências de Botucatu – UNESP - Botucatu

Prof.Dr. Jose Eduardo Tanus-Santos

Membro

Departamento de Farmacologia

Faculdade de Medicina – USP – Ribeirão Preto

Data da Defesa: 9 de fevereiro de 2015.

Dedicatória

A Deus, Hernando, Camilo e pais

AGRADECIMENTOS

A Deus.

Ao meu marido e filho Hernando e Camilo que fizeram possível este trabalho, tudo o apoio, o amor, a paciência, foi fundamental nesta etapa da minha vida, obrigada por tudo. Los amo mucho.

Aos meus pais, sempre incondicionais, sempre preocupados pelo desenvolvimento pessoal e acadêmico. Muchas gracias por el amor, la constancia y la educación que me dieron.

As minhas irmãs que embora longe, sempre no meu coração.

A Elina que sempre me apoio tanto no pessoal como profissionalmente.

Ao meu orientador, o Professor Francisco Teixeira seu compromisso, responsabilidade, ética profissional, além da inteligência, fazem do senhor um excelente docente e uma pessoa excepcional. Obrigada por todos os ensinamentos.

Aos professores Stélio e Antonio por me abrir as portas da faculdade e por todas as coisas que eu aprendi.

À incansável equipe de trabalho e amigas Adriana, Angie, Jessica, Miriely, Natache, Nathalia, Sofia e Thalita, por todas as horas de experimento, os momentos compartilhados e às experiências vividas, obrigada meninas por tudo.

Às residentes de anestesiologia Beth, Carol, Ise, Lu, Mari e Mônica, igualmente a os outros PG Livia, Lidia, Nadia, e os que já partiram Ademir, Felipe, Motoca, Thaisa pela a aceitação e amizade.

Finalmente a todo o pessoal do Hospital Veterinário e da FMVZ que contribuiu no meu crescimento pessoal e no desenvolvimento deste trabalho.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Medidas de pH e de volume minuto	29
------------	--	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Linha do tempo	20
Figura 2 -	Parâmetros hemodinâmicos: pressão média da artéria pulmonar, índice de resistência vascular pulmonar e índice cardíaco	23
Figura 3 -	Parâmetros hemodinâmicos: pressão arterial média, índice de resistência vascular sistêmico e frequência cardíaca	24
Figura 4 -	Parâmetros respiratórios: pressão arterial de dióxido de carbono, pressão venosa mista de oxigênio, pressão parcial arterial de oxigênio	27
Figura 5 -	Parâmetros respiratórios: gradiente arterial - expirado de dióxido de carbono, relação PaO_2/FiO_2 e fração venosa	28

LISTA DE ABREVIATURAS

CO₂: Dióxido de carbono

DC: Débito cardíaco

EPA: Embolia pulmonar aguda

FC: Frequência cardíaca

FR: Frequência respiratória

FiO₂: Fração inspirada de oxigênio

IC: Índice cardíaco

IPD5: Inibidor da fosfodiesterase tipo 5

IRVP: Índice de resistência vascular pulmonar

IRVS: Índice de resistência vascular sistêmica

IV: Intravenoso

PaCO₂: Pressão parcial de dióxido de carbono arterial

PaO₂: Pressão parcial de oxigênio arterial

PaO₂/FiO₂: Relação PaO₂/FiO₂

P(a-ET)CO₂: Gradiente arterial-expirado de dióxido de carbono

PAM: Pressão arterial média

P_{bar}: Pressão barométrica

PiO₂: Pressão parcial de oxigênio inspirado

PMAP: Pressão média da artéria pulmonar

PvO₂: Pressão parcial de oxigênio no sangue venoso misto

RVP: Resistência vascular pulmonar

Qs/Qt: Mistura venosa ou fração de “shunt”

VCPH: Vasoconstrição pulmonar hipóxica

Vt: Volume corrente

VM: Volume minuto

Relação V/Q: Relação ventilação/perfusão

SUMÁRIO

	Página
RESUMO	1
ABSTRACT	2
1 INTRODUÇÃO	3
2 REVISÃO DE LITERATURA	4
2.1 Fluxo sanguíneo pulmonar	4
2.2 Controle do tônus vascular pulmonar	5
2.3 Trocas gasosas pulmonares	5
2.4 Embolia pulmonar Aguda	9
2.5 Sildenafil	13
3 OBJETIVOS	15
4 MATERIAIS E MÉTODOS	16
4.1 Animais	16
4.2 Preparo dos animais	16
4.3 Grupos	18
4.4 Protocolo Experimental	19
4.5 Análise estatística	20
5 RESULTADOS	21
5.1 Variáveis hemodinâmicas	21
5.2 Variáveis hemogasométricas e respiratórias	25
6 DISCUSSÃO	30
7 CONCLUSÕES	35
8 BIBLIOGRAFIA	36
9 ARTIGO CIENTÍFICO	43
Apêndices	

VELÁSQUEZ, D.R.B. **Efeitos de diferentes frações inspiradas de oxigênio sobre a ação anti-hipertensiva pulmonar do sildenafil**. Botucatu, 2015. 77 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

RESUMO

O sildenafil é um agente anti-hipertensivo, cuja ação pode ser modificada por diferentes frações inspiradas de oxigênio (FiO_2). Comparam-se os efeitos do oxigênio puro ($\text{FiO}_2 > 90\%$) ou do ar ambiente ($\text{FiO}_2 = 21\%$) na ação cardiopulmonar do sildenafil em ovinos com embolia pulmonar aguda (EPA). Trinta e dois ovinos anestesiados sob ventilação mecânica (34.9 ± 5.4 kg) foram aleatoriamente distribuídos em quatro grupos ($n = 8$): $\text{FiO}_2 > 90\%$ sem intervenção (Controle₉₀); EPA induzida com microesferas com $\text{FiO}_2 > 90\%$, seguido 30 minutos após por placebo (Emb₉₀); ou EPA seguida após 30 minutos por sildenafil (0.7 mg/kg, IV durante 30 minutos) com $\text{FiO}_2 > 90\%$ (Emb+Sild₉₀) ou $\text{FiO}_2 = 21\%$ (Emb+Sild₂₁). Os parâmetros foram coletados até 30 minutos após o final da administração dos tratamentos. A administração de microesferas aumentou significativamente ($P < 0.05$) a pressão média da artéria pulmonar (PMAP) em todos os grupos embolizados (valores médios 111-140% acima do basal). Comparativamente aos valores obtidos 30 minutos após a indução da EPA (E₃₀), o sildenafil induziu maior diminuição na PMAP no grupo Emb+Sild₉₀ que no grupo Emb+Sild₂₁ (valores médios 23% e 14% menores que E₃₀, respectivamente). A hipotensão (pressão arterial média < 60 mm Hg) foi desencadeada com a administração do sildenafil no grupo Emb+Sild₂₁. A embolia diminuiu significativamente a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ e aumentou significativamente a mistura venosa; muito embora o prejuízo na oxigenação induzido pela EPA não tenha sido modificado pelo sildenafil. Conclui-se que, na EPA, o sildenafil administrado concomitante ao oxigênio puro induz efeito anti-hipertensivo pulmonar mais consistente e com menor interferência na circulação sistêmica comparativamente a administração do sildenafil com ambiente.

Palavras chave: Embolia Pulmonar Aguda; Sildenafil; Hipertensão Pulmonar.

VELÁSQUEZ, D.R.B. **Effects of different inspired oxygen fractions on sildenafil induced pulmonary anti-hypertensive effects on a sheep model of acute pulmonary embolism.** Botucatu, 2015. 77 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

ABSTRACT

Sildenafil is a pulmonary anti-hypertensive agent whose action could be modified by different fractions of inspired oxygen (FiO_2). The effects of pure oxygen ($\text{FiO}_2 > 90\%$) or room air ($21\% \text{ FiO}_2$) on the cardiopulmonary actions of sildenafil were compared in sheep with acute pulmonary embolism (APE). Thirty two anesthetized, mechanically ventilated sheep ($34.9 \pm 5.4 \text{ kg}$), were randomly distributed into four groups ($n = 8$ per group): $\text{FiO}_2 > 90\%$ without intervention (Sham₉₀); APE induced by microspheres with $\text{FiO}_2 > 90\%$, followed 30 min later by placebo (Emb₉₀); or APE followed 30 min later by intravenous sildenafil (0.7 mg/kg over 30 minutes) with $\text{FiO}_2 > 90\%$ (Emb+Sild₉₀) or $\text{FiO}_2 = 21\%$ (Emb+Sild₂₁). Variables were recorded until 30 min after the end of treatment administration. Microsphere injection increased ($P < 0.05$) mean pulmonary artery pressure (MPAP) in all embolized groups (111-140% higher than baseline). Compared with values recorded 30 min after induction of APE (E₃₀), sildenafil induced greater decreases in MPAP in the Emb+Sild₉₀ group than in the Emb+Sild₂₁ group (23% and 14% lower than E₃₀, respectively). Hypotension (mean arterial pressure $< 60 \text{ mm Hg}$) was precipitated by sildenafil due to systemic vasodilation in the Emb+Sild₂₁ group. Embolization significantly lowered the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio and significantly increased venous admixture. However, sildenafil did not alter the oxygenation impairment induced by APE. Sildenafil induces a more consistent pulmonary anti-hypertensive effect and causes less interference with the systemic circulation with the concomitant use of pure oxygen than with room air in the setting of APE.

Keywords: Acute pulmonary embolism; Sildenafil; Pulmonary hypertension.

1. INTRODUÇÃO

A embolia pulmonar aguda (EPA) é a terceira causa de morte por doenças cardiovasculares nos Estados Unidos (REIBSCHEID, 2008). É uma patologia de difícil diagnóstico uma vez que a suspeita clínica é baseada em um quadro clínico inespecífico e os métodos diagnósticos são limitados aos recursos hospitalares. A precocidade do diagnóstico da EPA, rápida estratificação de risco e correta instituição do tratamento são de vital importância no prognóstico e sobrevida dos pacientes (PENALOSA et al., 2012).

No momento em que o trombo obstrui a vasculatura arterial pulmonar em diferentes proporções, iniciam-se as alterações cardiovasculares e pulmonares que dependem não só do tamanho do êmbolo, mas também da integridade da função cardiopulmonar paciente e dos reflexos neurogênicos e humorais deflagrados (STRATMAN; GREGORY, 2003). A distribuição do fluxo sanguíneo, as pressões e resistências destes sistemas determinam a sintomatologia clínica dos pacientes acometidos, podendo ocasionar instabilidade hemodinâmica grave, choque e morte (WOOD, 2011).

Além da remoção mecânica do trombo, a terapia da EPA inclui a intervenção farmacológica visando abolir a vasoconstrição pulmonar de origem neuro-humoral no período agudo (WOOD, 2011). O sildenafil é um fármaco com ação vasodilatadora pulmonar que está ganhando evidência no contexto da EPA. Em pacientes previamente tratados com trombolíticos, o sildenafil pode reverter a disfunção ventricular direita decorrente da EPA devido à sua ação vasodilatadora e anti-hipertensiva pulmonar (GANIÈRE et al., 2006; BONATTI et al., 2010).

Entretanto, um aspecto ainda não explorado na terapia anti-hipertensiva pulmonar com sildenafil é o seu uso concomitante com a oxigenoterapia. A suplementação de oxigênio na mistura e gases inalados pode otimizar a ação anti-hipertensiva pulmonar do sildenafil em pacientes críticos, uma vez que o oxigênio pode inibir a vasoconstrição pulmonar hipóxica, a qual representa um mecanismo associado à hipertensão pulmonar decorrente da EPA (BURROWES et al., 2014).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. FLUXO SANGUÍNEO PULMONAR

O sistema respiratório, em atuação conjunta com o sistema cardiovascular, é responsável pela absorção do O_2 para o sangue e eliminação do CO_2 para o meio externo (HALL, 2011a). As trocas gasosas efetuadas pelos pulmões dependem da perfusão pulmonar. Portanto, alterações na hemodinâmica e/ou fluxo sanguíneo pulmonar podem interferir com graus variados de importância na eliminação do CO_2 e na oxigenação arterial (LUMB, 2005b).

Tendo-se em vista que em condições normais o débito cardíaco (DC) é o mesmo tanto na circulação pulmonar como na circulação sistêmica, observa-se que os vasos arteriais pulmonares oferecem uma baixa resistência à passagem do fluxo sanguíneo uma vez que tipicamente a pressão média da artéria pulmonar (PMAP) é de 10-12 mmHg, enquanto que a pressão arterial média (PAM) na artéria aorta é da ordem de 90-110 mmHg (FISHMANN, 1992).

Os pulmões recebem todo o fluxo sanguíneo gerado pelo coração direito. Entretanto, este fluxo sanguíneo não se distribui equitativamente por todas as regiões pulmonares devido aos diferentes gradientes de pressão hidrostática nas artérias e veias, que ocorrem desde o ápice (região não dependente) até a base dos pulmões (região dependente) no humano em posição ereta. Além da pressão hidrostática, a pressão alveolar influencia a perfusão dos capilares pulmonares, resultando em 3 zonas distintas de distribuição do fluxo sanguíneo pulmonar, denominadas zonas de West (HALL, 2011b). No pulmão normal, prevalecem as zonas 2 e 3, as quais representam áreas de fluxo sanguíneo intermediário e contínuo, respectivamente. A zona 1 (ápice dos pulmões: região não dependente) qual representa as regiões pulmonares não perfundidas. Embora a zona 1 não possua relevância em indivíduos saudáveis, em pacientes apresentando condições patológicas como a EPA, haverá maior prevalência desta região.

As particularidades dos vasos arteriais pulmonares na espessura, diâmetro e modificações estruturais que resultam em maior complacência geralmente acomodam todo o fluxo sanguíneo gerado pelo ventrículo direito, seja em repouso ou em exercício, produzindo modificações discretas na PMAP (WEST, 2005).

2.2. CONTROLE DO TÔNUS VASCULAR PULMONAR

Diferentemente dos vasos da circulação sistêmica, o tônus da vasculatura pulmonar não é influenciado diretamente pelo sistema nervoso simpático e atualmente se reconhece que a vasculatura pulmonar é mantida em um estado de vasodilatação ativa (LUMB, 2005a).

A resistência vascular pulmonar (RVP) é modificada de forma passiva e ativa por diferentes fatores. Os vasos pulmonares, em especial os capilares, são recrutados e distendidos passivamente para a condução do fluxo sanguíneo aumentado, levando a diminuições na RVP sem afetar a função ventricular direita (WEST, 2005). Durante o ciclo respiratório a RVP é afetada também pelos volumes pulmonares atuando de forma passiva sobre os vasos alveolares e extra-alveolares (LUMB, 2005a). Em condições normais há evidências que a circulação pulmonar está vasodilatada de forma ativa. A RVP pode ser modificada por mecanismos celulares (vasodilatação via liberação de prostaglandinas e óxido nítrico, entre outros), neurais (respostas adrenérgicas ou colinérgicas), humorais (catecolaminas, eicosanóides, aminas, e peptídeos), vasoconstrição pulmonar hipóxica, entre outros. Estes mecanismos afetam a RVP e causam vasoconstrição ou vasodilatação dos vasos pulmonares produzindo-se assim um rearranjo local do fluxo (LUMB, 2005a).

2.3. TROCAS GASOSAS PULMONARES

A difusão do CO₂ entre o capilar e o alvéolo e do O₂ entre o alvéolo e o capilar depende das propriedades físicas de cada gás, da área de superfície disponível para a troca gasosa, da espessura da barreira alvéolo-capilar, e da diferença entre a pressão parcial do gás entre o alvéolo e o capilar (HALL, 2011c). Em indivíduos saudáveis respirando ar ambiente, os gases se difundem

rapidamente pela membrana para obter pressões parciais de O_2 (PaO_2) e de CO_2 ($PaCO_2$) no sangue arterial de aproximadamente 85-100 mmHg, e 40 mmHg, respectivamente (ROBINSON, 1997).

A eliminação do CO_2 do capilar para o alvéolo ocorre de forma eficaz na presença gradiente de CO_2 arterial-alveolar relativamente baixo (4-5 mmHg), sendo facilitada pela elevada capacidade de difusão do CO_2 através da barreira alvéolo-capilar (HALL, 2011c). Muito embora a presença de áreas pulmonares não perfundidas (zona 1, espaço morto alveolar) em determinadas condições patológicas prejudique a eliminação do CO_2 para o meio externo, o aumento da ventilação para os alvéolos perfundidos (zonas 2 e 3) pode ser capaz de prevenir a hipercapnia decorrente deste fenômeno (GOLDHABER; ELLIOTT, 2003).

Enquanto a principal causa da eliminação deficiente do CO_2 (hipercapnia) é a hipoventilação alveolar, a oxigenação arterial inadequada (hipoxemia, definida como $PaO_2 < 60$ mmHg) pode ser de etiologia complexa e muitas vezes difícil de ser corrigida, uma vez que a difusibilidade do O_2 é cerca de 20 vezes menor que a difusibilidade do CO_2 pela barreira alvéolo-capilar. A hipoxemia pode ser atribuída a 6 fenômenos que podem coexistir no mesmo paciente ou não: 1) hipoventilação alveolar; 2) limitação na difusão; 3) diminuição da pressão parcial de O_2 inspirado (PiO_2); 4) áreas de relação ventilação/perfusão (V/Q) reduzidas; 5) “shunts” pulmonares; 6) redução da pressão parcial de oxigênio no sangue venoso (PvO_2) (PETERSSON; GLENNY, 2014; LUMB, 2005b).

A hipoventilação alveolar pode rapidamente causar hipoxemia em indivíduos respirando ar ambiente devido à redução da pressão parcial de O_2 alveolar (PAO_2) causada pela elevação eliminação deficiente do CO_2 para o meio externo, que por sua vez resulta em aumento da pressão parcial de CO_2 alveolar ($PACO_2$) (PETERSSON; GLENNY, 2014), de acordo com a fórmula:

$PAO_2 = [FiO_2 \times (P_{BAR} - P_{H_2O})] - PACO_2$, onde

PAO_2 (pressão parcial de O_2 alveolar)

FiO_2 (fração de O_2 inspirada)

P_{BAR} (pressão barométrica) = 760 mmHg (nível do mar)

P_{H_2O} (pressão de vapor de água) = 47 mmHg

$PACO_2$ (pressão parcial de CO_2 alveolar = $PaCO_2/0.8$)

A limitação da difusão ocorre em quadros de doença pulmonar intersticial com espessamento da membrana alveolar-capilar. A hipoxemia nestes casos pode ocorrer durante o exercício físico uma vez que nesta condição o aumento do consumo de O_2 resulta em redução da PvO_2 . Este fator, combinado com o aumento do fluxo sanguíneo pulmonar associado ao exercício físico, precipita a hipoxemia (PETERSSON; GLENNY, 2014). Apesar de mais oxigênio necessitar ser absorvido para o sangue devido à PvO_2 reduzida, o tempo de contato do sangue com o alvéolo oxigenado encontra-se reduzido devido ao DC (fluxo sanguíneo pulmonar) elevado; sendo que esta combinação de fatores ocasiona a hipoxemia por limitação da difusão (LUMB, 2005c; PETERSSON; GLENNY, 2014).

A redução da pressão parcial de O_2 inspirado (PiO_2) ocorre em altitudes elevadas, as quais refletem em redução da pressão barométrica (P_{BAR}) com consequente redução da PiO_2 (PETERSSON; GLENNY, 2014). Tendo-se que vista o volume percentual (vol%) ocupado pelo oxigênio (21%) é o mesmo na atmosfera, independentemente da altitude, a redução da P_{BAR} em altitudes elevadas reflete em uma menor pressão exercida pelas moléculas de O_2 contra a superfície alveolar, uma vez em a P_{BAR} reduzida ocasiona menor colisão entre as moléculas de O_2 e a membrana alveolar.

O fluxo sanguíneo pulmonar (Q) deve ser equiparado com a ventilação alveolar (V) para otimização das trocas gasosas. A relação entre a ventilação e a perfusão pulmonar (relação V/Q) varia entre zero ("shunt") até infinito (espaço morto alveolar). A relação V/Q fisiológica, em um pulmão ventilado com 4

litros/minuto com um fluxo sanguíneo de 5 litros/minuto, situa-se entre 0,8 e 1,2 (LUMB, 2005b).

A hipoxemia é frequentemente observada quando a ventilação alveolar e o fluxo sanguíneo pulmonar não estão equiparados (disparidade na relação V/Q) (FISHMANN, 1992). As unidades alveolares onde o fluxo sanguíneo se encontra normal/aumentado, porém com ventilação diminuída (unidades com baixa relação V/Q) causam hipoxemia devido à redução da PAO_2 ocasionada pelo comprometimento da ventilação nesta região. A relação V/Q nos alvéolos que apresentam menor ventilação do que perfusão varia entre 0,8 a 0 ("shunt"). A relação $V/Q = 0$ ocorre quando as unidades alveolares não são ventiladas, enquanto o fluxo sanguíneo capilar é mantido (LUMB, 2005b).

O aumento de unidades alveolares com baixa relação V/Q levando à hipoxemia ocorre na pneumonia, doença pulmonar obstrutiva crônica e asma, onde a presença de bronco constrição / vias áreas parcialmente colapsadas devido acúmulo de secreções/inflamação resulta em aumento das áreas com relação V/Q reduzida (ROBINSON, 1997).

As unidades alveolares ventiladas apresentando fluxo sanguíneo reduzido (áreas de relação V/Q elevada) não contribuem para a hipoxemia, uma vez que o sangue arterial que drena estes capilares apresenta PaO_2 relativamente elevada quando comparado a PaO_2 de áreas com relação V/Q reduzida. A relação V/Q nos alvéolos que apresentam maior ventilação do que perfusão varia entre 1,2 ao infinito (espaço morto alveolar). A relação $V/Q = \text{infinito} (\infty)$ ocorre quando as unidades alveolares, apesar de ventiladas, não apresentam nenhum fluxo sanguíneo capilar (ROBINSON, 1997).

Na embolia pulmonar, dependendo do grau de obstrução da rede arterial pulmonar produzido pelos coágulos, pode-se observar tanto o aumento das áreas de relação V/Q elevada como do espaço morto alveolar (SANTOLICANDRO et al., 1995; GOLDBABER; ELLIOTT, 2003). No entanto, estas alterações não comprometem a oxigenação arterial. Como o fluxo sanguíneo é desviado dos vasos embolizados para os vasos que irrigam outras unidades alveolares, pode haver aumento das do fluxo sanguíneo para áreas de relação V/Q reduzida, com consequente comprometimento da oxigenação

arterial (hipoxemia) na embolia pulmonar (SANTOLICANDRO et al., 1995; GOLDBERGER; ELLIOTT, 2003; KONSTANTINIDES et al., 2014; ALTEMEIER et al., 1998).

Contrastando com as áreas de relação V/Q reduzida, onde a redução da oxigenação do sangue arterial drenando os alvéolos pode ser de maior ou menor intensidade, dependendo do grau de hipoventilação alveolar, nas unidades alveolares onde ocorrem os “shunts”, a PaO_2 na saída dos alvéolos é igual a PvO_2 devido à ausência completa de ventilação (relação V/Q = 0) (LUMB, 2005b). A severidade do comprometimento da oxigenação arterial dependerá da percentagem do fluxo sanguíneo pulmonar (% do DC) que está passando por unidades alveolares não ventiladas. Áreas extensas de atelectasia, pneumonias graves, síndrome da angústia respiratória aguda edema pulmonar, fibrose e tumores pulmonares são as principais causas de “shunt” intrapulmonar (ROBINSON, 1997; LUMB, 2005b; PETERSSON; GLENNY, 2014).

Tanto o “shunt” como a relação V/Q reduzida podem teoricamente comprometer a eliminação do CO_2 e resultar em hipercapnia. Entretanto este efeito não ocorre na prática uma vez que a resposta hiperventilatória nas unidades alveolares com relação V/Q elevada é eficaz em promover a eliminação do CO_2 para o meio externo (PETERSSON; GLENNY, 2014; LUMB, 2005b).

Enquanto hipoxemia causada por áreas de relação V/Q reduzida é facilmente revertida com o incremento da fração de oxigênio inspirada (FiO_2), a eficácia da oxigenoterapia na correção de déficits de oxigenação causados pelos “shunts” é variável (PETERSSON; GLENNY, 2014). Caso uma percentagem significativa do fluxo sanguíneo pulmonar esteja passando por áreas de “shunts” o incremento da FiO_2 pode não produzir o efeito desejado na oxigenação arterial.

2.4. EMBOLIA PULMONAR AGUDA

A trombose venosa profunda dos membros inferiores é a principal causa da trombo embolia pulmonar no homem, estando associada a 50 a 81% dos

casos de EPA (REIBSCHEID, 2008). Esta ocorre quando um trombo ou qualquer material estranho na circulação venosa flui em direção da veia cava, chega ao coração direito e entra na circulação pulmonar, alojando-se nas artérias pulmonares. Devido a sua localização o pulmão atua como filtro de substâncias, evitando que estas cheguem a órgãos como coração, rins e cérebro.

Em um estudo multicêntrico incluindo 1001 pacientes diagnosticados com embolia pulmonar aguda (EPA) grave, a taxa de mortalidade de toda a população acometida foi de 22%, variando de 8,1% em pacientes hemodinamicamente estáveis a 65% em pacientes instáveis submetidos à reanimação cardiopulmonar no momento da admissão hospitalar (KASPER et al., 1997). Atualmente, apesar das medidas profiláticas na prevenção da trombose venosa profunda e a pronta instituição do tratamento da EPA, a embolia pulmonar pode ser a causa principal ou pode ser um fator contribuinte para a morte de 15% dos pacientes hospitalizados. Em casos fatais de EPA, dois terços dos pacientes acometidos poderão morrer dentro da primeira hora, e a embolia pulmonar grave será a responsável pela metade destas mortes (WOOD, 2011).

A gravidade das alterações hemodinâmicas respiratórias depende do grau da obstrução mecânica da rede arterial pulmonar causada pelo êmbolo, da vasoconstrição neuro-humoral deflagrada e da integridade cardiovascular do paciente (STRATMAN; GREGORY, 2003).

Os reflexos neuro-humorais também contribuem no aumento da PMAP e RVP (STRATMAN; GREGORY, 2003) na EPA. Estudos experimentais em cães (TANUS-SANTUS et al., 2000; TUCKER et al., 1976) e ovinos (WEIDNER, 1979) demonstraram atenuação significativa da hipertensão pulmonar quando agonistas ou inibidores de agentes vasoativos ou seus receptores como endotelina, prostaglandinas e histamina são infundidos antes da EPA gasosa ou induzida por microesferas. Em coelhos com EPA induzida através de coágulos autólogos, os valores de RVP e tromboxano B₂ (metabólito estável do vasoconstritor tromboxano A₂) foram significativamente maiores nos coelhos que morreram de forma prematura em relação aos coelhos que sobreviveram

ao longo do experimento (REEVES et al, 1983), demonstrando a importância das respostas humorais na evolução da EPA.

A obstrução do fluxo sanguíneo pulmonar pelo êmbolo aumenta a pressão arterial pulmonar devido ao aumento da resistência vascular pulmonar (RVP), com consequente elevação da pós-carga do ventrículo direito. O aumento progressivo da pós-carga ventricular direita pode precipitar a dilatação e disfunção desta câmara cardíaca, com consequente diminuição do DC e da PAM nas formas graves de EPA. Mecanismos compensatórios neuro-humorais resultam em aumento do volume sanguíneo que chega ao ventrículo direito, o que resulta num abaulamento do septo interventricular para a esquerda comprometendo mais a distensibilidade e enchimento da câmara esquerda; enquanto a perfusão coronária também é prejudicada. A persistência deste círculo vicioso leva a disfunção cardíaca, instabilidade hemodinâmica e morte (GOLDHABER, 2008).

Os distúrbios respiratórios consequentes à EPA derivam das alterações hemodinâmicas e do impacto do trombo no leito vascular pulmonar, afetando a troca gasosa do O_2 e do CO_2 (GOLDHABER; ELLIOTT, 2003). A hipoxemia após o episódio tromboembólico em humanos é frequentemente encontrada, embora de 12 a 19% dos pacientes diagnosticados com embolia pulmonar possam apresentar valores normais de PaO_2 (WOOD, 2011).

Múltiplos fatores podem contribuir para a hipoxemia na EPA. A obstrução mecânica do trombo nas artérias pulmonares em adultos diagnosticados com embolia pulmonar resulta em uma distribuição anormal ventilação e perfusão pulmonares, criando-se áreas do pulmão pouco ou não perfundidas (áreas com relação V/Q elevadas), onde a ventilação é desperdiçada. O desvio do fluxo sanguíneo de áreas total ou parcialmente obstruídas pelo êmbolo para áreas com relação V/Q reduzidas e/ou “shunt” pode explicar a redução da oxigenação arterial causada pela EPA (SANTOLICANDRO et al., 1995; ITTI et al., 2002; TSANG; HOGG, 2014).

Reduções no DC também podem contribuir para a hipoxemia nos pacientes com EPA. O baixo DC resulta em aumento na taxa de extração de oxigênio pelos tecidos, diminuindo a PvO_2 para valores abaixo dos normais. O

sangue venoso misto pouco oxigenado pode agravar ainda mais a hipoxemia ao passar por áreas de relação V/Q reduzidas (GOLDHABER; ELLIOTT, 2003).

Tanto os desequilíbrios na relação V/Q como valores reduzidos de PvO_2 são as principais causas da hipoxemia em pacientes humanos com embolia pulmonar. Outros fatores que, em maior ou menor proporção, também podem contribuir para a hipoxemia na EPA são o “shunt” pulmonar ocasionado por áreas atelectásicas e com edema que se desenvolvem ao redor das artérias pulmonares ocluídas (FISHMANN; KELLEY, 1992; BRAUDE; MARTENS-NIELSEN, 2012).

O espaço morto alveolar criado pelo êmbolo impede a troca do CO_2 entre o capilar e os alvéolos, aumentando assim o gradiente entre o CO_2 arterial e expirado [$P(a-ET)CO_2$]. Entretanto, em pacientes conscientes, a hipercapnia é raramente observada, uma vez que hiperventilação das unidades alveolares perfundidas é capaz de compensar o prejuízo na eliminação do CO_2 causado pelo aumento espaço morto alveolar. Devido à resposta hiperventilatória na EPA, a $PaCO_2$ pode se encontrar reduzida (< 35 mmHg) (SANTOLICANDRO et al., 1995).

Além disso, a hipóxia alveolar associada à EPA, pode induzir vasoconstrição pulmonar seletiva, reflexo conhecido por vasoconstrição pulmonar hipóxica (VCPH), a qual pode contribuir para o aumento da pressão arterial pulmonar na EPA. A VCPH é uma resposta fisiológica da musculatura lisa da rede arterial pulmonar a baixas pressões alveolares de O_2 ($PAO_2 = 25-50$ mmHg) com o objetivo de desviar o fluxo sanguíneo capilar de regiões com baixa PAO_2 para áreas melhor oxigenadas, otimizando assim, a interface entre o sangue e o gás (SOMMER et al., 2008; SYLVESTER et al., 2012). Burrowes e colaboradores (2014) observaram que a VCPH pode contribuir em até 14% do aumento da PMAP em pacientes com trombo-embolia pulmonar, concluindo que a VCPH é proporcional ao tamanho do coágulo, sendo menor a resposta da VCPH em pacientes com obstruções maiores.

O tratamento da EPA é focado na prevenção de novas formações de trombos e na remoção da obstrução mecânica mediante a terapia farmacológica e/ou cirúrgica, concomitantemente a estabilização do paciente mediante oxigenoterapia, ventilação mecânica, vasopressores e fluido terapia.

O bloqueio farmacológico da vasoconstrição/hipertensão pulmonar de origem neuro-humoral vem sendo uma terapia coadjuvante de grande importância no tratamento da EPA (PENALOZA et al., 2012).

2.5. SILDENAFIL

O sildenafil é um medicamento empregado no tratamento da disfunção erétil em homens e, após ensaios clínicos em pacientes adultos, este fármaco foi aprovado pela “Food and Drug Administration” dos Estados Unidos para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (SIOBAL, 2007). Este fármaco atua como inibidor seletivo da isoenzima fosfodiesterase 5, a qual é encontrada abundantemente no pulmão e no corpo cavernoso do pênis. A função da fosfodiesterase 5 é degradar o monofosfato cíclico de guanosina, o qual é um importante mensageiro que produz vasodilatação via óxido nítrico. O resultado final do sildenafil é a vasodilatação localizada através de um aumento nos níveis monofostato cíclico de guanosina (SIOBAL, 2007). O pico da concentração plasmática do sildenafil ocorre 30 a 120 minutos após a sua administração pela via oral em humanos. Tanto o sildenafil como o seu metabólito ativo apresentam elevada ligação às proteínas plasmáticas (96%), com uma meia vida plasmática de 4 a 5 horas. O sildenafil é metabolizado no fígado pelo citocromo P450, e sua maior parte é excretada pelo trato gastrointestinal (ALVAREZ, 1999).

Inúmeros estudos demonstraram o efeito anti-hipertensivo pulmonar do sildenafil em patologias de etiologia variada. Em pacientes com hipertensão pulmonar secundária a fibrose pulmonar, relatou-se que o sildenafil diminuiu a RVP e melhorou a oxigenação arterial, muito embora o mecanismo deste último efeito não seja estabelecido (GHOFRANI et al., 2004). O sildenafil também pode prevenir a hipertensão pulmonar que ocorre como efeito rebote da interrupção da administração do óxido nítrico inalado em crianças (ATZ; WESSEL, 1999), bem como pode atenuar a hipertensão pulmonar em modelos experimentais de EPA (DIAS-JUNIOR; TANUS-SANTOS, 2006; NETO-NEVES et al., 2011).

As principais vantagens apresentadas pelo sildenafil no tratamento da hipertensão pulmonar associada à EPA incluem: 1) rápida ação vasodilatadora pulmonar; 2) seletividade pela circulação pulmonar (efeito discreto sobre a pressão arterial sistêmica); 3) possível melhora da oxigenação arterial (DIAS-JUNIOR et al., 2005b). Em pacientes diagnosticados com EPA que não apresentaram melhora no quadro clínico após a administração de fibrinolíticos, a administração do sildenafil foi associada a um aumento do índice cardíaco (IC), diminuição do índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) e da PMAP (GANIÈRE et al., 2006), além de melhora da disfunção ventricular direita (BONATTI et al., 2010).

A hipóxia alveolar e a VCPH em áreas de baixa relação V/Q podem ser minimizadas através da suplementação de O₂ visando elevar a FiO₂. Como a VCPH pode prejudicar a ação vasodilatadora pulmonar do sildenafil, a hipótese deste trabalho foi que o efeito anti-hipertensivo pulmonar deste fármaco seria otimizado com o emprego concomitante de valores de FiO₂ elevados em ovelhas apresentando EPA induzida por microesferas.

3. OBJETIVOS

Objetivou-se comparar o uso oxigênio puro ou do ar ambiente sobre os efeitos cardiopulmonares do sildenafil e um modelo de EPA em ovinos anestesiados. Hipotetizou-se que o efeito anti-hipertensivo pulmonar do sildenafil em ovelhas com EPA induzida por microesferas seria otimizado com o uso concomitante de FiO_2 elevada durante a ventilação mecânica

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Animais

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em investigação animal do Instituto de Biociências de Botucatu sob o protocolo N° 457/2013.

Foram empregados 32 ovinos adultos da raça Santa Inês, machos não castrados, pesando $34,9 \pm 5,4$ kg (média $\pm$ desvio padrão), com higidez atestada por meio de exame físico realizado por dois médicos veterinários e valores do hematócrito e proteína total plasmática dentro da normalidade. No mínimo 10 dias antes da sua realização dos experimentos, os animais foram vermifugados com levamisol¹ em dose única (8 mg/kg, via subcutânea) e agrupados em um aprisco com acesso a água “ad libitum”, ração e feno.

4.2 Preparo dos animais e parâmetros monitorados

Após jejum alimentar de 24 horas e hídrico de 12 horas, os animais foram conduzidos à sala de experimentação. Cinco minutos após a administração da medicação pré-anestésica (5 µg/kg de fentanil)², através de um cateter 14 G³ inserido na veia jugular direita, procedeu-se a indução anestésica com cetamina⁴ e midazolam⁵ (7,5 e 0,35 mg/kg, respectivamente) pela via intravenosa.

Imediatamente após a intubação orotraqueal, iniciou-se a ventilação com volume controlado⁶. O volume corrente ajustado em 15 ml/kg, com uma relação inspiração/expiração de 1:2. O volume minuto ventilado foi modificado durante a anestesia visando manter a normocapnia (PaCO₂ entre 35 e 45 mmHg) por meio de alterações na frequência respiratória.

¹ Ripercol® L 150, Fort Dodge Saúde Animal, Campinas - SP

² Fentanest, Cristália, Itapira – SP

³ BD Angiocath™, Becton Dickinson, Juiz de Fora - MG

⁴ Vetaset, Fort Dodge Saúde Animal, Campinas - SP

⁵ Dormire, Cristália, Itapira – SP

⁶ Dräger Primus, Drägerwerk AG & Co, Lübeck, Germany

Após o posicionamento dos animais em decúbito dorsal, um cateter 20G³ foi implantado na veia cefálica esquerda. Este acesso vascular foi empregado para a manutenção da anestesia através da administração de infusão contínua cetamina (20 mg/kg/hr) e midazolam (0,25 mg/kg/hr) por meio de bomba de seringa⁷. O mesmo acesso vascular foi empregado para infusão⁸ de solução de Ringer Lactato (2 ml/kg/hr) e para administração do bloqueador neuromuscular atracúrio⁹ (bolus inicial: 0,3 mg/kg, seguido por 0,5 mg/kg/hr) com o auxílio de uma segunda bomba de seringa⁶.

A pressão arterial média (PAM) foi monitorada por meio de um transdutor¹⁰ conectado a um cateter 18 G³ introduzido na artéria femoral. Através de um cateter introdutor 8.5 Fr¹¹ inserido na veia jugular direita, introduziu-se um cateter de Swan Ganz¹² na artéria pulmonar. A certificação do posicionamento correto deste cateter foi verificada através da observação das ondas características de pressão ventricular direita e de pressão da artéria pulmonar na tela do monitor hemodinâmico¹³. Os lumens distal e proximal do cateter de Swan-Ganz foram conectados a transdutores de pressão para obtenção dos valores de pressão média da artéria pulmonar (PMAP) e de pressão venosa central (PVC), respectivamente. A pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) foi obtida ao se inflar o balonete localizado na extremidade do cateter de Swan-Ganz com 0,7 ml de ar. Os valores de referência (0 mmHg) dos transdutores foram obtidos com os mesmos posicionados na altura do coração.

Amostras de sangue arterial e venoso-misto foram coletadas das artérias femoral e pulmonar, respectivamente, para análises de gases sanguíneos¹⁴. Os valores de pH, PO₂ e PCO₂ foram corrigidos de acordo com a temperatura do sangue da artéria pulmonar fornecida pelo cateter de Swan Ganz.

⁷ Digipump SR 8X, Digicare Biomedical Technology, Boynton Beach, USA

⁸ Digipump LP8X, , Digicare Biomedical Technology, Boynton Beach, USA

⁹ Tracur, Cristália, Itapira – SP

¹⁰ Tru Wave PX 260, Edward Lifesciences, Irvine, USA

¹¹ Referência 1300BF85 Edwards Lifesciences, Irvine, USA

¹² Referência 131 HF7 Edwards Life Sciences, Irvine, USA

¹³ AS/3 Datex Engstrom, Helsinki, Finland

¹⁴ 348 pH Blood gas analyzer, Siemens, Halstead, UK

A frequência cardíaca foi monitorada pelo eletrocardiograma na derivação II. O DC foi obtido através da técnica de termodiluição pulmonar com injeção de bolus de 5 ml de solução glicose a 5% resfriada (3 a 5°C) na via proximal do cateter de Swan-Ganz. Para cada tempo, o DC foi calculado como a média de curvas de termodiluição consecutivas.

A superfície corpórea (SC) foi calculada pela fórmula $SC = 0,084 * (\text{peso corpóreo em kg})^{2/3}$ (SOLEIMANI et al., 2011). O índice cardíaco ($IC = DC / BSA$), o índice de resistência vascular pulmonar [$IRVP = (PMAP - POAP) / IC \times 79.9$], o índice de resistência vascular sistêmica [$IRVS = (PAM - PVC) / IC \times 79.9$], o volume minuto ($VM = \text{frequência respiratória} \times V_t$), o gradiente arterial-expirado de dióxido de carbono [$P(a-ET)CO_2 = PaCO_2 - ET CO_2$], a relação PaO_2/FiO_2 , e a mistura venosa [$Q_s/Q_t = (CaO_2 - CcO_2) / (CvO_2 - CcO_2)$] foram calculadas por fórmulas padrão.

4.3 Grupos experimentais

Os animais foram aleatoriamente distribuídos nos seguintes grupos (n = 8 por grupo).

1) Grupo Controle₉₀: animais anestesiados sob ventilação mecânica com oxigênio puro ($FiO_2 > 90\%$) sem intervenção ao longo do experimento.

2) Grupo Emb₉₀: animais anestesiados sob ventilação mecânica com oxigênio puro ($FiO_2 > 90\%$) submetidos a EPA com a administração de 500 mg de microesferas de silicone¹⁵ (300 µm de diâmetro), divididas em cinco injeções contendo 100 mg de microesferas diluídas em 10 mL de solução fisiológica. Cada injeção foi realizada com intervalos de 30 segundos pela veia jugular direita. Após 30 minutos da embolização, os animais receberam 10 mL de solução fisiológica (placebo) durante 30 minutos através de uma bomba de seringa¹⁶.

¹⁵ Sephadex® G50 300 – 100 G SIGMA ALDRICH Lifescience Lot # SLBB6637V Sweden

¹⁶ Pump 11 Elite, Harvard Apparatus, Holliston, MA

3) Grupo Emb+Sild₉₀: animais anestesiados sob ventilação mecânica com $FiO_2 > 90\%$, submetidos a EPA (conforme descrito anteriormente). Após 30 minutos da indução da EPA, os animais receberam tratamento com sildenafil¹⁷ (0,7 mg/kg, IV durante 30 minutos) (NETO–NEVES et al., 2011), empregando-se uma bomba de seringa.¹⁶

4) Grupo Emb+Sild₂₁: animais anestesiados sob ventilação mecânica com ar ambiente ($FiO_2 = 21\%$), submetidos a EPA (conforme descrito previamente), seguida pela administração da infusão do sildenafil (conforme descrito no grupo Emb+Sild₉₀).

4.4 Protocolo experimental

Após a indução da anestesia e preparo dos ovinos, foram coletados parâmetros hemodinâmicos e respiratórios de acordo com os tempos descritos na Figura 1.

Após o término da coleta de dados foi realizada a eutanásia com 30 mg/kg de tiopental sódico¹⁸ e 50 ml de solução saturada de Cloreto de Potássio.

¹⁷ Laboratórios Pfizer LTDA, Guarulhos, SP

¹⁸ Thiopentax® Cristália Itapira-SP

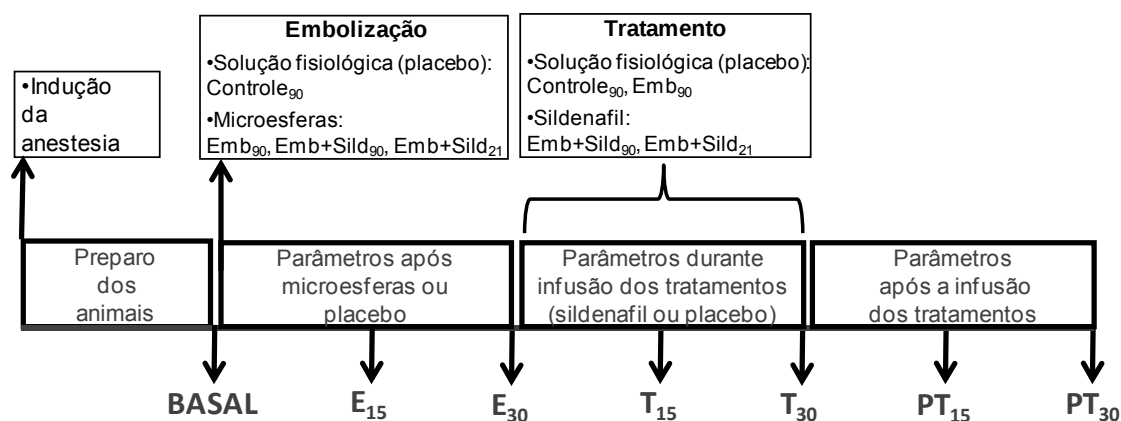


Figura 1. Protocolo experimental. As intervenções nos diferentes grupos experimentais são indicadas pelas setas apontadas para cima, enquanto os tempos de coletas de parâmetros são indicados pelas setas apontadas para baixo. Os parâmetros hemodinâmicos foram coletados no momento BASAL (todos os grupos), aos 15 e 30 minutos após a administração intravenosa de placebo (Grupo Controle₉₀) ou após a embolização com microesferas (Grupos Emb₉₀, Emb+Sild₉₀ e Emb+Sild₂₁) (E₁₅ e E₃₀, respectivamente), aos 15 e 30 minutos durante a infusão do placebo (Grupos Controle₉₀ e Emb₉₀) ou de sildenafil (Grupos Emb+Sild₉₀ e Emb+Sild₂₁) (T₁₅, e T₃₀, respectivamente), e após 15 e 30 minutos do término da infusão dos tratamentos (PT₁₅ e PT₃₀, respectivamente). As variáveis respiratórias / hemogasometria foram coletadas nos momentos BASAL, E₃₀, T₃₀ e PT₃₀.

4.5 Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o emprego de um programa estatístico¹⁹. A normalidade das variáveis estudadas foi verificada através do teste de Shapiro-Wilk. Empregou-se a análise de variância (ANOVA) de duas vias, com o tempo e o grupo definidos como os fatores de variação. Para as medidas repetidas ao longo do tempo o teste de Dunnet foi empregado para comparar as variáveis coletadas após 30 minutos da embolização ou da administração de placebo (E₃₀) com as variáveis obtidas nos outros momentos.

As comparações entre grupos para cada momento foram realizadas através do teste de Tukey. As variáveis estudadas são apresentadas como média $\pm$ erro padrão da média. O nível de significância considerado foi de $P < 0.05$.

¹⁹ Prism 6.02; Graphpad, San Diego, CA

5. RESULTADOS

5.1. Variáveis hemodinâmicas:

As variáveis hemodinâmicas não diferiram entre os grupos experimentais no momento BASAL (Figuras 2 e 3). O grupo Controle₉₀ não apresentou alterações significativas ao longo do experimento.

No grupo Emb₉₀, a administração intravenosa de 500 mg de microesferas com 300 µm de diâmetro induziu elevações significativas tanto da PMAP como do IRVP até o momento final da coleta de parâmetros (Figura 2). Nos momentos E₁₅ e E₃₀ a embolização resultou em valores de PMAP significativamente maiores no grupo Emb+Sild₂₁ do que no grupo Emb₉₀. Enquanto os animais do grupo Emb₉₀ não apresentaram alterações hemodinâmicas ao longo do tempo após a hipertensão pulmonar induzida pelas microesferas, diminuições significativas da PMAP foram observadas após a administração intravenosa do sildenafil nos grupos Emb+Sild₉₀ e Emb+Sild₂₁ (Figura 2).

O tratamento com sildenafil no grupo Emb+Sild₉₀ induziu reduções significativas na PMAP que se iniciaram mais precocemente (a partir de E₁₅ até PT₃₀) e que foram de maior magnitude (20% a 23% de redução nos valores médios de PMAP em relação a E₃₀) do que as reduções na PMAP observadas no grupo Emb+Sild₂₁ (diminuição de 14% em relação a E₃₀ nos momentos PT₁₅ e PT₃₀). A comparação entre grupos demonstrou que a PMAP foi significativamente menor durante a infusão do sildenafil (T₃₀) no grupo Emb+Sild₉₀ em relação ao grupo Emb+Sild₂₁.

A administração das microesferas aumentou significativamente o IRVP em relação ao momento BASAL em todos os grupos embolizados (Figura 2). Comparativamente ao momento E₃₀, a administração do sildenafil reduziu significativamente o IRVP em 18% no momento PT₁₅ no grupo Emb+Sild₉₀; enquanto no grupo Emb+Sild₂₁ o IRVP apresentou redução significativa de 20 a 25% (de T₃₀ a PT₃₀). Não houve diferenças significativas no IRVP entre os grupos embolizados.

A indução da EPA diminuiu significativamente o IC em relação ao momento BASAL nos grupo Emb+Sild₉₀ (IC no momento E₃₀ 18% menor que o momento BASAL). A diminuição do IC no momento E₃₀ nos demais grupos embolizados (17 a 13%) não foi estatisticamente significativa ($P > 0,05$). A administração do sildenafil foi associada a reduções adicionais no IC somente no grupo Emb+Sild₉₀ (redução de 17% em relação a E₃₀ no momento T₁₅). Neste mesmo momento, o IC foi significativamente menor no grupo Emb+Sild₉₀ em relação ao grupo Controle₉₀ (Figura 2).

A indução da EPA (momento E₃₀) elevou significativamente a FC em relação ao BASAL no grupo Emb+Sild₂₁. A administração do sildenafil foi associada a redução significativa da FC em relação a E₃₀ somente no grupo Emb+Sild₉₀ (de T₁₅ a PT₃₀) (Figura 3).

A infusão do sildenafil diminuiu significativamente a PAM até o final do experimento no grupo Emb+Sild₉₀ (15 a 17% menor que E₃₀) e no grupo Emb+Sild₂₁ (20% a 27% menor que E₃₀) (Figura 3). As maiores reduções na PAM foram encontradas durante o uso da FiO₂ de 21%, resultando em hipotensão (PAM < 60 mmHg). A comparação entre grupos demonstrou que os valores da PAM foram significativamente menores no grupo Emb+Sild₂₁ em relação aos demais grupos nos momentos PT₁₅ e PT₃₀.

Desde o início da sua administração, o sildenafil induziu diminuições significativas no IRVS no grupo Emb+Sild₂₁ (redução de 19 a 32% em relação a E₃₀). O IRVS foi significativamente menor no grupo Emb+Sild₂₁ em relação ao demais grupos nos momentos PT₁₅ e PT₃₀ (Figura 3).

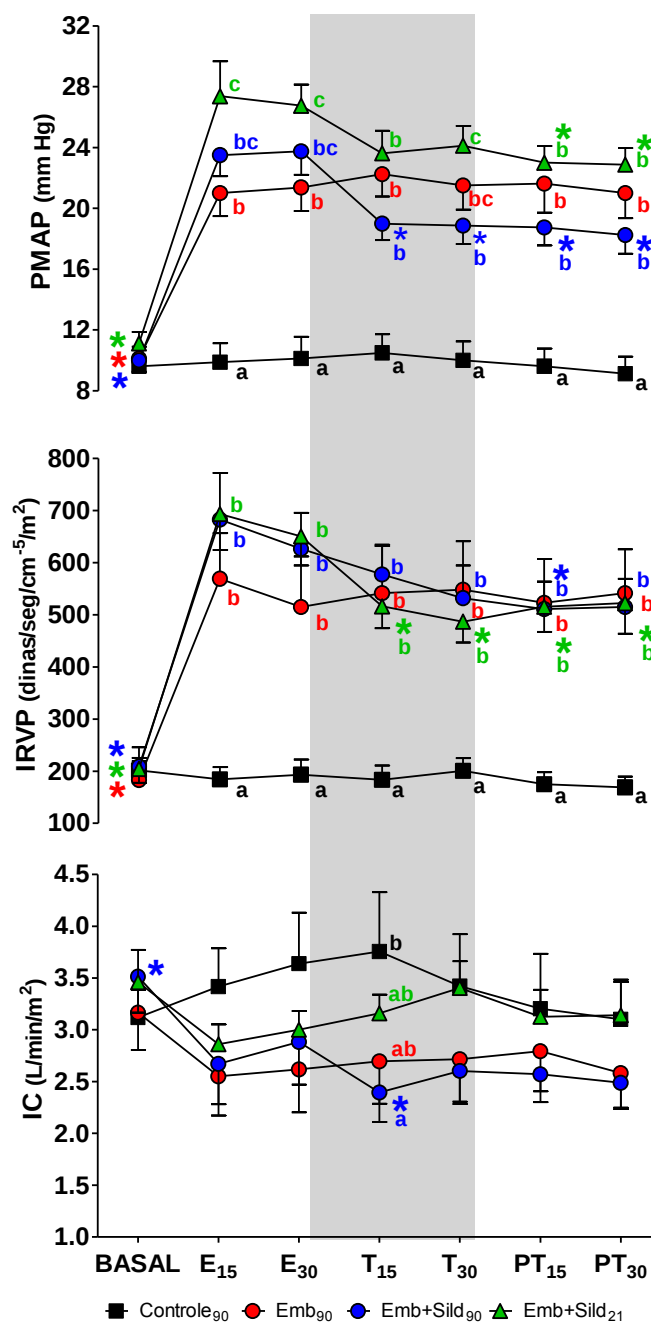


Figura 2: Média ($\pm$ erro padrão da média) da pressão média da artéria pulmonar (PMAP), índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) e índice cardíaco (IC) mensurados em ovinos anestesiados e submetidos à ventilação mecânica. Nos grupos Controle₉₀, Emb₉₀, Emb+Sild₉₀ empregou-se fração inspirada de oxigênio (FiO₂) > 90%, enquanto que no grupo Emb+Sild₂₁ empregou-se FiO₂ = 21%. Nos grupos com as iniciais “Emb”, induziu-se embolia pulmonar aguda (EPA) através da injeção intravenosa de microesferas (500 mg), enquanto que nos grupos com as iniciais “Sild” efetuou-se o tratamento da EPA com sildenafil pela via intravenosa (0,7 mg/kg durante 30 minutos). Os parâmetros foram coletados no momento basal (BASAL), 15 e 30 minutos após a EPA, ou sem intervenção (E₁₅ e E₃₀), 15 e 30 minutos durante a infusão dos tratamentos com sildenafil, placebo, ou sem intervenção (T₁₅ e T₃₀), e 15 e 30 minutos após o final da administração dos tratamentos ou sem intervenção (PT₁₅ e PT₃₀).

a,b,c Para um determinado momento: letras diferentes entre grupos indicam diferença significativa.

* Diferença significativa em relação a E₃₀

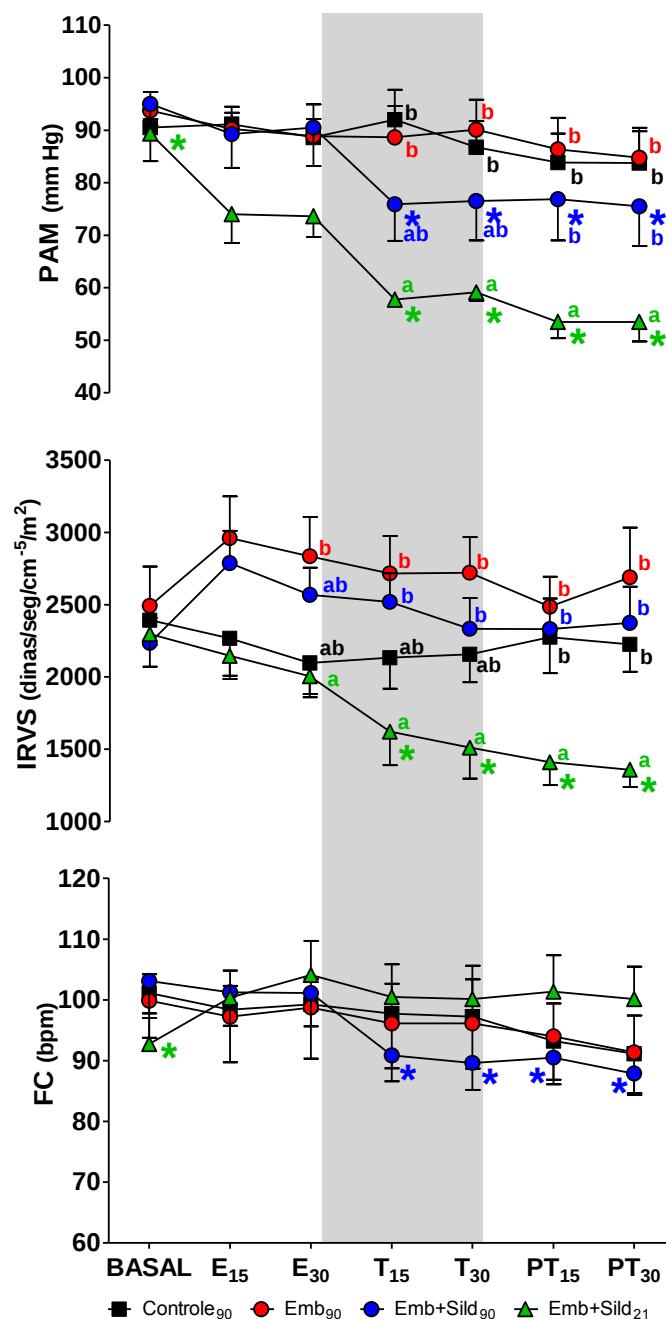


Figura 3: Média ($\pm$ erro padrão da média) da pressão arterial média (PAM), índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) e frequência cardíaca (FC) mensurados em ovinos anestesiados e submetidos à ventilação mecânica. Nos grupos Controle₉₀, Emb₉₀, Emb+Sild₉₀ empregou-se fração inspirada de oxigênio (FiO₂) > 90%, enquanto que no grupo Emb+Sild₂₁ empregou-se FiO₂ = 21%. Nos grupos com as iniciais “Emb”, induziu-se embolia pulmonar aguda (EPA) através da injeção intravenosa de microesferas (500 mg), enquanto que nos grupos com as iniciais “Sild” efetuou-se o tratamento da EPA com sildenafil pela via intravenosa (0,7 mg/kg durante 30 minutos). Os parâmetros foram coletados no momento basal (BASAL), 15 e 30 minutos após a EPA, ou sem intervenção (E₁₅ e E₃₀), 15 e 30 minutos durante a infusão dos tratamentos com sildenafil, placebo, ou sem intervenção (T₁₅ e T₃₀), e 15 e 30 minutos após o final da administração dos tratamentos ou sem intervenção (PT₁₅ e PT₃₀).

a,b,c Para um determinado momento: letras diferentes entre grupos indicam diferença significativa.

* Diferença significativa em relação a E₃₀

5.2. Variáveis hemogasométricas e respiratórias:

O volume minuto foi aumentado após a administração das microesferas em todos os grupos embolizados para manter o pH e a PaCO_2 dentro dos limites fisiológicos (pH entre 7,35 a 7,45; PaCO_2 entre 35 a 45 mmHg) (Figura 4 e Tabela 1).

A administração das microesferas diminuiu significativamente a PvO_2 em relação ao momento BASAL em todos os grupos embolizados (20 a 49% de redução no momento E_{30}) (Figura 4). A PvO_2 foi significativamente menor no grupo Emb+Sild₂₁ em relação aos demais grupos em todos os momentos do estudo. Após a indução da EPA (desde T_{15} até PT_{30}), os grupos Emb₉₀ e Emb+Sild₉₀ apresentaram valores significativamente menores de PvO_2 comparativamente ao grupo Controle₉₀, à exceção do momento T_{15} do grupo Emb+Sild₉₀.

A PaO_2 foi significativamente menor no momento BASAL no grupo Emb+Sild₂₁ em comparação aos demais grupos (Figura 4). A administração das microesferas diminuiu de forma significativa a PaO_2 em relação ao momento BASAL em todos os grupos embolizados (32 a 56% de redução nos valores médios), no entanto a hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg) foi detectada apenas no grupo Emb+Sild₂₁. Após a embolização com microesferas nos grupos anestesiados com $\text{FiO}_2 > 90\%$, observaram-se valores da PaO_2 significativamente maiores em relação aos valores observados no grupo Emb+Sild₂₁, muito embora estes valores tenham sido significativamente menores que a PaO_2 observada grupo Controle₉₀.

A indução da EPA aumentou significativamente o P(a-ET)CO_2 (327 a 384% de elevação no momento E_{30} em relação ao BASAL) (Figura 5); sendo que a infusão do sildenafil (Emb+Sild₉₀ e Emb+Sild₂₁) ou placebo (Emb₉₀) não alterou este gradiente.

Em todos os grupos com embolia induzida por microesferas observou-se redução significativa (32 a 56%) na relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ em relação ao momento BASAL (Figura 5). A relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ no momento basal do grupo Emb+Sild₂₁ foi significativamente menor quando comparada a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ no momento basal dos grupos Controle₉₀ e Emb+Sild₉₀. Em todos

os grupos onde houve a indução da embolia com microesferas a relação PaO_2/FiO_2 foi significativamente menor que no grupo Controle₉₀.

A administração de microesferas aumentou significativamente os valores de Q_s/Q_t em relação ao momento BASAL em todos os grupos embolizados (75 a 234% de elevação no momento E_{30}) (Figura 5). Após a embolização com microesferas (E_{30}), o Q_s/Q_t do grupo Emb₉₀ não diferiu do Q_s/Q_t dos grupos Emb+Sild₂₁ e Emb+Sild₉₀. Neste mesmo momento, os valores de Q_s/Q_t dos grupos embolizados foram significativamente maiores do que os valores encontrados no grupo Controle₉₀.

Após a administração do sildenafil (momentos T_{30} e PT_{30}) os valores de Q_s/Q_t do grupo Emb+Sild₉₀ não diferiram significativamente do grupo Controle₉₀. Nestes mesmos momentos, o Q_s/Q_t do grupo Emb+Sild₉₀ foi significativamente menor que no grupo Emb+Sild₂₁ (Figura 5).

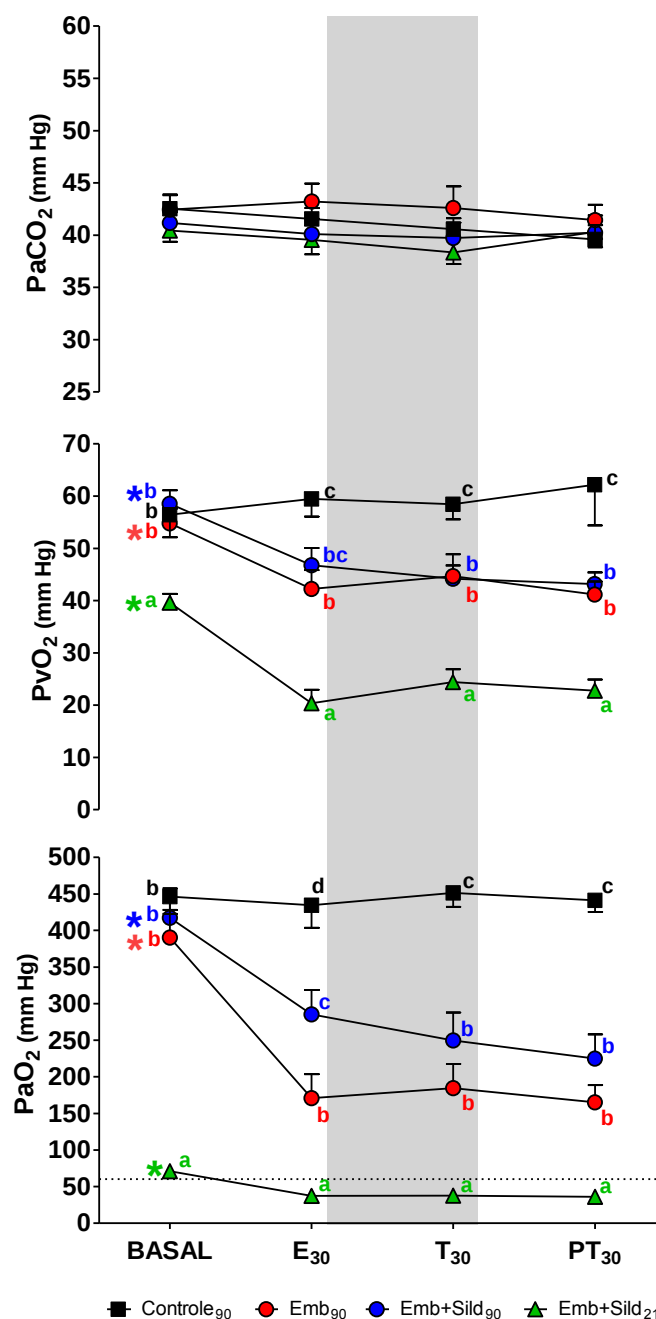


Figura 4: Média ($\pm$ erro padrão da média) de pressão arterial de dióxido de carbono (PaCO_2), pressão venosa mista de oxigênio (PvO_2), pressão parcial arterial de oxigênio (PaO_2) mensurados em ovinos anestesiados e submetidos à ventilação mecânica. Nos grupos Controle₉₀, Emb₉₀, Emb+Sild₉₀ empregou-se fração inspirada de oxigênio (FiO_2) > 90%, enquanto que no grupo Emb+Sild₂₁ empregou-se FiO_2 = 21%. Nos grupos com as iniciais “Emb”, induziu-se embolia pulmonar aguda (EPA) através da injeção intravenosa de microesferas (500 mg), enquanto que nos grupos com as iniciais “Sild” efetuou-se o tratamento da EPA com sildenafil pela via intravenosa (0,7 mg/kg durante 30 minutos). Os parâmetros foram coletados no momento basal (BASAL), 30 minutos após a EPA, ou sem intervenção (E₃₀), 30 minutos durante a infusão dos tratamentos com sildenafil, placebo, ou sem intervenção (T₃₀), e 30 minutos após o final da administração dos tratamentos ou sem intervenção (PT₃₀).

a,b,c Para um determinado momento: letras diferentes entre grupos indicam diferença significativa.

* Diferença significativa em relação a E₃₀

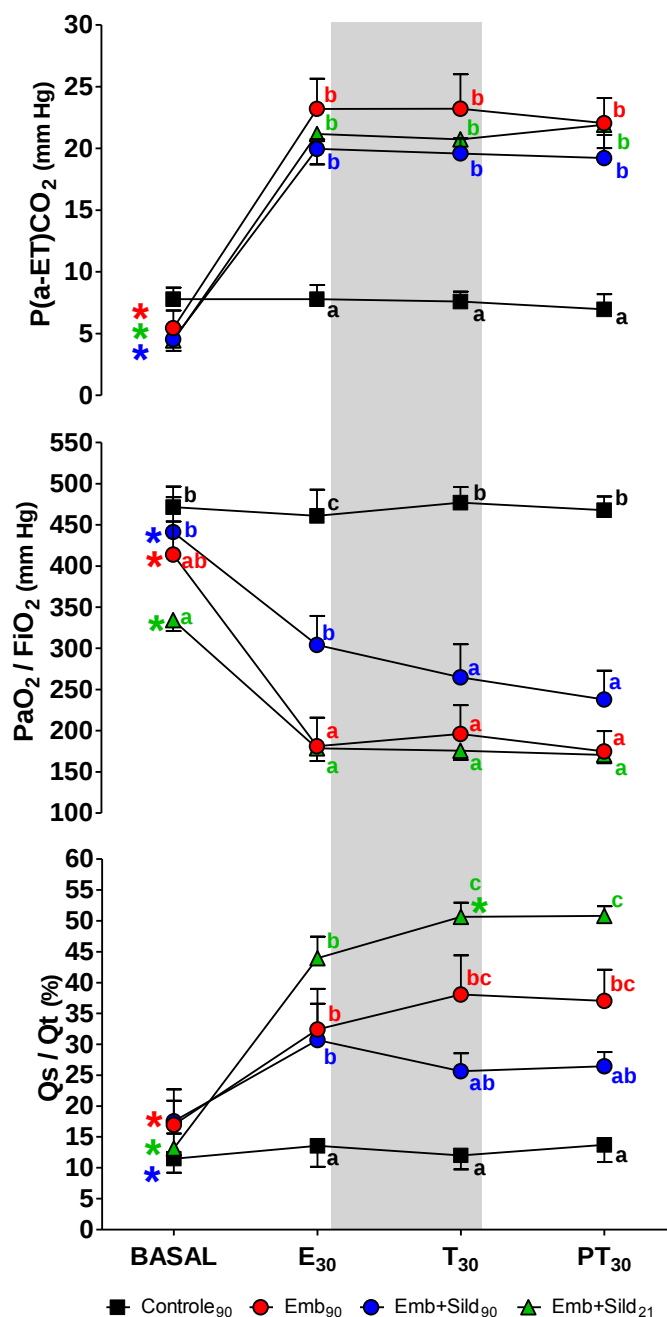


Figura 5: Média ($\pm$ erro padrão da média) do gradiente arterial - expirado de dióxido de carbono [P(a-ET)CO₂], relação Pressão arterial de O₂ (PaO₂)/fração inspirada de oxigênio (FiO₂) (PaO₂/FiO₂), e fração venosa (Qs/Qt) mensurados em ovinos anestesiados e submetidos à ventilação mecânica. Nos grupos Controle₉₀, Emb₉₀, Emb+Sild₉₀ empregou-se fração inspirada de oxigênio (FiO₂) > 90%, enquanto que no grupo Emb+Sild₂₁ empregou-se FiO₂ = 21%. Nos grupos com as iniciais “Emb”, induziu-se embolia pulmonar aguda (EPA) através da injeção intravenosa de microesferas (500 mg), enquanto que nos grupos com as iniciais “Sild” efetuou-se o tratamento da EPA com sildenafil pela via intravenosa (0,7 mg/kg durante 30 minutos). Os parâmetros foram coletados no momento basal (BASAL), 30 minutos após a EPA, ou sem intervenção (E₃₀), 30 minutos durante a infusão dos tratamentos com sildenafil, placebo, ou sem intervenção (T₃₀), e 30 minutos após o final da administração dos tratamentos ou sem intervenção (PT₃₀).

a,b,c Para um determinado momento: letras diferentes entre grupos indicam diferença significativa.

* Diferença significativa em relação a E₃₀

TABELA 1. Média ($\pm$ erro padrão da média) do pH arterial e volume minuto (VM) mensurados em ovinos anestesiados e submetidos à ventilação mecânica. Nos grupos Controle₉₀, Emb₉₀, Emb+Sild₉₀ empregou-se fração inspirada de oxigênio (FiO₂) > 90%, enquanto que no grupo Emb+Sild₂₁ empregou-se FiO₂ = 21%. Nos grupos com as iniciais “Emb”, induziu-se embolia pulmonar aguda (EPA) através da injeção intravenosa de microesferas (500 mg), enquanto que nos grupos com as iniciais “Sild” efetuou-se o tratamento da EPA com sildenafil pela via intravenosa (0,7 mg/kg durante 30 minutos). Os parâmetros foram coletados no momento basal (BASAL), 30 minutos após a EPA, ou sem intervenção (E₃₀), 30 minutos durante a infusão dos tratamentos com sildenafil, placebo, ou sem intervenção (T₃₀), e 30 minutos após o final da administração dos tratamentos ou sem intervenção (PT₃₀).

Variável	Grupo	MOMENTO			
		BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
pH	Controle ₉₀	7.43 $\pm$ 0.02	7.44 $\pm$ 0.01	7.45 $\pm$ 0.02	7.44 $\pm$ 0.02
	Emb ₉₀	7.43 $\pm$ 0.01	7.42 $\pm$ 0.01	7.43 $\pm$ 0.02	7.44 $\pm$ 0.01
	Emb+Sild ₉₀	7.42 $\pm$ 0.01	7.43 $\pm$ 0.01	7.43 $\pm$ 0.01	7.43 $\pm$ 0.01
	Emb+Sild ₂₁	7.44 $\pm$ 0.01	7.41 $\pm$ 0.02	7.41 $\pm$ 0.01	7.40 $\pm$ 0.03
VM (mL/min)	Controle ₉₀	2782 $\pm$ 200	3023 $\pm$ 218 ^a	3203 $\pm$ 234 ^a	3128 $\pm$ 208 ^a
	Emb ₉₀	3513 $\pm$ 306*	7032 $\pm$ 648 ^b	7405 $\pm$ 546 ^b	7487 $\pm$ 601 ^c
	Emb+Sild ₉₀	2754 $\pm$ 159*	5197 $\pm$ 265 ^{ab}	5662 $\pm$ 507 ^b	5367 $\pm$ 274 ^b
	Emb+Sild ₂₁	3299 $\pm$ 187*	7076 $\pm$ 943 ^b	7515 $\pm$ 994 ^b	6872 $\pm$ 816 ^{bc}

^{a,b,c} Para um determinado momento: letras diferentes entre grupos indicam diferença significativa.

* Diferença significativa em relação a E₃₀

6. DISCUSSÃO

A administração intravenosa de 0,7 mg/kg de sildenafil atenuou a hipertensão pulmonar independentemente da FiO_2 empregada. No entanto, a ação anti-hipertensiva pulmonar do sildenafil ocorreu mais precocemente e foi otimizada quando este fármaco foi empregado concomitantemente ao oxigênio puro ($FiO_2 > 90\%$). Estes resultados combinados com o fato que o sildenafil com $FiO_2 > 90\%$ resultou em menores hemodinâmicas sistêmicas e produziu algum benefício na função pulmonar (diminuição da mistura venosa, Q_s/Q_t) em comparação ao uso deste medicamento com ar ambiente, favorece o seu uso em associação com FiO_2 elevada na EPA.

Estudos prévios demonstraram que o sildenafil causa vasodilatação pulmonar de forma dose-dependente (GHOFRANI et al., 2004; DIAS-JUNIOR et al., 2005a; WEIMANN et al., 2000). Em um modelo de EPA em cães submetidos a ventilação mecânica respirando ar ambiente, doses similares de sildenafil diminuíram a PMAP e o IRVP em aproximadamente 25 e 45%, respectivamente (DIAS-JUNIOR et al., 2005b). No presente estudo o sildenafil diminuiu a PMAP e o IRVP em de 14 e 25%, respectivamente, após a indução da EPA em ovinos sob ventilação mecânica com $FiO_2 = 21\%$. Em um modelo de hipertensão pulmonar aguda induzida mediante a administração de um análogo do tromboxano, a administração oral de 12,5, 25 e 50 mg de sildenafil diminuiu na PMAP em cerca de 21%, 28% e 42%, respectivamente; enquanto a resistência vascular pulmonar se reduziu em 19%, 23% e 45% (WEIMANN et al., 2000). Embora possa se argumentar que um real efeito do sildenafil no IRVP e na PMAP pode não ter sido detectado devido a ausência de diferenças entre o grupo embolizado tratado com placebo (Emb₉₀) e os grupos embolizados tratados com sildenafil (Emb+Sild₉₀ e Emb+Sild₂₁), a diminuição temporal destes valores durante e após a administração do sildenafil nos grupos Emb+Sild₉₀ e Emb+Sild₂₁ corrobora a com a hipótese que o sildenafil possui efeito anti-hipertensivo e vasodilatador pulmonar, uma vez que no grupo Emb₉₀ a elevação da elo IRVP e PMAP induzidos pelas microesferas se manteve estável ao longo do experimento.

Comparativamente ao uso do sildenafil durante a ventilação com ar ambiente, a efeito anti-hipertensivo pulmonar do sildenafil teve início mais precoce e foi de maior magnitude quando os animais foram ventilados com oxigênio puro. Embora estes resultados confirmem em parte a hipótese desta investigação, as maiores reduções da PMAP observadas com a utilização de $FiO_2 > 90\%$ não pode ser atribuída a um maior efeito vasodilatador pulmonar nos animais estudados. Além da ação vasodilatadora pulmonar, o emprego do sildenafil com $FiO_2 > 90\%$ também foi associado a redução do IC (IRVP e IC 18% e 17% menores que E_{30} nos tempos PT_{15} e T_{15} , respectivamente). Assim foi possível compreender que o maior efeito anti-hipertensivo pulmonar do sildenafil associado ao oxigênio puro, pode ser explicado pela redução no IRVP somada a redução do IC.

Como base nos resultados do presente estudo, o emprego do sildenafil requer cuidado caso este seja administrado em pacientes hipoxêmicos ou que não estejam recebendo suplementação de oxigênio, pois este fármaco pode causar hipotensão ($PAM < 60$ mmHg) devido a um efeito vasodilatador da sistêmico nestas circunstâncias. Em indivíduos sadios a hipoxemia grave ($PaO_2 = 40$ mmHg) causa vasodilatação sistêmica, porém um aumento compensatório no IC / FC previne alterações substanciais na pressão arterial (KONTOS et al., 1967). Em ovinos conscientes, a hipoxemia aguda ($PaO_2 25 =$ mmHg) causou aumentos significativos da FC (60%), DC (60%), PAM (11%) acompanhados de diminuições significativas da resistência vascular total (34%) (NESARAJAH et al., 1983). No presente estudo, os animais apresentaram hipoxemia grave após a embolia com 21% de FiO_2 (valores médios de $PaO_2 = 36 - 37$ mmHg) e o sildenafil pode ter induzido vasodilatação sistêmica provavelmente devido a presença de hipoxemia. Entretanto, elevações compensatórias no IC não ocorrerem devido ao aumento da pós-carga ventricular direita ocasionada pela embolização dos vasos pulmonares, favorecendo a ocorrência de hipotensão.

Ao contrário de outros estudos em que o sildenafil melhorou a oxigenação arterial sem afetar a circulação sistêmica em humanos e cães (GHOFRANI et al., 2004; DIAS-JUNIOR et al., 2005b), não foi possível observar um impacto positivo do Sildenafil sobre a PaO_2 . Entretanto, há a necessidade de se esclarecer os as doses para tratamento através estudos clínicos, pois há

diferenças na resposta ao sildenafil entre as espécies, bem como variações nas respostas a diferentes doses para cada cenário clínico associado com a EPA.

O aumento significativo dos valores de $P(a-ET)CO_2$ após a EPA foi causado pelo incremento no espaço morto alveolar devido à obstrução mecânica dos capilares pulmonares pelas microesferas (ELLIOTT, 1992). Após a administração de trombolíticos em um paciente humano diagnosticado com embolia pulmonar grave, houve uma redução dos valores de $P(a-ET)CO_2$, o que foi interpretado como indicativo do restabelecimento na perfusão sanguínea pulmonar (redução do espaço morto alveolar) (THYS et al., 2001). Neste relato de caso, o uso de trombolíticos também aboliu a hipertensão pulmonar e normalizou a disfunção ventricular direita (THYS et al., 2001). No presente estudo, observou-se que a administração de sildenafil, por não atuar na obstrução mecânica gerada pelo êmbolo durante a EPA, não influenciou os valores de $P(a-ET)CO_2$.

Em pacientes conscientes com embolia pulmonar moderada uma resposta hiperventilatória leva a hipocapnia; enquanto que indivíduos com embolia pulmonar grave a hipercapnia pode estar presente apesar da resposta hiperventilatória. (GOLDHABER; ELLIOTT, 2003). No presente estudo, um aumento do VM foi obtido com o aumento na frequência a fim de manter a $PaCO_2$ e pH nos limites fisiológicos.

Na presente investigação, a indução da EPA através da injeção de microesferas foi associada a um prejuízo da oxigenação pulmonar (diminuição da PaO_2 e na relação PaO_2/FiO_2) devido a um incremento na mistura venosa (Q_s/Q_t). A relação V/Q em indivíduos com embolia pulmonar de ocorrência natural, avaliada por meio da técnica de eliminação múltipla de gases inertes, foi caracterizada pelo desvio da distribuição da ventilação e perfusão pulmonares para áreas de maior relação V/Q , bem como por um redirecionamento de uma menor fração do fluxo sanguíneo pulmonar para áreas de baixa relação V/Q (SANTOLICANDRO et al., 1995). Neste estudo, a presença “shunt” verdadeiro foi insignificante; por esta razão os autores concluíram que o prejuízo na oxigenação da população estudada foi atribuído a desequilíbrios na relação V/Q e baixa PvO_2 (SANTOLICANDRO et al., 1995). No cenário experimental da EPA induzida por microesferas em suínos, a

hipoxemia observada após a embolia pulmonar foi atribuída ao redirecionamento do fluxo pulmonar para áreas de baixa relação V/Q (ALTEMEIER et al., 1998). O redirecionamento do fluxo sanguíneo para áreas de baixa relação V/Q auxilia na compreensão da hipoxemia grave induzida pela EPA nos animais respirando ar ambiente do presente estudo. Outra provável causa do prejuízo na oxigenação após a EPA no grupo Emb+Sild₂₁ foram os baixos valores de PvO₂ obtidos nestes animais (valores médios PvO₂ de 20 a 24 mmHg no momento E₃₀). No entanto, o desvio do fluxo para áreas de baixa relação V/Q não pode ser o responsável pelo prejuízo da oxigenação (relação PaO₂/FiO₂ reduzida) e aumento no Qs/Qt encontrado após a EPA em animais respirando oxigênio puro, sendo a principal causa provável deste fenômeno, o “shunt” (LUMB, 2005b). Um grau importante de atelectasia pode ser gerado durante a anestesia em ovinos saudáveis, o que pode acarretar aumentos na fração de “shunt” (Qs/Qt) e causar prejuízo na oxigenação (HEDENSTIERNA et al., 1989). É provável que a redução da relação PaO₂/FiO₂ e o aumento na mistura venosa (fração de “shunt”) causada pela EPA em animais respirando oxigênio puro, tenha sido o resultado do redirecionamento de uma fração importante do fluxo sanguíneo pulmonar para regiões atelectásicas.

O prejuízo na oxigenação induzido pela EPA não foi influenciado pela administração do sildenafil no presente estudo, diferindo assim de outros relatos que descrevem uma melhora nos níveis de PaO₂ após o uso deste fármaco no tratamento da EPA experimentalmente induzida (DIAS-JUNIOR et al., 2005b). Apesar do mecanismo da possível melhora da oxigenação arterial associada com a administração do sildenafil não ter sido esclarecido até o presente momento, tal efeito pode envolver uma redistribuição do fluxo sanguíneo de áreas com baixa relação V/Q para áreas com alta relação V/Q.

A mistura venosa (Qs/Qt) foi menor em animais respirando oxigênio puro em relação aos animais respirando ar ambiente, durante e após a infusão do sildenafil. Este efeito pode ser explicado pelo fato de que, nos animais que respiraram ar ambiente, a mistura venosa envolve a contribuição tanto áreas de baixa relação V/Q como de áreas de “shunt” (relação V/Q = zero) para a oxigenação arterial (LUMB, 2005b). Por outro lado, em indivíduos respirando oxigênio puro, a mistura venosa reflete apenas as áreas de “shunt” pulmonar. Outro fator que contribuiu para o aumento da mistura venosa no grupo de

animais respirando do ar ambiente foi a baixa PvO_2 (BISHOP; CHENEY, 1983). Embora o uso de oxigênio puro teve um impacto positivo na função pulmonar por meio da diminuição da mistura venosa com o uso concomitante de sildenafil, este fármaco não diminuiu o prejuízo causado pela EPA na oxigenação arterial (relação PaO_2/FiO_2).

A embolização pulmonar induzida por microesferas pode se distanciar das condições clínicas em que ocorrem a EPA, sendo esta a limitação principal do estudo (CLARK et al., 2011). A indução da EPA foi realizada com o emprego da FiO_2 de 21% ou > 90%, o que não ocorre em condições clínicas, onde os pacientes estão respirando ar ambiente e depois são suplementados com oxigenoterapia, quando a EPA é diagnosticada. Os efeitos da oxigenoterapia na ação anti-hipertensiva pulmonar do sildenafil poderiam ser melhor definidos caso este fármaco fosse associado a diferentes valores de FiO_2 em animais onde a EPA foi induzida com o emprego de ar ambiente nos gases inalados. Uma vez que os ovinos são propensos a sofrer prejuízo na oxigenação devido á ocorrência de atelectasia durante a anestesia, o colapso alveolar com consequente aumento do “shunt” pulmonar é um fator de confusão que pode limitar a extrapolação das variáveis respiratórias para outras espécies.

7. CONCLUSÕES

O sildenafil atenua a hipertensão pulmonar induzida pela embolia pulmonar aguda independentemente da fração inspirada de oxigênio.

O uso deste do sildenafil resulta em efeito anti-hipertensivo mais precoce e consistente (maior magnitude) com o uso concomitante de oxigênio puro no gás inalado.

O maior efeito anti-hipertensivo pulmonar do sildenafil com o uso de oxigênio puro não pode ser atribuído à maior ação vasodilatadora pulmonar. Valores mais reduzidos do débito cardíaco também podem ter contribuir para atenuação da hipertensão pulmonar induzida pelo sildenafil neste caso.

O uso do sildenafil deve ser cuidadosamente considerado em pacientes com EPA respirando ar ambiente ou apresentando hipoxemia, uma vez que este fármaco pode causar vasodilatação sistêmica e hipotensão nestas condições.

8. BIBLIOGRAFIA

ALTEMEIER, W.; ROBERTSON, T.; MCKINNEY, S.; GLENNY, R. Pulmonary embolization causes hypoxemia by redistributing regional blood flow without changing ventilation. *J. Appl. Physiol.*, v. 85, p. 2337-2343, 1998.

ALVAREZ, P. P. Perfil farmacológico del sildenafil. *Rev. Farmacol. Ter.*, v. 6, p. 43-46, 1999.

ATZ, A. M.; WESSEL, D. M. Sildenafil ameliorates effects of inhaled nitric oxide withdrawal. *Anesthesiology*, v. 91, p. 307-310, 1999.

BISHOP, M. J.; CHENEY, F. W. Effects of pulmonary blood flow and mixed venous O₂ tension on gas exchange in dogs. *Anesthesiology*, v. 58, p. 130-135, 1983.

BONATTI, H. J. R.; HARRIS, T.; BAUER, T.; ENFIELD, K.; SABRI, S.; SAWYER, R. G.; MATSUMOTO, A. H.; LOWSON, S.; HAGSPIEL, K. D. Transfemoral Catheter Thrombolysis and Use of Sildenafil in Acute Massive Pulmonary Embolism. *J. Cardiothor. Vasc. Anesth.*, v. 24, n. 6, p. 980-984, 2010.

BRAUDE, S.; MARTENS-NIELSEN, J. Severe refractory hypoxaemia in submassive pulmonary embolism: a surrogate marker of severe right ventricular dysfunction and indication for thrombolysis. *Int. Med. J.*, p. 712-715, 2012.

BURROWES, K. S.; CLARK, A. R.; WILSHER, M. L.; MILNE, D. G.; TAWHAI, M. H. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction as a Contributor to Response in Acute Pulmonary Embolism. *Ann. Biomed. Eng.*, v. 42, n. 8, p. 1631-1643, 2014.

CLARK, A.; BURROWES K.; TAWHAI, M. The impact of micro-embolism size on haemodynamic changes in the pulmonary micro-circulation. *Respir. Physiol. Neurobiol.*, v. 175, p. 365–374, 2011.

DIAS-JUNIOR, C. A.; TANUS-SANTOS, J. E. Hemodynamic effects of sildenafil interaction with a nitric oxide donor compound in a dog model of acute pulmonary embolism. *Life Sci.*, v. 79, n. 5, p. 469–474, 2006.

DIAS-JUNIOR, C. A.; SOUZA-COSTA, D. C.; ZERBINI, T.; DA ROCHA, J. B. T.; GERLACH, R. F.; TANUS-SANTOS, J. E. The effect of sildenafil on pulmonary embolism-induced oxidative stress and pulmonary hypertension. *Anesth. Analg.*, v. 101, n. 1, p. 115–120, 2005a.

DIAS-JUNIOR, C. A.; VIEIRA, T. F.; MORENO, H.; EVORA, P. R.; TANUS-SANTOS, J. E. Sildenafil selectively inhibits acute pulmonary embolism-induced pulmonary hypertension. *Pulm. Pharmacol. & Ther.*, v. 18, n. 3, p. 181–186, 2005b.

ELLIOTT, G. C. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest*, v. 101, p. 163-171, 1992.

FISHMANN, A. P. A circulação pulmonar normal. In: _____. *Diagnóstico das doenças pulmonares*. 2. ed. São Paulo: Manole, 1992. chap. 63, p. 1007-1030

FISHMANN, A. P.; KELLEY, M. A. Doença pulmonar tromboembólica. In: FISHMANN, A. P. *Diagnóstico das doenças pulmonares*. 2. ed. São Paulo: Manole, 1992. chap. 66, p. 1091-1115

KASPER, W.; KONSTANTINIDES, S.; GEIBEL, A.; OLSCHESKI, M.; HEINRICH, F.; GROSSER, K. D.; RAUBER, K.; IVERSEN, S.; REDECKER, M.; KIENAST, J. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J.A.C.C.*, v. 30, n. 5, p. 1165–1171, 1997.

KONSTANTINIDES, S. V.; TORBICKI, A.; AGNELLI, G.; DANCHIN, N.; FITZMAURICE, D.; GALIÈ, N.; GIBBS, J. S.; HUISMAN, M. V.; HUMBERT, M.; KUCHER, N.; LANG, I.; LANKEIT, M.; LEKAKIS, J.; MAACK, C.; MAYER, E.; MENEVEAU, N.; PERRIER, A.; PRUSZCZYK, P.; RASMUSSEN, L.H.; SCHINDLER, T. H.; SVITIL, P.; NOORDEGRAAF, A. V.; ZAMORANO, J. L.; ZOMPATORI, M. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur. Heart J.*, v. 35, n. 43, p. 3033-3073, 2014.

GANIÈRE, V.; FEIHL, F.; TAGAN, D. Dramatic beneficial effects of sildenafil in recurrent massive pulmonary embolism. *Intensive Care Med.*, v. 32, p. 452–454, 2006.

GHOFRANI, H. A.; VOSWINCKEL, R.; REICHENBERGER, F.; OLSCHESKI, H.; HAREDZA P.; KARADAŞ, B. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 44, n. 7, p. 1488–1496, 2004.

GOLDHABER, S. Z. Embolia Pulmonar. In: LIBBY, P.; BONOW, R. O.; MANN, D. L.; ZIPES, D. P. *Braunwald Tratado de doenças cardiovasculares*. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. chap. 72, p. 1863-1881.

GOLDHABER, S.; ELLIOTT, G. C. Acute pulmonary embolism: Part I: Epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation*, v. 108, p. 2726-2729, 2003.

HALL, J. E. Ventilação pulmonar. In: _____. *Tratado de fisiologia médica*. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2011. chap. 37, p. 489-500a.

HALL, J. E. Circulação pulmonar, edema pulmonar, líquido pleural. In: _____. *Tratado de fisiologia médica*. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2011b. chap. 38, p. 501-508.

HALL, J. E. Princípios físicos das trocas gasosas; difusão de oxigênio e dióxido de carbono através da membrana respiratória. In: _____. *Tratado de fisiologia médica*. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2011c. chap. 39, p. 509-518.

HEDENSTIERNA, G.; LUNDQUIST, H.; LUNDH, B.; TOKICS, L.; STRANDBERG, A.; BRISMAR, B.; FROSTELL, C. Pulmonary densities during anaesthesia. An experimental study on lung morphology and gas exchange. *Eur. Respir. J.*, v. 2, n. 6, p. 528-535, 1989.

ITTI, E.; NGUYEN, S.; ROBIN, F.; DESARNAUD, S.; ROSSO, J.; HARF, A.; MEIGNAN, M. Distribution of ventilation/perfusion ratios in pulmonary embolism: an adjunct to the interpretation of ventilation/perfusion lung scans. *J. Nucl. Med.*, v. 43, p. 1596-1602, 2002.

KASPER, W.; KONSTANTINIDES, S.; GEIBEL, A.; OLSCHESKI, M.; HEINRICH, F.; GROSSERK, D.; RAUBER, K.; IVERSENS.; REDECKER, M.; KIENAST, J. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J.A.C.C.*, v. 30, n. 5, p. 1165–1171, 1997.

KONTOS, H.; LEVASSEUR, J.; RICHARDSON, D.; MAUCK, P.; PATTERSON P. Comparative circulatory responses to systemic hypoxia in man and in unanesthetized dog. *J. Appl. Physiol.*, v. 23, n. 3, p. 381-386, 1967.

LUMB, A. B. The pulmonary circulation. In: *Nunn's Applied Respiratory Physiology*. 6. ed. Philadelphia: Elsevier/ Butterworth Heinemann, 2005a. chap. 7, p. 92-109.

LUMB, A. B. Distribution of pulmonary ventilation and perfusion. In: *Nunn's Applied Respiratory Physiology*. 6. ed. Philadelphia: Elsevier/ Butterworth Heinemann, 2005b. chap. 8, p. 110-133.

LUMB, A. B. Diffusion of respiratory gases. In: *Nunn's Applied Respiratory Physiology*. 6. ed. Philadelphia: Elsevier/ Butterworth Heinemann, 2005c. chap. 9, p. 134-147.

NESSARAJAH, M. S.; MATALON, S.; KRASNEY, J. A.; FARHI, L. E. Cardiac output and regional oxygen transport in the acutely hypoxic conscious sheep. *Respir. Physiol.*, v. 53, p. 161-172, 1983.

NETO-NEVES, E. M.; DIAS-JUNIOR, C. A.; UZUELLI, J. A.; PEREIRA, R. P.; SPILLER, F.; CZAİKOSKI, P. G. Sildenafil improves the beneficial hemodynamic effects exerted by atorvastatin during acute pulmonary thromboembolism. *Eur. J. Pharmacol.*, v. 670, n. 2-3, p. 554–560, 2011.

PENALOZA, A.; ROY, P. M.; KLINE, J. Risk stratification and treatment strategy of pulmonary embolism. *Curr. Opin. Crit. Care*, v. 18, n. 4, p. 318–325, 2012.

PETERSON, J.; GLENNY, R. W. Gas exchange and ventilation–perfusion relationships in the lung. *Eur. Respir. J.*, v. 44, p. 1023–1041, 2014.

REEVES, W. C.; DEMERS, L. M.; WOOD, M. A.; SKARLATOS, S.; COPENHAVER, G.; WHITESELL, L.; LUDERER, J. R. The release of thromboxane A₂ and prostacycline following experimental acute pulmonary embolism. *Prostaglandins Leukot. Med.*, v. 11, p. 1-10, 1983.

REIBSCHEID, S. M. Tromboembolia Pulmonar: incidência, etiopatogenia e fisiopatologia. In: MAFFEI, F. H.; LASTORIA, S.; WINSTON, Y.; ROLLO, H.; GIANNINI, M.; MOURA, R. *Doenças vasculares periféricas*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A, 2008. chap. 116, p. 1649-1665.

ROBINSON, N. E. Gas exchange. In: CUNNINGHAM, J. G. *Textbook of veterinary physiology*. 2. ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997. chap. 46, p. 578-586.

SANTOLICANDRO, A.; PREDILETTO, R.; FORNAI, E.; FORMICHI, B.; BEGLIOMINI, E.; GIANNELLA-NETO, A. Mechanisms of hypoxemia and hypocapnia in pulmonary embolism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, v. 152, n. 1, p. 336–347, 1995.

SIOBAL, M. S. Pulmonary Vasodilators. *Respir. Care*, v. 52, n. 7, p. 885-899, 2007.

SOLEIMANI, M.; KHAZALPOUR, M.; CHENG, G.; ZHANG, Z.; ACEVEDO-BOLTON, G.; SALONER, D. A.; MISHRA, R.; WALLACE, W. A.; GUCCIONE, J. M.; GE, L.; RATCLIFFE, M. B., Moderate mitral regurgitation accelerates left ventricular remodeling after posterolateral myocardial infarction. *Ann. Thorac. Surg.*, v. 92, p. 1614 –1620, 2011.

SOMMER, N.; DIETRICH, A.; SCHERMULY, R. T.; GHOFRANI, H. A.; T. GUDERMANN, T.; SCHULZ R.; SEEGER W.; GRIMMINGER, F.; WEISSMANN, N. Regulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction: basic mechanisms. *Eur. Respir. J.*, v. 32, n. 6, p. 1639–1651, 2008.

STRATMANN, G.; GREGORY, G. Neurogenic and Humoral Vasoconstriction in Acute Pulmonary Thromboembolism. *Anesth. Analg.*, v. 97, n. 2, p. 341–354, 2003.

SYLVESTER, J. T.; SHIMODA, L. A.; AARONSON, P. I.; WARD, J. P. T. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction. *Physiol. Rev.*, v. 92, p. 367–520, 2012.

TANUS-SANTOS, J.; GORDO, W. M.; UDELSMANN, A.; CITTADINO, M.; MORENO, H. Nonselective endothelin - receptor antagonism attenuates hemodynamic changes after massive pulmonary air embolism in dogs. *Chest*, v. 118, p. 175-179, 2000.

THYS, F.; ELAMLY, A.; MARION, E.; ROESELER, J.; JANSSENS, P.; ABDULWAHED, E.; MEERT, P.; VERSCHUREN, F.; REYNAERT, M. PaCO₂ / ETCO₂ gradient: early indicator of thrombolysis efficacy in a massive pulmonary embolism. *Resuscitation*, v. 49, p. 105–108, 2001.

TUCKER, A.; WEIR, K. E.; REEVES, J. T.; GROVER, R. F. Pulmonary microembolism: attenuated pulmonary vasoconstriction with prostaglandin inhibitors and antihistamines. *Prostaglandins*, v. 11 n. 1, p. 31-41, 1976.

TSANG, J. Y. C e HOGG, J. C. Gas exchange and pulmonary hypertension following acute pulmonary thromboembolism: has the emperor got some new clothes yet? *Pulm. Circ.*, v. 4, n. 2, p. 220-236, 2014.

WEIDNER, W. J. Effects of indomethacin on pulmonary hemodynamics and extravascular lung water in sheep after pulmonary microembolism. *Prostaglandins Med.*, v. 3, p. 71-80, 1979.

WEIMANN, J.; ULLRICH, R.; HROMBI, J.; FUJINO, Y.; CLARK, M. W. H.; BLOCH, K. D.; ZAPOT, W. M. Sildenafil is a pulmonary vasodilator in awake lambs with acute pulmonary hypertension. *Anesthesiology*, v. 92, p. 1702-1712, 2000.

WEST, J. B. Flujo sanguíneo y metabolismo. In: *Fisiología respiratoria*. 7. ed. Bogotá: PANAMERICANA, 2005. chap. 4, p. 37-56.

WOOD, K. E. Major pulmonary embolism. *Crit. Care Clin.*, v. 27, p. 885–906, 2011.

Artigo aceito para a publicação na revista Life sciences o dia 3 de Fevereiro de 2015

Effects of different inspired oxygen fractions on sildenafil-induced pulmonary anti-hypertensive effects in a sheep model of acute pulmonary embolism

Diana Rocío Becerra Velásquez ^a, Francisco José Teixeira-Neto ^{a, b}, Angie Paola Lagos-Carvajal ^b, Miriely Steim-Diniz ^b, Nathalia Celeita Rodríguez ^a, Thalita Leone Alves Rocha ^c and Carlos Alan Dias-Junior^{c, *}

^a Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, UNESP, Botucatu, São Paulo, Brazil

^b Departamento de Anestesiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, UNESP, Botucatu, São Paulo, Brazil

^c Departamento de Farmacologia, Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, UNESP, Botucatu, São Paulo, Brazil.

*Address requests for reprints to corresponding author:

Carlos A. Dias-Junior, Pharm D, PhD.
Departamento de Farmacologia
Instituto de Biociências de Botucatu
Universidade Estadual Paulista (UNESP)
Distrito de Rubião Junior, S/N
18.618-970 Botucatu, SP, Brazil
Phone: +55 14 3880 0214
E-mail: carlosjunior@ibb.unesp.br

ABSTRACT

Aims: Sildenafil is a pulmonary anti-hypertensive agent whose action could be modified by different fractions of inspired oxygen (FiO_2). We compared the effects of pure oxygen ($\text{FiO}_2 > 90\%$) or room air ($21\% \text{ FiO}_2$) on the cardiopulmonary actions of sildenafil in sheep with acute pulmonary embolism (APE).

Main methods: Forty anesthetized, mechanically ventilated sheep (34.9 ± 5.4 kg), were randomly distributed into four groups ($n = 4$ per group): $\text{FiO}_2 > 90\%$ without intervention; APE induced by microspheres with $\text{FiO}_2 > 90\%$, followed 30 min later by placebo (Emb_{90}); or APE followed 30 min later by intravenous sildenafil (0.7 mg/kg over 30 minutes) with $\text{FiO}_2 > 90\%$ (Emb+Sild_{90}) or $21\% \text{ FiO}_2$ (Emb+Sild_{21}). Variables were recorded until 30 min after the end of treatment administration.

Key findings: Microsphere injection increased ($P < 0.05$) mean pulmonary artery pressure (MPAP) in all embolized groups (111-140% higher than baseline). Compared with values recorded 30 min after induction of APE (E_{30}), sildenafil induced greater decreases in MPAP in the Emb+Sild_{90} group than in the Emb+Sild_{21} group (23% and 14% lower than E_{30} , respectively). Hypotension (mean arterial pressure < 60 mm Hg) was precipitated by sildenafil due to systemic vasodilation in the Emb+Sild_{21} group. Embolization lowered the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio and increased venous admixture, but sildenafil did not alter the oxygenation impairment induced by APE.

Significance: Sildenafil induces a more consistent pulmonary anti-hypertensive effect and causes less interference with the systemic circulation with the concomitant use of pure oxygen than with room air in the setting of APE.

Keywords: Acute pulmonary embolism; Sildenafil; Pulmonary hypertension.

Introduction

The abrupt increase in pulmonary vascular resistance index (PVRI) observed in acute pulmonary embolism (APE) is caused by the mechanical obstruction of pulmonary vessels by emboli together with reactive arterial vasoconstriction (via neural reflexes and release of humoral factors), potentially leading to right ventricular failure and cardiogenic shock (Stratmann and Gregory 2003; Wood 2011). Additionally, alveolar hypoxia associated with APE may induce vasoconstriction of the pulmonary vasculature by an important autoregulatory reflex known as hypoxic pulmonary vasoconstriction, which may contribute to the elevation of pulmonary arterial pressure in the APE setting (Burrowes et al. 2014).

Although treatment of APE is focused on removing the mechanical obstruction, the relevance of pulmonary vasoconstriction in APE has been valued and the pharmacological blockade of this neurohumoral phenomenon has been suggested as a coadjuvant therapy of APE (Wood. 2011). The usual therapeutic approaches of APE include oxygen therapy (Goldhader and Elliott, 2003), however, it has been suggested that the failure of supplemental oxygen to correct arterial hypoxemia accompanying APE often reflects the existence of severe right to left shunting of venous blood through the lungs (Bateman and Leach 1998). Therefore, it is of great interest to investigate the effects of vasodilators which selectively dilate the pulmonary capillaries in alveoli that are well-ventilated, thus reducing pulmonary hypertension while improving gas exchange in the presence and absence of enriched inspired oxygen fractions (FiO_2).

Sildenafil has been shown to reduce pulmonary vascular resistance and improve arterial oxygenation in patients with lung fibrosis and secondary pulmonary hypertension (Ghofrani et al. 2004). Interestingly, sildenafil was reported to prevent

rebound pulmonary arterial hypertension following withdrawal of inhaled nitric oxide in infants (Atz and Wessel 1999). Sildenafil has been shown to attenuate APE-induced pulmonary hypertension (Dias-Junior and Tanus-Santos 2006; Neto-Neves et al. 2011; Zacà et al. 2011). The main advantages presented by sildenafil for treating APE-induced hypertension include its kinetics of pulmonary vasorelaxation (rapid effect), selectivity for the pulmonary circulation (slight effects on systemic blood pressure) and its positive impact on arterial oxygenation (Ghofrani et al. 2004; Dias-Junior et al. 2005b). Together, these data suggests that sildenafil improves the matching between ventilation and perfusion in the lungs.

Alveolar hypoxia and hypoxic pulmonary vasoconstriction in areas of low ventilation-to-perfusion (V/Q) ratios could be minimized by the use of high FiO₂ during mechanical ventilation. Because the presence of hypoxic pulmonary vasoconstriction may alter the pulmonary vasodilating actions of sildenafil, we hypothesized that the anti-hypertensive effect of sildenafil would be enhanced by the concomitant use of higher FiO₂ in mechanically ventilated sheep presenting APE. In order to confirm this hypothesis we evaluated whether the effects of sildenafil on pulmonary and systemic haemodynamics and respiratory parameters could be modified by different fractions of inspired oxygen (FiO₂). We compared the effects of pure oxygen (FiO₂ > 90%) or room air (FiO₂ set at 21%) on the pulmonary antihypertensive action of sildenafil in a model of APE in anesthetized sheep.

Materials and Methods

Animal

Previous approval was obtained by the Institutional Animal Care Committee (protocol number 457/2013) and guiding principles published by the European Union Directive 2010/63/EU and the ARRIVE (*Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments*) guidelines were followed. Forty rams of the “Santa Inês” breed, weighing 34.9 ± 5.4 kg (mean $\pm$ SD) were grouped in pens (3 m² per animal) with free access to food and water for at least 10 days before the experiments.

Animals were selected for this study on the basis of a normal health status determined by physical examination performed by two veterinarians, and by packed cell volume and total plasma protein values within normal ranges to avoid animals with chronic anemia and hypoproteinemia associated with chronic gastrointestinal parasite infestation.

Instrumentation

Animals were kept off food and water for 24 and 12 h before the experiment, respectively. Five minutes after intravenous (i.v.) fentanyl (5 µg/kg) administration, anaesthesia was induced and maintained with i.v. ketamine (7.5 mg/kg, bolus, followed by 20 mg/kg/h) and midazolam (0.35 mg/kg bolus, followed by 0.25 mg/kg/h) through a 14-gauge catheter placed in the jugular vein. After orotracheal intubation, volume controlled ventilation (Dräger Primus, Drägerwerk AG & Co, Lübeck, Germany) was commenced with two inspired oxygen fractions (FiO₂, as detailed below), under neuromuscular blockade produced by atracurium (0.3 mg/kg, followed by 0.5 mg/kg/h, i.v.). The tidal volume was set to 15 mL/kg with a fixed inspiration-to-expiration ratio (1:2). The minute volume ventilation (MVV) was adjusted to maintain eucapnia (arterial carbon dioxide tension, PaCO₂ between 35 and 45 mm Hg) by changes in the respiratory rate.

Treatment drugs (sildenafil or placebo) and fluid therapy (2 mL/kg/h of Lactated Ringer’s were administered through a 20-gauge catheter placed in the cephalic vein.

Mean arterial pressure (MAP) was monitored via a fluid-filled pressure transducer system (Tru Wave PX 260, Edward Lifesciences, Irvine, CA) connected to an 18-gauge femoral artery catheter implanted percutaneously.

An 8.5 Fr introducer sheath was placed in the left jugular vein for the introduction of a balloon tipped Swan Ganz thermodilution catheter (Model 131HF7 Edwards Lifesciences, Irvine, CA) into the pulmonary artery. Correct position of the catheter was confirmed by verifying the typical pressure waveforms on the screen of the monitor (AS/3, Datex Engstrom, Helsinki, Finland). The proximal and distal ports of the thermodilution catheter were used for monitoring mean pulmonary arterial pressure (MPAP) and central venous pressure (CVP), respectively, via fluid filled pressure transducers zeroed at the level of the heart. The distal port of the catheter was used for measuring pulmonary artery wedge pressure by temporarily insufflating the balloon with 0.7 mL of air.

Mixed-venous and arterial blood samples were collected from the pulmonary and femoral artery catheters, respectively, for temperature corrected blood gas analysis (348 pH Blood gas analyzer, Siemens, Halstead, UK).

Heart rate was monitored by a lead II electrocardiogram. Cardiac output (CO) was measured by the injection of 5 mL of cold (3 to 5°C) 5% dextrose into the CVP port. For each time point CO was averaged from 3 consecutive measurements. Body surface area was measured as $BSA = 0,084 \cdot (\text{body weight kg})^{2/3}$. Cardiac index (CI), pulmonary vascular resistance index (PVRI), systemic vascular resistance index (PVRI), arterial-to-end-tidal carbon dioxide gradient $[P(a-ET)CO_2]$, minute volume ventilation (MVV), PaO_2/FiO_2 ratio, and venous admixture (Qs/Qt) were calculated using standard formulae.

Group assignments

Animals were randomly assigned to one of the following groups (n = 8 per group)

1) Sham₉₀ group: Anesthetized sheep breathing pure oxygen ($FiO_2 > 90\%$) that did not undergo any intervention.

2) Emb₉₀ group: Anesthetized sheep breathing pure oxygen ($FiO_2 > 90\%$) that underwent APE induced by administration of 500 mg of silicone microspheres (300 μm of diameter, 10 mg/ml) divided in five bolus injections separated by 30 seconds intervals (Sephadex G50; Pharmacia Fine Chemicals; Uppsala, Sweden); followed 30 minutes later by physiological saline (placebo) administered over 30 min by a syringe pump (Pump 11 Elite, Harvard Apparatus, Holliston, MA).

3) Emb+Sild₉₀ group: Anesthetized sheep breathing pure oxygen ($FiO_2 > 90\%$) that underwent APE (as described before), followed 30 minutes later by infusion of sildenafil (0.7 mg/kg) administered over 30 min (Neto-Neves et al. 2011) by a syringe pump.

4) Emb+Sild₂₁ group: Anesthetized sheep breathing room air ($FiO_2 = 21\%$) that underwent APE (as described before), followed 30 minutes later by infusion of sildenafil (as described before).

Experimental protocol

Haemodynamic data were collected at baseline (BL), 15 and 30 min (E₁₅ and E₃₀, respectively) after induction of microembolism (Emb₉₀, Emb+Sild₉₀, or Emb+Sild₂₁, respectively) or no intervention (Sham₉₀), 15 and 30 min (S₁₅ and S₃₀, respectively) of physiological saline (Emb₉₀) or sildenafil administration (Emb+Sild₉₀, or Emb+Sild₂₁) or no intervention (Sham₉₀) (S₁₅ and S₃₀, respectively), and 15 and 30

min after placebo or sildenafil were interrupted or no intervention (W_{15} and W_{30}). Blood gas derived data were determined at BL, E_{30} , S_{30} , and W_{30} .

After the end of data collection animals were euthanized by a lethal dose of sodium thiopental (30 mg/kg) and potassium chloride (20 mg/kg) while still anesthetized.

Statistical analysis

Using a commercially available statistical software (Prism 6.02; GraphPad, San Diego, CA), a Shapiro Wilk test was applied to verify normality of data distribution. Data were analyzed using a two-way ANOVA, with time and group as main factors. The repeated measures over time was incorporated into the analysis and a Dunnett's test was used to compare data recorded at 30 minutes after induction of embolization (Emb_{90} , $Emb+Sild_{90}$ and $Emb+Sild_{21}$ groups) or 30 minutes without any intervention ($Sham_{90}$) (E_{30}) with data recorded at the other time points. Between group comparisons was performed by a Tukey's test. All values are expressed as mean $\pm$ S.E.M. Statistical significance was considered at $P < 0.05$.

Results

Baseline hemodynamic variables did not differ among experimental groups (Fig. 1). The hemodynamic data from Sham animals did not show time related changes throughout the observational period.

Compared to baseline, stepwise injections of 300 μ m microspheres into the jugular vein induced sustained increases ($P < 0.05$) in MPAP and PVRI in the Emb_{90} group (Fig 1.) without other significant hemodynamic changes. Embolization resulted in significantly higher MPAP values in the $Emb+Sild_{21}$ group than in the Emb_{90} group at the E_{15} and E_{30} time points (before sildenafil or placebo administration). The animals in the Emb_{90} group showed no further hemodynamic changes after the APE-induced pulmonary hypertension. Significant decreases in MPAP from E_{30} started earlier during the course of sildenafil administration and were of greater magnitude in the $Emb+Sild_{90}$ (20% to 23% lower than E_{30} from S_{15} to W_{30}) than in the $Emb+Sild_{21}$ groups (14% lower than E_{30} at W_{15} and W_{30}). The MPAP was significantly lower 30 min after commencing the Sildenafil infusion (S_{30}) in the $Emb+Sild_{90}$ group in comparison to the $Emb+Sild_{21}$ group.

Injection of microspheres significantly increased the PVRI from baseline in all embolized groups. Compared with the E_{30} time point, administration of sildenafil significantly decreased PVRI by 18% at W_{15} in the $Emb+Sild_{90}$ group; while in the $Emb+Sild_{21}$ group the PVRI was significantly decreased by 20 to 25% (S_{15} to W_{30}). No significant differences in PVRI were observed among embolized groups.

Induction of APE significantly increased HR from baseline in the $Emb+Sild_{21}$ group. Sildenafil administration was associated with a significant decrease in HR from E_{30} in the $Emb+Sild_{90}$ group only. No differences among groups were recorded for HR. Induction of APE significantly decreased CI from baseline in the $Emb+Sild_{90}$ group (E_{30} time point 18% lower than baseline). The decrease in CI from baseline recorded at the E_{30} time point in the Emb and $Emb+Sild_{21}$ groups (17 and 13%, respectively) was not statistically significant ($P > 0.05$). Administration of sildenafil was associated with further decreases in CI only in the $Emb+Sild_{90}$ group (17% lower than E_{30} at the S_{15} time point). At the same time, CI was significantly lower in the $Emb+Sild_{90}$ group in comparison to the $Sham_{90}$ group.

Infusion of sildenafil induced significant decreases in MAP from the E_{30} time point until the end of the observational period in the $Emb+Sild_{90}$ group (15 to 17%

lower than E_{30}) and in the Emb+Sild₂₁ group (20 to 27% lower than E_{30}). The greater reductions in MAP recorded during the use of $FiO_2 = 21\%$ resulted in MAP values that were in the hypotensive range (MAP < 60 mm Hg). Group comparisons showed that MAP values were significantly lower in the Emb+Sild₂₁ group than in the other groups at the W_{15} and W_{30} time points.

Sildenafil induced a significant decrease in SVRI only in the Emb+Sild₂₁ group, which persisted throughout the observational period (19 to 32% lower than E_{30}). The SVRI was significantly lower in the Emb+Sild₂₁ group than in the other groups at the W_{15} and W_{30} time points.

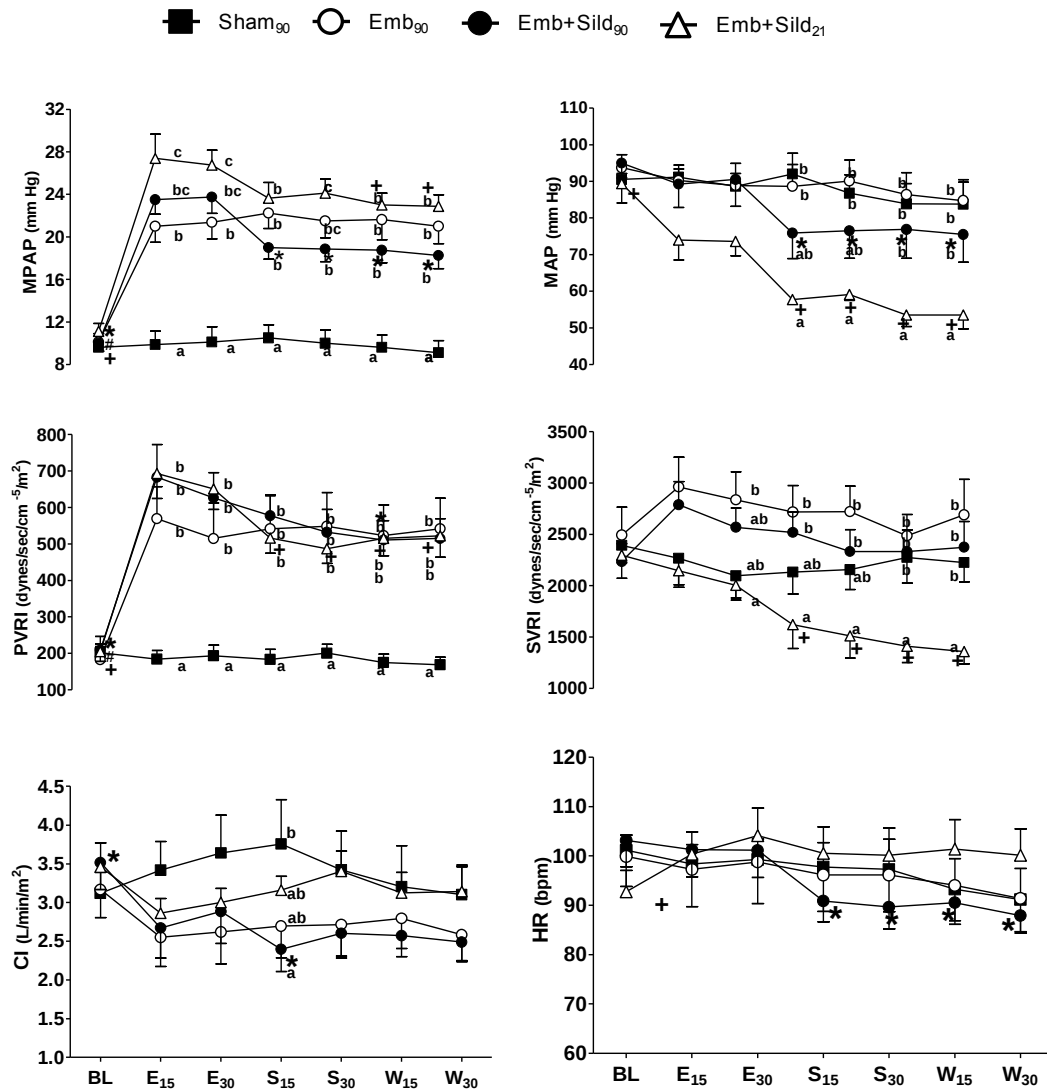


Figure 1. Mean (± SEM) values of mean pulmonary arterial pressure (MPAP), mean arterial pressure (MAP), pulmonary vascular resistance index (PVRI), systemic vascular resistance index (SVRI), cardiac index (CI), and heart rate (HR) recorded in mechanically ventilated anaesthetized sheep that did not undergo any intervention with an inspired oxygen fraction (FiO_2) > 90% (Sham₉₀ group, $n = 8$) or that underwent acute pulmonary embolism (APE) induced by microspheres, followed 30 min later by i.v. physiological saline infusion over 30 min (placebo) with an FiO_2 > 90% (Emb₉₀ group, $n = 8$), or by i.v. sildenafil (0.7 mg/kg over 30 min) while breathing an FiO_2 > 90% (Emb+Sild₉₀ group, $n = 8$) or an $\text{FiO}_2 = 21\%$ (Emb+Sild₂₁ group, $n = 8$). Data were recorded at baseline (BL), 15 and 30 min after APE, or no intervention (E₁₅ and E₃₀), 15 and 30 min after sildenafil, placebo, or no intervention (S₁₅ and S₃₀), and 15 and 30 min after the end of treatment administration or no intervention (W₁₅ and W₃₀).

^{a,b,c} For a given time point: group means followed by different letters are significantly different.

[#]Significant difference from E₃₀ (Emb₉₀ group). ^{*}Significant difference from E₃₀ (Emb+Sild₉₀ group).

⁺Significant difference from E₃₀ (Emb+Sild₂₁ group).

TABLE 1. Arterial pH and minute volume ventilation (MVV) recorded in mechanically ventilated anaesthetized sheep that did not undergo any intervention with an inspired oxygen fraction (FiO_2) > 90% (Sham₉₀ group, n = 8) or that underwent acute pulmonary embolism (APE) induced by microspheres, followed 30 min later by i.v. physiological saline infusion over 30 min (placebo) with an FiO_2 > 90% (Emb₉₀ group, n = 8), or by i.v. sildenafil (0.7 mg/kg over 30 min) while breathing an FiO_2 > 90% (Emb+Sild₉₀ group, n = 8) or FiO_2 = 21% (Emb+Sild₂₁ group, n = 8). Data were recorded at baseline (BL), 30 min after APE, or no intervention (E₃₀), 30 min after sildenafil, placebo, or no intervention (S₃₀), and 30 min after the end of treatment administration, or no intervention (W₃₀).

Variable	Group	Time point			
		BL	E ₃₀	S ₃₀	W ₃₀
pH	Sham ₉₀	7.43 ± 0.02	7.44 ± 0.01	7.45 ± 0.02	7.44 ± 0.02
	Emb ₉₀	7.43 ± 0.01	7.42 ± 0.01	7.43 ± 0.02	7.44 ± 0.01
	Emb+Sild ₉₀	7.42 ± 0.01	7.43 ± 0.01	7.43 ± 0.01	7.43 ± 0.01
	Emb+Sild ₂₁	7.44 ± 0.01	7.41 ± 0.02	7.41 ± 0.01	7.40 ± 0.03
MVV (mL/min)	Sham ₉₀	2 782 ± 200	3 023 ± 218 ^a	3203 ± 234 ^a	3128 ± 208 ^a
	Emb ₉₀	3 513 ± 306*	7 032 ± 648 ^b	7 405 ± 546 ^b	7 487 ± 601 ^c
	Emb+Sild ₉₀	2 754 ± 159*	5 197 ± 265 ^{ab}	5 662 ± 507 ^b	5 367 ± 274 ^b
	Emb+Sild ₂₁	3 299 ± 187*	7 076 ± 943 ^b	7 515 ± 994 ^b	6 872 ± 816 ^{bc}

Values are expressed as mean ± S.E.M.

^{a,b,c} Column (group) means followed by different letters are significantly different (Tukey's, $P < 0.05$)

* Significant difference from E₃₀ within a group.

The MVV was increased from baseline after embolization in all groups to maintain pH and PaCO₂ within physiological limits (35-45 mm Hg and 7.35 to 7.45, respectively) (Fig. 1 and Table 1).

Induction of APE significantly increased the P(a-ET)CO₂ (327% to 384% at E₃₀) from baseline in all groups, but sildenafil (Emb+Sild₉₀ and Emb+Sild₂₁) or placebo (Emb₉₀) did not alter the P(a-ET)CO₂. Microsphere injection significantly decreased PvO₂ from baseline in all embolized groups (20 to 49% lower at the E₃₀ time point). The PvO₂ was lower in the Emb+Sild₂₁ group in comparison to the other groups throughout the study. The Emb₉₀ and Emb+Sild₉₀ presented lower PvO₂ than the Sham₉₀ group after embolization (from S₁₅ to W₃₀), except for the S₁₅ time point in the Emb+Sild₉₀ group.

The PaO₂ was significantly lower at baseline in the Emb+Sild₂₁ group in comparison to the other groups. Induction of microembolism significantly decreased PaO₂ from baseline in all groups (32% to 56%) but hypoxemia (PaO₂ < 60 mmHg) was recorded only in the Emb+Sild₂₁ group. The PaO₂ in embolized groups with FiO₂ > 90% (Emb+Sild₉₀ and Emb₉₀) was significantly higher than the PaO₂ in Emb+Sild₂₁ group but was significantly lower than the PaO₂ in the Sham₉₀ group.

The PaO₂/FiO₂ ratio was decreased from baseline in all embolized groups by 32 to 56%. Baseline PaO₂/FiO₂ ratio was significantly lower at baseline in the Emb+Sild₂₁ group in comparison to the Sham₉₀ and Emb+Sild₉₀ groups. After embolization, all groups presented PaO₂/FiO₂ ratios that were significantly lower than in the Sham₉₀ group.

Microsphere injection significantly increased Qs/Qt from baseline in all embolized groups (from 75% to 234% at E₃₀). In the Emb+Sild₉₀ group the Qs/Qt did not differ significantly from the Sham₉₀ group but was lower than the Qs/Qt in the Emb+Sild₂₁ group at S₃₀ and W₃₀ time points. The Qs/Qt in the Emb₉₀ group did not differ from the Qs/Qt in the Emb+Sild₂₁ group after embolization but was significantly higher values recorded in the Sham₉₀ group.

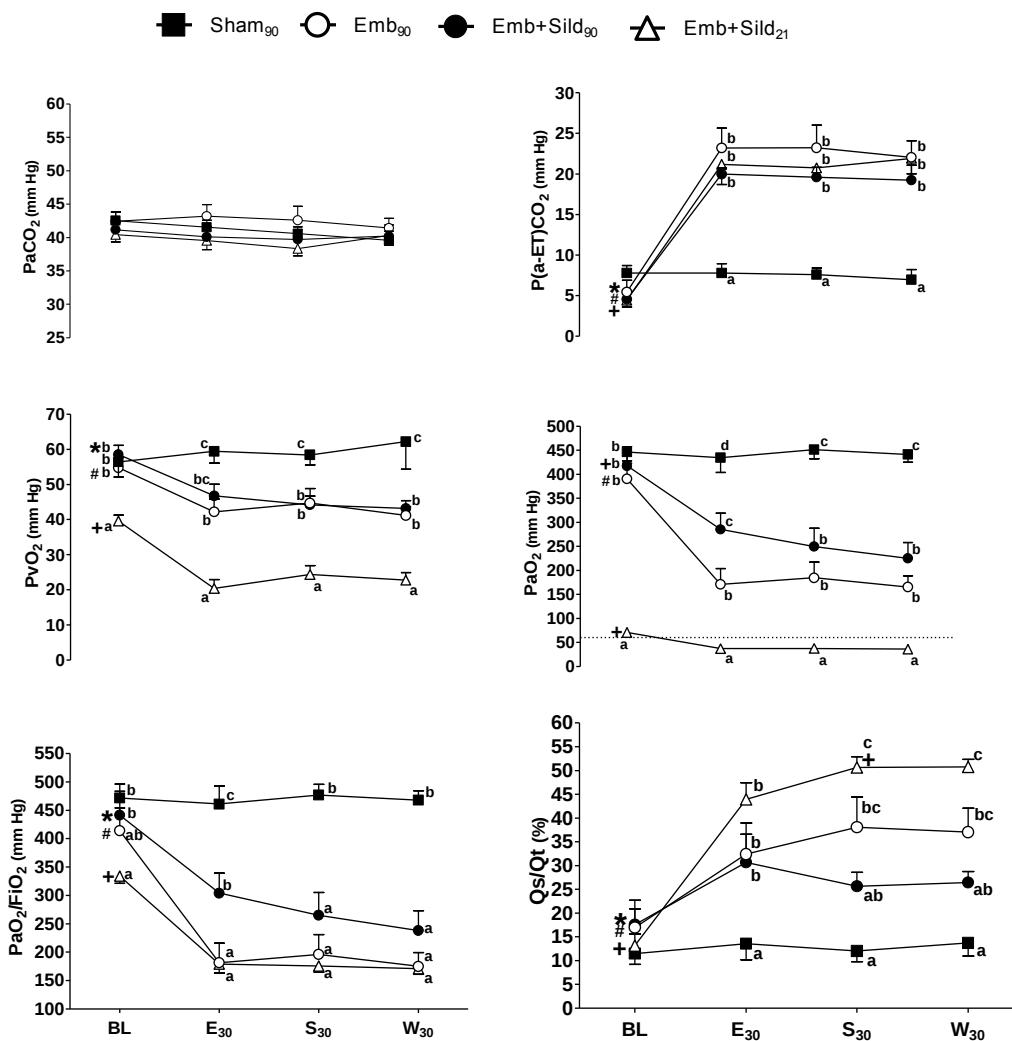


Figure 2. Mean ($\pm$ SEM) values of arterial carbon dioxide partial pressure (PaCO₂), arterial-to-end tidal dioxide carbon gradient [P(a-ET)CO₂], mixed-venous oxygen venous pressure (PvO₂), arterial oxygen partial pressure (PaO₂), PaO₂/inspired oxygen fraction (FiO₂) ratio (PaO₂/FiO₂), and venous admixture (Qs/Qt) recorded in mechanically ventilated anaesthetized sheep that did not undergo any intervention with an inspired oxygen fraction (FiO₂) > 90% (Sham₉₀ group, n = 8) or that underwent acute pulmonary embolism (APE) induced by microspheres, followed 30 min later by i.v. physiological saline infusion over 30 min (placebo) with an FiO₂ > 90% (Emb₉₀ group, n = 8), or by i.v. sildenafil (0.7 mg/kg over 30 min) while breathing an FiO₂ > 90% (Emb+Sild₉₀ group, n = 8) or FiO₂ = 21% (Emb+Sild₂₁ group, n = 8). Data were recorded at baseline, 30 min after APE or no intervention (E₃₀), 30 min after sildenafil, placebo or no intervention (S₃₀), and 30 min after the end of treatment administration (W₃₀).

a,b,c For a given time point: group means followed by different letters are significantly different (Tukey's, $P < 0.05$)

#Significant difference from E₃₀ (Emb₉₀ group). *Significant difference from E₃₀ (Emb+Sild₉₀ group).

+Significant difference from E₃₀ (Emb+Sild₂₁ group).

Discussion

Intravenous administration of sildenafil (0.7 mg/kg over 30 min) attenuated APE-induced pulmonary hypertension regardless of different inspired oxygen fractions (FiO_2) employed. However the pulmonary antihypertensive effect occurred earlier and was more consistent when sildenafil was administered with the concomitant use of pure oxygen ($\text{FiO}_2 > 90\%$). These results, together with the fact that the use of sildenafil with $\text{FiO}_2 > 90\%$ resulted in less interference with the systemic hemodynamics and resulted in some evidence of improved pulmonary function (reduction in venous admixture) in comparison to the use of this drug with room air favor its use in association enriched inspired oxygen fractions in the setting of APE.

We and others showed that sildenafil causes strong and dose-dependent pulmonary vasodilation (Ghofrani et al. 2004; Dias-Junior et al. 2005a). In a model of microsphere-induced APE in dogs breathing room air under mechanical ventilation, sildenafil reduced MPAP by 25 and 45% (Dias-Junior et al. 2005b); while in the present study in sheep breathing room air decreases MPAP and PVRI from values recorded after APE were in the order of 14% and 25%. Although one may argue that a real treatment effect of sildenafil on PVRI and MPAP could not be detected because these variables did not differ from placebo treated sheep with APE, the temporal decreases in PVRI and MPAP recorded after during and/or after sildenafil administration support the hypothesis of a real treatment effect because the increases in PVRI and MPAP recorded after embolization remained stable over time in placebo treated animals (Emb₉₀ group).

Overall, the insights gained from the present model of pulmonary microembolization could be relevant for clinical APE because postmortem autopsy studies in patients who had undergone surgery demonstrated that more than 40% of pulmonary embolism are, in fact, pulmonary microembolisms (Shurmann 1992). However, naturally occurring episodes of APE are caused by blood clots and it is well known that a significant portion of the pulmonary hypertension that immediately follows blood clot embolization is mediated by vasoconstrictive influences, which are mainly induced by platelet-derived mediators related to platelets coating the emboli (Malik 1983). In the present study, the pulmonary vascular changes recorded after APE may be caused predominantly by mechanical vascular obstruction rather than by pulmonary vasoconstriction of neurohumoral origin. Because sildenafil is expected to antagonize mainly the vasoconstriction of neuro-humoral origin and not the obstruction of the pulmonary vessels, the effects of this drug on PVRI were less than one would expect in the clinical scenario of APE.

The pulmonary anti-hypertensive effect of sildenafil was initiated earlier during the course of drug injection and was of greater magnitude when animals were breathing pure oxygen than when breathing 21% FiO_2 . Although this confirms in part the study hypothesis, the greater reductions in MPAP induced by sildenafil with FiO_2 values $> 90\%$ could not be explained by a greater pulmonary vasodilatory action. In addition to pulmonary vasodilation, sildenafil was also associated with decreased CI (PVRI and CI 18% and 17% lower than E₃₀ at the W₁₅ and S₁₅ time points, respectively) and the greater efficacy of the pulmonary anti-hypertensive effect of sildenafil with pure oxygen can be explained by both of these factors.

Based on this sheep model of APE, intravenous sildenafil requires caution when administered to hypoxemic patients or to individuals that are not receiving oxygen supplementation because it may lead to a systemic hypotensive effect ($\text{MAP} < 60$ mm Hg) due to a systemic vasodilatory action under these circumstances. In conscious healthy individuals severe hypoxemia ($\text{PaO}_2 = 40$ mm Hg) is known to cause systemic

vasodilation, but a compensatory increase in CI/HR prevents arterial pressure from changing (Kontos et al. 1967). In our study, animals were severely hypoxemic (mean PaO₂ values of 36-37 mm Hg) after embolization with 21% FiO₂ and sildenafil precipitated a significant systemic vasodilatory effect under these circumstances probably because of the associated hypoxemia. However, compensatory increases in CI could not take place because of the increase in right ventricular afterload due to embolization of pulmonary vessels and this combination factors resulted in hypotension.

Conversely, we and others previously observed that sildenafil selectively reduced pulmonary hypertension and improved arterial oxygenation without affecting systemic circulation in humans and dogs (Ghofrani et al. 2004; Dias-Junior et al. 2005b). Nonetheless, the clinical dosing regimen remains to be defined in clinical trials because of the species differences and the dose variances in response to the specific clinical scenario or pathology associated with APE.

In this present study, increased P(a-ET)CO₂ values were caused by the increases in alveolar dead space due to the obstruction of pulmonary capillaries by the microspheres (Elliott 1992). Because sildenafil is not expected to counteract the mechanical obstruction component of APE, its administration did not reduce P(a-ET)CO₂ values. In patients with pulmonary thromboembolism, administration of thrombolytic agents associated with the lysis of the thrombus may reestablish the blood flow to the obstructed lung areas and reduce the P(a-ET)CO₂ gradient (Thys et al. 2001).

In conscious individuals with submassive APE a hyperventilatory response leads to hypocapnia; while individuals with more severe forms of APE, hypercapnia may be present in spite of substantial hyperventilatory response (Goldhaber and Elliott 2003). In the present experimental setting, an increase in MVV achieved was by increasing the ventilator respiratory rate in order to maintain PaCO₂ levels within physiological limits.

This model of APE was also associated with an impairment of arterial oxygenation (decreases in PaO₂ and PaO₂/FiO₂ ratio) because of an increase in venous admixture. The V/Q distribution in individuals with pulmonary embolism evaluated by the multiple inert gas elimination technique was characterized by a shift to areas of higher V/Q ratio and to a fraction of blood flow being directed to areas of low V/Q ratio (Santolico et al, 1995). Because true shunt was generally insignificant, authors concluded that the oxygenation impairment in the studied population was mainly attributed to V/Q inequalities and low PvO₂ (Santolico et al, 1995). In the experimental setting of APE induced by microspheres in pigs, the hypoxemia observed after lung embolization was attributed to the blood flow being directed to areas of low V/Q ratios (Altemeier et al. 1998) and this phenomenon could at least in part explain the severe hypoxemia and the increase in venous admixture induced by embolization we observed in our animals breathing room air. Another likely cause of the oxygenation impairment recorded after embolization in the Emb+Sild₂₁ group was the low PvO₂ recorded in these animals. However, a shift of V/Q distribution towards areas of low V/Q ratios cannot contribute to the oxygenation impairment (decreased PaO₂/FiO₂ ratio) and increased venous admixture recorded after embolization in animals breathing pure oxygen and the main cause of this phenomenon in this setting is shunt (blood flowing through non-ventilated lung areas) (Lumb, 2005). Atelectasis will develop during anesthesia in sheep and this will lead to an increase in shunt fraction and oxygenation impairment (Hedenstierna et al, 1989). It is possible that the oxygenation impairment and the increase in venous admixture (shunt fraction) caused by APE in animals breathing pure oxygen was the result of a greater fraction of blood flow being towards

atelectatic regions. However the present study was ill instrumented to test this hypothesis.

The oxygenation impairment recorded after APE was not affected by sildenafil in our study and these results differ from other reports where a mild improvement in PaO₂ levels (9%) were reported after the use of this drug in the setting of APE (Ghofrani et al. 2004; Dias-Junior et al. 2005b). The mechanism of the improvement in arterial oxygenation associated with sildenafil has not been clarified but it might involve a redistribution of blood flow towards from areas with low V/Q ratios towards areas with high V/Q ratios.

The venous admixture in animals breathing pure oxygen was lower in comparison to animals breathing room air during and after sildenafil administration. This effect might be explained by the fact that in animals breathing room air the degree of venous admixture involves the contribution of areas of low V/Q and of shunt (V/Q ratio = zero) to arterial oxygenation; while in animals breathing pure oxygen, venous admixture reflects only shunted flow. Another factor that contributed to the higher venous admixture recorded in the room air group was the low PvO₂ (Bishop and Cheney, 1983). Although the use of pure oxygen had a positive impact on pulmonary function by decreasing venous admixture with the concomitant use of sildenafil, it did not minimize the oxygenation impairment induced by APE.

The pulmonary embolization induced by microspheres does not mimic the clinical conditions found in naturally occurring APE and this is a main limitation of this study (Clark et al. 2011). Induction of APE was performed with the use of either 21% or > 90% FiO₂ values and these conditions do not approach the clinical scenario where individuals are breathing room air when affected by an episode of APE and then receive oxygen supplementation once APE is diagnosed or suspected. The effects of oxygen supplementation on the pulmonary anti-hypertensive actions of sildenafil could have been better defined if this drug had been co-administered with different FiO₂ values in animals with APE that were previously breathing room air. Finally, because sheep are prone to develop oxygenation impairment during anesthesia due to the occurrence of atelectasis, the alveolar collapse is an additional confounding factor that could limit the extrapolation of the respiratory data to other species.

Conclusion

We found that intravenous sildenafil can attenuate APE-induced pulmonary hypertension regardless of different inspired oxygen fractions employed. However, the pulmonary anti-hypertensive effect took place earlier during the course of sildenafil infusion and was more consistent with the concomitant use of pure oxygen. The use of sildenafil in hypoxemic individuals or in individuals breathing room air that are presented with APE should be carefully considered because of the potential for this drug to cause systemic vasodilation and hypotension in this setting.

Conflict of Interest statement:

We wish to confirm that there are no known conflicts of interest associated with this publication and there has been no significant financial support for this work that could have influenced its outcome. The manuscript has been read and approved by all named authors.

Acknowledgments

The authors thank Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) and “Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)”.

References

- Altmeier W, Robertson T, McKinney S, Glenny R. Pulmonary embolization causes hypoxemia by redistributing regional blood flow without changing ventilation. *J Appl. Physiol* 1998 85:2337-2343
- Atz AM, Wessel DL. Sildenafil ameliorates effects of inhaled nitric oxide withdrawal. *Anesthesiology*. 1999;91(1):307–10.
- Bateman NT, Leach RM. Acute oxygen therapy Recognising inadequate tissue oxygenation. *British Medical Journal*. 1998;317(7161):798–801.
- Bishop M J, Cheney F W. Effects of pulmonary blood flow and mixed venous O₂ tension on gas exchange in dogs. *Anesthesiology*. 1983;58:130-135
- Burrowes KS, Clark A R, Wilsher ML, Milne DG, Tawhai MH. Hypoxic pulmonary vasoconstriction as a contributor to response in acute pulmonary embolism. *Annals Biomedical Engineering*. 2014;42(8):1631–43.
- Clark A, Burrowes K, Tawhai M. The impact of micro-embolism size on haemodynamic changes in the pulmonary micro-circulation. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2011;175:365–374
- Dias-Junior CA, Souza-Costa DC, Zerbini T, da Rocha JBT, Gerlach RF, Tanus-Santos JE. The effect of sildenafil on pulmonary embolism-induced oxidative stress and pulmonary hypertension. *Anesthesia and Analgesia*. 2005 a;101(1):115–20.
- Dias-Junior CA, Vieira TF, Moreno H, Evora PR, Tanus-Santos JE. Sildenafil selectively inhibits acute pulmonary embolism-induced pulmonary hypertension. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2005 b;18(3):181–6.
- Dias-Junior CA, Tanus-Santos JE. Hemodynamic effects of sildenafil interaction with a nitric oxide donor compound in a dog model of acute pulmonary embolism. *Life Sciences*. 2006;79(5):469–74.
- Elliott GC. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest*. 1992;101(4):163S–171S.
- Ghofrani H a, Voswinckel R, Reichenberger F, Olschewski H, Haredza P, Karadaş B, et al. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(7):1488–96.

- Goldhader S, Elliott GC. Acute pulmonary embolism: Part I: Epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation*. 2003;108:2726-2729
- Hedenstierna G, Lundquist H, Lundh B, Tokics L, Strandberg A, Brismar B, Frostell C. Pulmonary densities during anaesthesia. An experimental study on lung morphology and gas exchange. *Eur Respir J*. 1989;2(6):528-35.
- Kontos H, Levasseur J, Richardson D, Mauck P, Patterson P. Comparative circulatory responses to systemic hypoxia in man and in unanesthetized dog. *J Appl. Physiol* 1967 23(3):381-386
- Lumb AB. Nunn's Applied Respiratory Physiology. 6th ed. Distribution of pulmonary ventilation and perfusion. Philadelphia: Elsevier/ Butterworth Heinemann: 2005. p. 110-133.
- Malik AB. Pulmonary microembolism. *Physiol Rev*. 1983;63(3):1114-207.
- Neto-Neves EM, Dias-Junior C a, Uzuelli J a, Pereira RP, Spiller F, Czaikoski PG, et al. Sildenafil improves the beneficial hemodynamic effects exerted by atorvastatin during acute pulmonary thromboembolism. *European Journal Pharmacology*. Elsevier B.V.; 2011;670(2-3):554–60.
- Santolicandro A, Prediletto R, Fornai E, Formichi B, Begliomini E, Giannella-Neto A, et al. Mechanisms of hypoxemia and hypocapnia in pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(1):336–47.
- Schurmann M, Stiegler H, Riel KA, Schildberg FW. Lung embolisms in a surgical patient sample: a retrospective study over 9 years. *Chirurg*. 1992; 63:811-16.
- Stratmann G, Gregory and G a. Neurogenic and Humoral Vasoconstriction in Acute Pulmonary Thromboembolism. *Anesthesia & Analgesia*. 2003;97(2):341–54.
- Thys F, Elamly A, Marion E, Roeseler J, Janssens P, Abdulwahed E, Meert P, Verschuren F, Reynaert M. PaCO₂/ETCO₂ gradient: early indicator of thrombolysis efficacy in a massive pulmonary embolism. *Resuscitation*. 2001;49:105–108
- Wood KE. Major pulmonary embolism. *Critical care clinics*. Elsevier Inc.; 2011;27(4):885–906, vi–vii.
- Zacà V, Padeletti M, Pagliaro A, Furiozzi F, Mondillo S, Favilli R. Acute and long-term efficacy and safety of sildenafil for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in a heart transplant recipient. *Pharmacology*. 2011;87(1-2):24–7.



TABLE OF CONTENTS

ISSN: 0024-3205

• Description	p.1
• Audience	p.1
• Impact Factor	p.1
• Abstracting and Indexing	p.2
• Editorial Board	p.2
• Guide for Authors	p.4

DESCRIPTION

Life Sciences is an international journal publishing articles that emphasize the **molecular, cellular, and functional basis of therapy**. The journal emphasizes the understanding of mechanism that is relevant to all aspects of human disease and translation to patients. All articles are rigorously reviewed.

The Journal favors publication of full-length papers where modern scientific technologies are used to explain **molecular, cellular and physiological mechanisms**. Articles that merely report observations are rarely accepted. Recommendations from the Declaration of Helsinki or NIH guidelines for care and use of laboratory animals must be adhered to. Articles should be written at a level accessible to readers who are non-specialists in the topic of the article themselves, but who are interested in the research. The Journal welcomes reviews on topics of wide interest to investigators in the **life sciences**. We particularly encourage submission of brief, focused reviews containing high-quality artwork and require the use of mechanistic summary diagrams.

Manuscripts should present novel preclinical findings addressing questions of **biological significance to human disease**. Studies that fail to do so may be rejected without review. Quantitative conclusions must be based on truly quantitative methods. *Life Sciences* does not publish work on the actions of biological extracts of unknown chemical composition. Compounds studied must be of known chemical structure and concentration. The study must be reproducible; materials used must be available to other researchers so they can repeat the experiment. Clinical studies may be considered if they expand understanding of mechanism, but the journal does not encourage clinical trial reports.

Four common reasons for rejection include: out of scope (the manuscript does not conform to the goal of identification of mechanisms related to therapy for human disease); too preliminary (manuscript is based on a limited amount of experimental data diminishing significance); lack of novelty (manuscript is well done but does not address a significant question); unidentified structure (actions of biological extracts of unknown chemical composition).

AUDIENCE

Pharmacologists, microbiologists, toxicologists, neurobiologists, immunologists.

IMPACT FACTOR

2012: 2.555 © Thomson Reuters Journal Citation Reports 2013

ABSTRACTING AND INDEXING

BIOSIS
 Biological and Agricultural Index
 Elsevier BIOBASE
 Current Contents
 MEDLINE®
 EMBASE
 Energy Data Base
 Energy Research Abstracts
 Nutrition Abstracts
 Ophthalmic Literature
 PASCAL/CNRS
 PsycINFO Psychological Abstracts
 PsycLIT CD-ROM
 Reference Update
 Scopus
 EMBiology

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief:

L.E. Wold, 603 Dorothy M. Davis Heart and Lung Research Institute, The Ohio State University, 473 12th Avenue, Columbus, Columbus, OH 43210, Ohio, USA

Executive Editors:

F. Sheikh, School of Medicine, Dept. of Medicine BSB 5042, University of California at San Diego (UCSD), 9500 Gilman Drive, Mail code: 0613C, La Jolla, 92093, California, USA

A. Zanesco, Dept. of Physical Education, Inst. of Biosciences, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Rio Claro (SP), Brazil

C. K. Combs, School of Medicine and Health Sciences, University of North Dakota, 504 Hamline Street Neuroscience Building, Grand Forks, ND 58203, North Dakota, USA

Managing Editor:

C. Kisthardt, Tucson, Arizona, USA

Reviews Editor:

M. Velten, Rheinische Friedrich-Wilhelms-University, Bonn, Germany

Associate Editors:

B.J. Biesiadecki, Columbus, Ohio, USA

D.J. Canney, Philadelphia, Pennsylvania, USA

J. Chichorro, Curitiba - PR, Brazil

K. De Angelis, San Paulo, Brazil

C. de Moraes, Ribeirão Preto, SP, Brazil

T.K. Eisenstein, Philadelphia, Pennsylvania, USA

M. Falvo, East Orange, New Jersey, USA

C.M. Flores, Titusville, New Jersey, USA

F. Gao, Xi'an, China

J.D. Gardner, New Orleans, Louisiana, USA

O. Gualillo, Santiago de Compostela, Spain

D. Heymann, Nantes cedex 3, France

A.N.T. Kong, Piscataway, New Jersey, USA

J. Li, Buffalo, New York, USA

Y. Liu, Columbus, Ohio, USA

S. Marsh, Spokane, Washington, USA

P. Moos, Salt Lake City, Utah, USA

H. Mukhtar, Madison, Wisconsin, USA

G.G. Nomikos, Deerfield, IL, USA

S. Rawls, Philadelphia, Pennsylvania, USA

C. Samuel, Melbourne Parkville, Victoria, Australia

D.J. Sellers, Robina, Queensland, Australia

K. Singh, Johnson City, Tennessee, USA

Q. Sun, Columbus, Ohio, USA

L. A. Szalacha, Columbus, Ohio, USA
S.J. Ward, Philadelphia, Pennsylvania, USA
C.L. Willis, Biddeford, Maine, USA
J. Yu, Hong Kong, China
Y.-C. Zhu, Shanghai, China

Editorial Advisory Board:

T. Abbruscato, Amarillo, Texas, USA
N. Ahmad, Madison, Wisconsin, USA
E. Antunes, Campinas (SP), Brazil
J.C. Chatham, Birmingham, Alabama, USA
A.J. Davidoff, Biddeford, Maine, USA
E.A. Decker, Amherst, Massachusetts, USA
F.J. Ehlert, Irvine, California, USA
S.J. Enna, Kansas City, Kansas, USA
G. Ertl, Würzburg, Germany
A. Gugliucci, Mare Island, Vallejo, California, USA
K. Gulya, Szeged, Hungary
T. Haga, Toshima-Ku, Japan
J. Heller Brown, La Jolla, California, USA
D.G. Johnson, Tucson, Arizona, USA
R.A. Kloner, Los Angeles, California, USA
B. Levant, Kansas City, Kansas, USA
R. Liao, Boston, Massachusetts, USA
U. Mende, Providence, Rhode Island, USA
T.W. Moody, Bethesda, Maryland, USA
T.R. Nurkiewicz, Morgantown, West Virginia, USA
K. Ohashi, Oita, Japan
G. Pei, Shanghai, China
R. Quirion, Montreal, Quebec, Canada
R. Quock, Pullman, Washington, USA
V. Ralevic, Nottingham, England, UK
F.H. Sarkar, Detroit, Michigan, USA
A.V. Schally, Miami, Florida, USA
D. Stamer, Durham, North Carolina, USA
Y.-J. Surh, Seoul, South Korea
T. Suzuki, Shinagawa-Ku, Japan
G. Tsujimoto, Kyoto, Japan
H. Ueda, Nagasaki, Japan
D.P. Westfall, Reno, Nevada, USA
S. Yamada, Shizuoka-Shi, Japan
Y. Yoneda, Kanazawa, Japan

Editor Emeritus:

Frank Porreca

GUIDE FOR AUTHORS

Your Paper Your Way

ypyw-gfa-banner.gifyourpaperyourway

INTRODUCTION

Life Sciences is an international journal publishing articles that emphasize the molecular, cellular, and functional basis of therapy. All articles are rigorously reviewed. The Journal favors publication of full-length papers where modern scientific technologies are used to explain molecular, cellular and physiological mechanisms. Articles that merely report observations are rarely accepted. Articles should be written at a level accessible to readers who are non-specialists in the topic of the article themselves, but who are interested in the research.

The Journal welcomes reviews on topics of wide interest to investigators in the life sciences. We particularly encourage submission of focused reviews containing high-quality artwork and mechanistic diagrams.

IMPORTANT INFORMATION

- Submission of a paper will be held to imply that the manuscript contains original unpublished work and is not being submitted for publication elsewhere.
- Manuscripts should present novel findings addressing significant biological questions. Studies that fail to do so may be rejected without review.
- Quantitative conclusions must be based on truly quantitative methods.
- *Life Sciences* does not publish work on the actions of biological extracts of unknown chemical composition. Compounds studied must be of known chemical structure and concentration.
- The study must be reproducible; materials used must be available to other researchers so they can repeat the experiment.

For more details on how to write a world class paper, please visit our [Pharmacology Author Resources](#) page.

Please include word count and figure/table count on the cover page of your manuscript.

Authors are encouraged to submit video material or animation sequences to support and enhance your scientific research. For more information please see the paragraph on video data below.

Types of article

- Original research articles
- Reviews

BEFORE YOU BEGIN

Ethics in publishing

For information on Ethics in publishing and Ethical guidelines for journal publication see <http://www.elsevier.com/publishingethics> and <http://www.elsevier.com/journal-authors/ethics>.

Human and animal rights

If the work involves the use of animal or human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>; EU Directive 2010/63/EU for animal experiments http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/legislation_en.htm; Uniform Requirements for manuscripts submitted to Biomedical journals <http://www.icmje.org>. Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

Conflict of Interest Policy

The Journal requires full disclosure of all potential conflicts of interest. At the end of the manuscript text, under a subheading "Conflict of Interest statement", all authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organisations that could inappropriately influence (bias) their work. If there are no conflicts of interest, the authors should state: "The authors declare that there are no conflicts of interest." See also <http://www.elsevier.com/conflictsofinterest>. A signed [Conflict of Interests Policy Form](#) is required upon submission. The corresponding author is responsible for completing the form, and signing it on behalf of all authors.

Disponível no site

<http://www.elsevier.com/journals/life-sciences/0024-3205/guide-for-authors>

APÊNDICES

Apêndice 1. Valores individuais da pressão média da artéria pulmonar (PMAP) (mmHg) para cada momento. Os grupos Controle₉₀, Emb₉₀, Emb+Sild₉₀ foram ventilados com fração inspirada de oxigênio (FiO₂) > 90% e no grupo Emb+Sild₂₁ com FiO₂ = 21%. Nos grupos com as iniciais “Emb”, induziu-se embolia pulmonar aguda (EPA), enquanto que nos grupos com as iniciais “Sild” efetuou-se o tratamento da EPA com sildenafil.

PMAP GRUPO Controle ₉₀							
	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	11	10	11	12	11	12	9
Animal 2	13	13	12	10	8	8	7
Animal 3	11	12	14	13	14	12	13
Animal 4	5	5	5	5	5	5	5
Animal 5	6	6	6	8	7	8	8
Animal 6	15	15	16	16	15	14	13
Animal 7	10	11	11	12	12	12	12
Animal 8	6	7	6	8	8	6	6

PMAP GRUPO Emb ₉₀							
	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	13	21	22	20	19	20	21
Animal 2	11	24	25	25	27	30	28
Animal 3	10	21	21	22	21	21	19
Animal 4	8	20	19	18	18	17	16
Animal 5	8	19	18	24	18	17	18
Animal 6	14	29	30	30	29	29	27
Animal 7	10	20	20	22	23	23	23
Animal 8	7	14	16	17	17	16	16

PMAP GRUPO Emb+Sild ₉₀							
	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	14	24	28	20	21	21	19
Animal 2	11	25	25	16	17	16	16
Animal 3	9	25	25	23	23	22	22
Animal 4	9	20	19	18	17	18	18
Animal 5	10	31	31	24	24	23	24
Animal 6	11	20	20	16	17	17	16
Animal 7	9	24	23	18	18	20	18
Animal 8	7	19	19	17	14	13	13

PMAP GRUPO Emb+Sild ₂₁							
	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	10	22	23	20	21	20	20
Animal 2	15	26	26	26	27	25	25
Animal 3	9	24	27	22	22	21	21
Animal 4	12	30	28	25	26	26	27
Animal 5	11	42	34	31	30	23	22
Animal 6	10	24	22	21	22	22	22
Animal 7	13	28	30	26	26	28	27
Animal 8	9	23	24	18	19	19	19

Apêndice 2. Valores individuais da pressão arterial média (PAM) (mmHg) para cada momento. Os grupos Controle₉₀, Emb₉₀, Emb+Sild₉₀ foram ventilados com fração inspirada de oxigênio (FiO₂) > 90% e no grupo Emb+Sild₂₁ com FiO₂ = 21%. Nos grupos com as iniciais “Emb”, induziu-se embolia pulmonar aguda (EPA), enquanto que nos grupos com as iniciais “Sild” efetuou-se o tratamento da EPA com sildenafil.

PAM GRUPO Controle ₉₀							
	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	87	89	83	120	92	84	89
Animal 2	93	89	87	75	62	59	60
Animal 3	86	92	81	85	83	80	75
Animal 4	84	78	73	70	76	66	65
Animal 5	92	92	93	93	94	96	94
Animal 6	93	95	98	96	95	93	98
Animal 7	98	99	104	106	109	106	110
Animal 8	91	95	90	91	83	87	79

PAM GRUPO Emb ₉₀							
	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	102	100	102	101	102	97	96
Animal 2	82	90	89	85	88	90	87
Animal 3	81	98	98	103	105	105	105
Animal 4	108	97	103	106	105	103	100
Animal 5	91	90	90	89	94	85	84
Animal 6	104	102	102	95	92	87	82
Animal 7	91	69	55	55	58	56	59
Animal 8	91	76	72	75	77	68	65

PAM GRUPO Emb+Sild ₉₀							
	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	96	95	102	73	76	83	79
Animal 2	93	99	103	101	101	100	96
Animal 3	96	87	88	67	71	67	64
Animal 4	74	48	45	40	38	35	35
Animal 5	108	97	94	88	88	91	96
Animal 6	84	83	81	69	71	70	68
Animal 7	102	100	100	71	64	66	69
Animal 8	107	105	111	98	103	103	97

PAM GRUPO Emb+Sild ₂₁							
	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	68	60	64	53	56	53	56
Animal 2	104	51	52	54	52	52	48
Animal 3	69	65	68	59	62	56	56
Animal 4	88	83	80	62	62	59	66
Animal 5	99	101	81	60	65	34	31
Animal 6	84	75	81	61	59	56	55
Animal 7	107	78	79	58	63	64	62
Animal 8	96	79	84	55	54	54	54

Apêndice 3. Valores individuais do índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) (dinas/seg/cm⁻⁵/m²) para cada momento. Os grupos Controle₉₀, Emb₉₀, Emb+Sild₉₀ foram ventilados com fração inspirada de oxigênio (FiO₂) > 90% e no grupo Emb+Sild₂₁ com FiO₂ = 21%. Nos grupos com as iniciais “Emb”, induziu-se embolia pulmonar aguda (EPA), enquanto que nos grupos com as iniciais “Sild” efetuou-se o tratamento da EPA com sildenafil.

IRVP GRUPO Controle ₉₀							
	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	284	182	185	128	170	166	187
Animal 2	236	278	310	289	248	248	171
Animal 3	264	236	249	267	273	241	235
Animal 4	175	159	153	170	215	167	210
Animal 5	107	59	60	69	74	49	79
Animal 6	262	237	258	251	255	213	233
Animal 7	149	163	217	153	238	190	127
Animal 8	137	158	114	142	131	125	109

IRVP GRUPO Emb ₉₀							
	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	153	416	411	411	361	373	385
Animal 2	132	720	725	778	885	856	749
Animal 3	179	605	564	528	591	508	670
Animal 4	104	344	284	248	265	247	247
Animal 5	134	324	291	406	297	284	340
Animal 6	405	983	1087	1049	945	817	900
Animal 7	247	805	343	523	646	695	686
Animal 8	111	358	414	389	395	404	355

IRVP GRUPO Emb+Sild ₉₀							
	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	403	889	827	825	874	687	719
Animal 2	264	503	456	417	445	374	362
Animal 3	82	685	663	624	542	451	555
Animal 4	291	1084	863	674	553	625	540
Animal 5	175	896	774	692	639	662	691
Animal 6	184	489	485	457	460	511	486
Animal 7	170	582	632	588	487	523	508
Animal 8	101	336	313	344	257	254	258

IRVP GRUPO Emb+Sild ₂₁							
	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	157	573	526	482	477	484	446
Animal 2	353	975	868	594	577	598	695
Animal 3	228	670	735	427	387	414	412
Animal 4	218	849	768	692	658	677	595
Animal 5	229	927	790	653	604	731	820
Animal 6	154	508	449	365	345	366	323
Animal 7	206	538	561	506	425	451	466
Animal 8	91	508	507	411	421	404	422

Apêndice 4. Valores individuais do índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) (dinas/seg/cm⁻⁵/m²) para cada momento. Os grupos Controle₉₀, Emb₉₀, Emb+Sild₉₀ foram ventilados com fração inspirada de oxigênio (FiO₂) > 90% e no grupo Emb+Sild₂₁ com FiO₂ = 21%. Nos grupos com as iniciais “Emb”, induziu-se embolia pulmonar aguda (EPA), enquanto que nos grupos com as iniciais “Sild” efetuou-se o tratamento da EPA com sildenafil.

IRVS GRUPO Controle ₉₀							
	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	2410	1661	1447	1842	1623	1643	1962
Animal 2	1999	2015	2167	2171	2229	2088	2052
Animal 3	2777	2627	1918	2435	2129	2611	2056
Animal 4	2933	2515	2262	2407	2761	2240	2308
Animal 5	1924	1347	1102	1054	1146	1160	1474
Animal 6	2194	2208	2251	1967	2152	2424	3164
Animal 7	1831	2014	2253	2002	2570	2491	1960
Animal 8	3082	3756	3373	3189	2648	3553	2833

IRVS GRUPO Emb ₉₀							
	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	2469	2976	3548	3479	3428	3021	2820
Animal 2	1495	3257	3082	3153	3061	2911	2793
Animal 3	2321	3670	3084	3041	3476	3175	4785
Animal 4	2232	1942	1911	1863	1819	1783	1844
Animal 5	1506	1565	1557	1571	1658	1527	1700
Animal 6	3115	3736	3866	3590	3212	2725	3069
Animal 7	3616	3680	2859	2565	2536	2431	2378
Animal 8	3183	2866	2777	2473	2587	2315	2131

IRVS GRUPO Emb+Sild ₉₀							
	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	2764	3675	3182	3083	3235	2784	3036
Animal 2	2205	2120	2002	2780	2755	2445	2269
Animal 3	1908	2878	2787	2068	2018	1775	1818
Animal 4	2690	3180	2526	1734	1447	1385	1156
Animal 5	2697	3241	2710	3169	2895	3274	3421
Animal 6	1635	2446	2335	2512	2368	2595	2593
Animal 7	2454	3002	3260	2938	2190	2392	2619
Animal 8	1533	1765	1752	1872	1763	2011	2085

IRVS GRUPO Emb+Sild ₂₁							
	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	1516	1478	1716	1445	1582	1541	1575
Animal 2	3274	1907	1735	1532	1397	1338	1391
Animal 3	2430	1856	1882	1356	1298	1409	1399
Animal 4	1914	2546	2364	1776	1688	1678	1586
Animal 5	2065	2248	1902	1306	1388	1010	1148
Animal 6	1442	1710	1796	1153	952	958	872
Animal 7	2400	1990	1753	1367	1234	1288	1242
Animal 8	1753	1862	1889	1304	1216	1235	1218

Apêndice 5. Valores individuais da média de três a cinco mensurações do débito cardíaco (DC) (lts/min) para cada momento. Os grupos Controle₉₀, Emb₉₀, Emb+Sild₉₀ foram ventilados com fração inspirada de oxigênio (FiO₂) > 90% e no grupo Emb+Sild₂₁ com FiO₂ = 21%. Nos grupos com as iniciais “Emb”, induziu-se embolia pulmonar aguda (EPA), enquanto que nos grupos com as iniciais “Sild” efetuou-se o tratamento da EPA com sildenafil.

DC GRUPO Controle ₉₀							
	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	1,49	2,09	2,28	2,64	2,24	2,04	1,81
Animal 2	3,46	3,21	2,88	2,57	2,10	2,10	2,17
Animal 3	2,01	2,25	2,66	2,23	2,43	1,93	2,26
Animal 4	2,04	2,23	2,33	2,10	1,98	2,13	2,03
Animal 5	3,14	4,53	5,60	5,86	5,45	5,50	4,23
Animal 6	2,81	2,83	2,86	3,21	2,90	2,52	2,02
Animal 7	3,68	3,38	3,17	3,60	2,89	2,90	3,79
Animal 8	2,24	1,94	2,02	2,17	2,35	1,84	2,11

DC GRUPO Emb ₉₀							
	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	3,08	2,45	2,10	2,09	2,17	2,31	2,44
Animal 2	3,46	1,73	1,81	1,68	1,78	1,91	1,92
Animal 3	2,82	2,08	2,53	2,70	2,41	2,64	1,75
Animal 4	3,60	3,71	3,97	4,23	4,25	4,25	3,95
Animal 5	3,92	3,64	3,83	3,71	3,76	3,69	3,28
Animal 6	2,69	2,13	2,08	2,08	2,22	2,46	2,05
Animal 7	1,85	1,32	1,33	1,45	1,53	1,53	1,66
Animal 8	1,90	1,77	1,70	1,99	1,96	1,91	1,98

DC GRUPO Emb+Sild ₉₀							
	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	2,14	1,52	1,93	1,42	1,41	1,79	1,54
Animal 2	2,47	2,71	2,98	2,13	2,13	2,37	2,45
Animal 3	3,66	2,19	2,26	2,29	2,49	2,67	2,44
Animal 4	1,80	0,91	1,06	1,36	1,54	1,47	1,70
Animal 5	2,94	2,13	2,47	2,02	2,18	2,00	2,02
Animal 6	3,64	2,43	2,45	1,95	2,10	1,89	1,83
Animal 7	3,19	2,53	2,33	1,85	2,23	2,07	1,98
Animal 8	4,59	3,95	4,24	3,47	3,88	3,40	3,09

DC GRUPO Emb+Sild ₂₁							
	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	2,92	2,53	2,76	2,70	2,56	2,53	2,57
Animal 2	2,28	1,73	1,94	2,34	2,41	2,57	2,21
Animal 3	2,04	2,55	2,63	3,08	3,40	2,80	2,82
Animal 4	3,62	2,50	2,56	2,62	2,75	2,67	3,18
Animal 5	3,66	3,30	3,09	3,28	3,41	2,19	1,86
Animal 6	4,39	3,26	3,36	3,92	4,59	4,32	4,67
Animal 7	3,29	2,80	3,22	2,97	3,54	3,50	3,39
Animal 8	4,08	3,08	3,24	3,09	3,19	3,14	3,18

Apêndice 6. Valores individuais da área da superfície corporal (ASC) calculada em ovinos do grupo Controle₉₀, Emb₉₀, Emb+Sild₉₀ e Emb+Sild₂₁.

ASC							
Controle ₉₀		Emb ₉₀		Emb+Sild ₉₀		Emb+Sild ₂₁	
ANIMAL	ASC	ANIMAL	ASC	ANIMAL	ASC	ANIMAL	ASC
1	0,53	1	0,98	1	0,77	1	0,96
2	0,93	2	0,82	2	0,74	2	0,92
3	0,83	3	1,05	3	0,94	3	0,97
4	0,89	4	0,94	4	0,82	4	0,98
5	0,84	5	0,82	5	0,92	5	0,96
6	0,84	6	1,05	6	0,93	6	0,94
7	0,86	7	0,95	7	0,97	7	0,94
8	0,96	8	0,88	8	0,83	8	0,93

Apêndice 7. Valores individuais da pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) (mmHg) para cada momento. Os grupos Controle₉₀, Emb₉₀, Emb+Sild₉₀ foram ventilados com fração inspirada de oxigênio (FiO₂) > 90% e no grupo Emb+Sild₂₁ com FiO₂ = 21%. Nos grupos com as iniciais “Emb”, induziu-se embolia pulmonar aguda (EPA), enquanto que nos grupos com as iniciais “Sild” efetuou-se o tratamento da EPA com sildenafil.

POAP GRUPO Controle ₉₀							
	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	1	1	1	4	2	4	1
Animal 2	2	1	0	0	1	1	2
Animal 3	3	4	4	4	4	5	5
Animal 4	0	0	0	0	-1	0	-1
Animal 5	1	2	1	2	1	4	3
Animal 6	4	5	5	4	4	6	6
Animal 7	2	3	1	4	2	4	5
Animal 8	2	3	3	4	4	3	3

POAP GRUPO Emb ₉₀							
	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	7	8	11	9	9	9	9
Animal 2	4	5	5	5	3	5	6
Animal 3	4	6	4	5	4	5	5
Animal 4	3	3	4	4	3	3	3
Animal 5	0	1	1	1	1	1	1
Animal 6	1	4	3	4	4	5	5
Animal 7	4	6	14	12	10	9	8
Animal 8	4	5	6	6	6	5	6

POAP GRUPO Emb+Sild ₉₀							
	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	0	2	2	1	1	1	1
Animal 2	0	2	2	1	1	1	1
Animal 3	5	5	5	4	5	6	4
Animal 4	1	5	5	4	4	4	4
Animal 5	3	5	5	5	5	5	5
Animal 6	2	4	4	4	4	4	4
Animal 7	2	5	4	4	4	6	5
Animal 8	0	-1	-1	-1	-1	0	1

POAP GRUPO Emb+Sild ₂₁							
	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	4	3	4	3	5	4	5
Animal 2	4	3	3	7	8	4	4
Animal 3	3	2	2	5	5	6	6
Animal 4	2	3	3	2	3	3	3
Animal 5	0	2	2	3	3	2	2
Animal 6	1	2	2	2	1	1	2
Animal 7	4	8	6	6	6	7	6
Animal 8	4	2	2	1	1	2	1

Apêndice 8. Valores individuais da pressão venosa central (PVC) (mmHg) para cada momento. Os grupos Controle₉₀, Emb₉₀, Emb+Sild₉₀ foram ventilados com fração inspirada de oxigênio (FiO₂) > 90% e no grupo Emb+Sild₂₁ com FiO₂ = 21%. Nos grupos com as iniciais “Emb”, induziu-se embolia pulmonar aguda (EPA), enquanto que nos grupos com as iniciais “Sild” efetuou-se o tratamento da EPA com sildenafil.

PVC GRUPO Controle ₉₀							
	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	2	7	5	5	6	5	5
Animal 2	0	2	3	0	-1	0	0
Animal 3	2	3	4	3	5	4	5
Animal 4	0	-1	-1	-1	-1	-1	-1
Animal 5	2	1	1	1	1	1	1
Animal 6	1	2	2	2	2	2	3
Animal 7	0	0	0	1	1	1	2
Animal 8	1	0	1	1	2	2	1

PVC GRUPO Emb ₉₀							
	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	5	7	7	8	7	8	8
Animal 2	3	4	4	4	5	5	5
Animal 3	3	7	5	5	5	5	5
Animal 4	1	1	2	1	2	2	3
Animal 5	1	3	-1	0	-1	-1	-1
Animal 6	4	7	6	6	7	7	7
Animal 7	3	5	5	6	7	7	7
Animal 8	5	4	5	5	5	5	5

PVC GRUPO Emb+Sild ₉₀							
	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	0	4	2	2	2	2	3
Animal 2	1	2	2	1	2	2	2
Animal 3	3	3	4	4	4	4	5
Animal 4	0	4	4	4	4	4	5
Animal 5	0	3	3	1	2	2	2
Animal 6	4	3	4	3	4	4	4
Animal 7	1	2	2	1	1	2	2
Animal 8	1	0	-1	0	0	0	0

PVC GRUPO Emb+Sild ₂₁							
	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	10	11	2	2	3	2	3
Animal 2	2	6	6	5	6	5	6
Animal 3	5	4	4	5	5	5	5
Animal 4	0	2	3	3	3	2	2
Animal 5	0	4	4	4	3	5	3
Animal 6	0	1	1	1	1	1	1
Animal 7	2	4	4	4	5	4	6
Animal 8	0	2	2	1	2	2	2

Apêndice 9. Valores individuais da frequência cardíaca (FC) (bpm) para cada momento. Os grupos Controle₉₀, Emb₉₀, Emb+Sild₉₀ foram ventilados com fração inspirada de oxigênio (FiO₂) > 90% e no grupo Emb+Sild₂₁ com FiO₂ = 21%. Nos grupos com as iniciais “Emb”, induziu-se embolia pulmonar aguda (EPA), enquanto que nos grupos com as iniciais “Sild” efetuou-se o tratamento da EPA com sildenafil.

FC GRUPO Controle ₉₀							
	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	120	122	122	121	117	115	109
Animal 2	94	95	95	85	76	75	75
Animal 3	90	89	88	84	83	78	75
Animal 4	102	87	88	86	93	86	87
Animal 5	101	103	111	115	128	124	125
Animal 6	100	95	97	100	94	88	79
Animal 7	103	103	100	99	99	95	95
Animal 8	99	93	93	92	88	85	84

FC GRUPO Emb ₉₀							
	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	85	87	89	83	82	81	80
Animal 2	112	103	101	101	103	101	100
Animal 3	76	83	88	91	89	85	76
Animal 4	103	105	117	117	117	119	113
Animal 5	110	120	117	116	122	115	115
Animal 6	126	130	136	120	113	111	105
Animal 7	82	65	62	63	62	65	67
Animal 8	105	85	80	78	81	75	75

FC GRUPO Emb+Sild ₉₀							
	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	101	99	109	88	86	98	85
Animal 2	103	113	115	101	103	101	100
Animal 3	77	77	75	71	73	73	74
Animal 4	103	99	95	97	100	101	100
Animal 5	89	89	90	83	82	82	80
Animal 6	116	111	103	95	93	92	90
Animal 7	111	95	97	83	75	74	79
Animal 8	125	127	125	109	105	103	95

FC GRUPO Emb+Sild ₂₁							
	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	77	86	90	88	86	85	84
Animal 2	100	107	105	101	98	96	94
Animal 3	71	86	90	88	89	90	89
Animal 4	100	103	98	92	93	98	100
Animal 5	96	115	127	126	129	127	119
Animal 6	101	101	98	100	103	105	109
Animal 7	104	117	130	121	117	126	122
Animal 8	93	88	95	88	86	84	84

Apêndice 10. Valores individuais da pressão arterial de oxigênio (PaO₂) (mmHg) e pressão venosa de oxigênio (PvO₂) (mmHg) para cada momento. Os grupos Controle₉₀, Emb₉₀, Emb+Sild₉₀ foram ventilados com fração inspirada de oxigênio (FiO₂) > 90% e no grupo Emb+Sild₂₁ com FiO₂ = 21%. Nos grupos com as iniciais “Emb”, induziu-se embolia pulmonar aguda (EPA), enquanto que nos grupos com as iniciais “Sild” efetuou-se o tratamento da EPA com sildenafil.

GRUPO Controle ₉₀								
	PaO ₂				PvO ₂			
	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	311,6	238,3	341,3	356,3	51,1	58	59	53,2
Animal 2	509,0	520,4	513,6	493,6	83,7	79,9	72,2	77,1
Animal 3	501,7	452,4	475,2	455,3	47,6	55,8	53,7	51,6
Animal 4	500,3	448,2	450,6	483,4	45,3	46,8	48,8	48,4
Animal 5	418,0	412,2	428,6	414,4	52	62,7	65,9	111,5
Animal 6	414,2	457,2	432,0	427,0	58,6	58,8	55,9	47,4
Animal 7	433,7	442,1	467,4	423,7	60,6	59,3	61,9	58,1
Animal 8	482,9	504,3	502,8	477,2	52,5	54,2	49,9	50,2

GRUPO Emb ₉₀								
	PaO ₂				PvO ₂			
	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	422,4	199,2	215,1	235,2	54,20	45,20	44,70	41,00
Animal 2	153,0	60,5	60,8	64,6	53,90	33,60	38,80	37,40
Animal 3	385,9	277,8	329,9	147,2	59,00	51,30	49,60	41,10
Animal 4	453,3	98,1	119,8	107,8	61,10	47,60	50,00	47,10
Animal 5	423,1	225,6	227,2	213,7	64,90	56,50	67,00	53,00
Animal 6	469,4	123,4	147,6	195,0	55,40	39,80	40,70	41,50
Animal 7	337,0	81,1	98,6	113,8	38,00	24,10	25,60	28,50
Animal 8	479,0	301,6	278,0	245,0	51,50	39,60	41,20	39,60

GRUPO Emb+Sild ₉₀								
	PaO ₂				PvO ₂			
	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	457,2	145,0	100,5	92,5	54,75	42,20	33,10	33,00
Animal 2	468,6	374,6	337,0	317,1	-	-	-	-
Animal 3	423,40	202,20	149,20	122,50	56,10	42,40	41,90	41,50
Animal 4	455,4	445,0	434,9	370,4	49,20	34,00	43,50	44,40
Animal 5	141,7	249,3	221	193	55,20	54,70	50,00	47,90
Animal 6	428,6	295,3	223,9	231	60,30	42,20	39,50	38,50
Animal 7	491,9	255,3	213,9	202	64,00	56,70	50,80	48,30
Animal 8	472,7	315,2	317,9	272	70,10	55,20	50,50	48,50

GRUPO Emb+Sild ₂₁								
	PaO ₂				PvO ₂			
	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	81,6	46,6	49,2	41,7	43,9	24,7	35,3	30
Animal 2	73,4	36,0	36,2	34,2	42,6	16,9	21,5	18,4
Animal 3	69,3	26,9	36,2	33,5	30,7	12,3	23,7	22
Animal 4	71,3	38,7	36,0	35,3	38,4	23,3	21,8	22,3
Animal 5	59,9	29,4	28,8	29,7	37,7	12	16,3	14,8
Animal 6	66,4	36,8	32,6	35,2	42,1	22,1	22,3	23,3
Animal 7	65,5	31,3	31,5	31,4	36,5	17,7	19,3	18,1
Animal 8	80,0	52,0	49,0	47,0	45	34	35	33

Apêndice 11. Valores individuais da pressão arterial de dióxido de carbono (PaCO_2) (mmHg) e de dióxido de carbono ao final da expiração (ETCO_2 - end tidal CO_2) para cada momento. Os grupos Controle₉₀, Emb₉₀, Emb+Sild₉₀ foram ventilados com fração inspirada de oxigênio (FiO_2) > 90% e no grupo Emb+Sild₂₁ com FiO_2 = 21%. Nos grupos com as iniciais “Emb”, induziu-se embolia pulmonar aguda (EPA), enquanto que nos grupos com as iniciais “Sild” efetuou-se o tratamento da EPA com sildenafil.

GRUPO Contole ₉₀								
	BASAL	PaCO_2			BASAL	ETCO_2		
		E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀		E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	47,2	45,6	41,0	38,8	37	33	31	29
Animal 2	39,7	40,6	44,1	44,2	34	34	35	36
Animal 3	36,1	36,8	37,2	32,3	32	33	33	32
Animal 4	47,0	43,7	44,5	44,2	39	36	35	36
Animal 5	42,6	41,6	41,8	36,9	32	32	35	32
Animal 6	44,8	40,4	40,7	40,8	40	36	36	36
Animal 7	42,6	39	38,7	40,2	32	33	34	32
Animal 8	40,3	44,6	36,6	39,3	32	33	27	28

GRUPO Emb ₉₀								
	BASAL	PaCO_2			BASAL	ETCO_2		
		E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀		E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	49,7	39,0	37,0	44,3	41	20	19	23
Animal 2	45,7	53,5	55,0	49,6	39	14	14	15
Animal 3	44,2	42,3	42,1	40,6	38	22	23	19
Animal 4	40,9	42,2	45,9	41,2	33	17	18	16
Animal 5	41,6	41,7	39,2	41,2	36	23	22	22
Animal 6	39,3	44,8	41,5	36,1	43	25	21	20
Animal 7	37,4	44,9	43,3	41,2	29	23	22	23
Animal 8	40,7	37,2	36,7	37,2	37	16	16	17

GRUPO Emb+Sild ₉₀								
	BASAL	PaCO_2			BASAL	ETCO_2		
		E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀		E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	42,6	39,3	39,3	41,9	38	19	17	18
Animal 2	44,4	43,5	46,8	43,6	40	22	26	26
Animal 3	36,8	38,3	42,1	44,2	33	17	18	19
Animal 4	37,3	37,3	38,3	38,2	37	20	23	23
Animal 5	41,2	45,8	43,9	42,4	40	22	21	19
Animal 6	41,3	35,9	36	36	32	17	18	17
Animal 7	41	45,3	36,2	44,2	34	27	18	24
Animal 8	44,7	35,4	35,1	31,3	39	17	20	22

GRUPO Emb+Sild ₂₁								
	BASAL	PaCO_2			BASAL	ETCO_2		
		E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀		E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	39,3	39,2	42,3	44,5	36	29	24	25
Animal 2	37,0	41,2	35,7	39,6	35	17	15	16
Animal 3	44,2	44,5	37,2	36,9	37	19	15	16
Animal 4	38,9	36,6	39,8	40,9	36	19	21	21
Animal 5	43,6	43,6	36,0	48,0	39	11	10	15
Animal 6	40,2	40,3	43,6	39,1	36	19	20	15
Animal 7	43,8	38,4	36,4	35,5	35	15	15	16
Animal 8	36,5	32,5	35,8	37,8	34	18	21	23

Apêndice 12. Valores individuais da fração inspirada de oxigênio (FiO₂) (%) e de hemoglobina (Hb) (mg/dl) para cada momento. Os grupos Controle₉₀, Emb₉₀, Emb+Sild₉₀ foram ventilados com fração inspirada de oxigênio (FiO₂) > 90% e no grupo Emb+Sild₂₁ com FiO₂ = 21%. Nos grupos com as iniciais “Emb”, induziu-se embolia pulmonar aguda (EPA), enquanto que nos grupos com as iniciais “Sild” efetuou-se o tratamento da EPA com sildenafil.

GRUPO Controle ₉₀								
	BASAL	FiO ₂				Hb		
		E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀		E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	94	93	93	94	8,9	8,8	8,2	8,1
Animal 2	95	95	95	95	11,7	12	11,3	8
Animal 3	95	94	94	95	8,6	8,3	8,4	8,6
Animal 4	95	94	94	94	9,3	8,9	8,1	8,5
Animal 5	94	94	93	93	8	7,7	7,8	7,5
Animal 6	95	94	94	94	10	10,5	9	10,5
Animal 7	95	94	95	96	6,1	6,2	6,3	6,2
Animal 8	94	95	95	94	8,6	8,1	8,1	10,3

GRUPO Emb ₉₀								
	BASAL	FiO ₂				Hb		
		E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀		E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	96	95	95	96	8,6	9	8,7	8,5
Animal 2	95	94	94	94	8,6	9	8,7	8,5
Animal 3	95	94	94	95	8,2	8,4	8,3	8,2
Animal 4	93	94	93	95	6	6	5,9	6,4
Animal 5	93	94	94	94	7,4	8,2	7,4	7,7
Animal 6	93	93	93	93	8,7	9,6	9	8,2
Animal 7	94	94	94	94	8,7	7,2	7,9	7,8
Animal 8	96	95	95	95	10,6	10,3	10,4	9,2

GRUPO Emb+Sild ₉₀								
	BASAL	FiO ₂				Hb		
		E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀		E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	95	94	94	94	10,1	10,5	9,3	9,6
Animal 2	96	96	95	95	10	10,6	9,7	9,9
Animal 3	94	94	94	94	8,5	9,3	9	8,9
Animal 4	95	94	94	94	9,9	9,8	8,9	8,7
Animal 5	93	93	94	94	8,3	8,3	8,1	8,5
Animal 6	95	94	94	96	6,4	6,7	6	6,2
Animal 7	92	93	94	94	11,6	11,3	10,9	11,7
Animal 8	95	92	95	95	9,5	8,6	7,2	9,6

GRUPO Emb+Sild ₂₁								
	BASAL	FiO ₂				Hb		
		E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀		E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	21	21	22	21	9,8	10,2	9,6	10,2
Animal 2	21	21	21	21	9	9,2	9	9,2
Animal 3	21	21	23	22	5,6	6,5	4,9	5,8
Animal 4	22	21	20	21	10	10,3	9,7	9,9
Animal 5	21	21	21	22	9,3	10,2	9,1	10,1
Animal 6	21	21	20	21	9,5	9,4	9,1	9,8
Animal 7	22	21	21	20	8,4	9,4	9,1	8,8
Animal 8	21	20	22	21	8,5	7,8	7,9	7,9

Apêndice 13. Valores individuais da saturação arterial de oxigênio (SaO₂) (%) e saturação venosa mista de oxigênio (SvO₂) (%) para cada momento. Os grupos Controle₉₀, Emb₉₀, Emb+Sild₉₀ foram ventilados com fração inspirada de oxigênio (FiO₂) > 90% e no grupo Emb+Sild₂₁ com FiO₂ = 21%. Nos grupos com as iniciais “Emb”, induziu-se embolia pulmonar aguda (EPA), enquanto que nos grupos com as iniciais “Sild” efetuou-se o tratamento da EPA com sildenafil.

GRUPO Contole ₉₀								
	BASAL	SaO ₂				SvO ₂		
		E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀		E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	99,9	99,8	99,9	99,9	85,7	89,7	90,2	87
Animal 2	100	100	100	100	96,1	95,6	94,3	95,2
Animal 3	100	100	100	100	82,6	88,2	87	85,7
Animal 4	100	100	100	100	80,7	81,7	83,4	83,4
Animal 5	100	100	100	100	86,4	91,4	91	98,3
Animal 6	100	100	100	100	89,7	89,7	88,2	82,6
Animal 7	100	100	100	100	90,8	90,2	91	89,7
Animal 8	100	100	100	100	86,4	87,6	84,2	85

GRUPO Emb ₉₀								
	BASAL	SaO ₂				SvO ₂		
		E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀		E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	100	99,7	99,8	99,8	87,6	80,7	99,1	99
Animal 2	99,4	90,6	90,6	92,1	87	63,6	72,1	70,6
Animal 3	100	99,9	99,9	99,3	90,2	85,7	84,2	76,2
Animal 4	100	97,6	98,6	98,1	91	82,6	85	82,6
Animal 5	100	99,8	99,8	99,8	92,1	88,7	93	87
Animal 6	100	98,8	99,3	99,7	88,2	73,6	74,9	76,2
Animal 7	99,9	95,9	97,6	98,4	72,1	42,7	45,3	52,8
Animal 8	100	99,9	99,9	99,8	85,7	73,6	76,2	73,6

GRUPO Emb+Sild ₉₀								
	BASAL	SaO ₂				SvO ₂		
		E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀		E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	100	99,2	97,7	97,1	87,6	77,5	63,6	63,6
Animal 2	100	100	100	99,9	-	-	-	-
Animal 3	100	99,7	99,3	98,7	88,7	77,5	76,2	76,2
Animal 4	100	100	100	100	84,2	65,5	78,6	79,7
Animal 5	99,2	99,8	99,8	99,7	88,2	87,6	85	82,6
Animal 6	100	99,9	99,8	99,8	90,6	77,5	73,6	72,1
Animal 7	100	99,9	99,8	99,7	92,1	88,7	85	83,4
Animal 8	100	99,9	99,9	99,9	93,8	88,2	85	83,4

GRUPO Emb+Sild ₂₁								
	BASAL	SaO ₂				SvO ₂		
		E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀		E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	95,9	81,7	84,2	76,2	78,6	42,7	67,3	57,4
Animal 2	94,5	69	69	65,5	77,5	21,7	34,7	26,7
Animal 3	93,5	47,9	69	63,6	57,4	13,1	40	37,3
Animal 4	94	72,1	69	67,3	72,1	40	34,7	37,3
Animal 5	90,2	55,1	52,8	55,1	70,6	13,1	21,7	17,2
Animal 6	92,7	69	61,6	67,3	77,5	37,3	37,3	40
Animal 7	92,4	59,5	59,5	59,5	69	24,2	29,3	26,7
Animal 8	95,7	86,4	84,2	82,6	80,7	65,5	67,3	63,6

Apêndice 14. Valores individuais de potencial de hidrogeniônico (pH) para cada momento. Os grupos Controle₉₀, Emb₉₀, Emb+Sild₉₀ foram ventilados com fração inspirada de oxigênio (FiO₂) > 90% e no grupo Emb+Sild₂₁ com FiO₂ = 21%. Nos grupos com as iniciais “Emb”, induziu-se embolia pulmonar aguda (EPA), enquanto que nos grupos com as iniciais “Sild” efetuou-se o tratamento da EPA com sildenafil.

pH GRUPO Controle ₉₀				
	BL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	7,46	7,48	7,50	7,52
Animal 2	7,428	7,423	7,376	7,374
Animal 3	7,494	7,451	7,452	7,489
Animal 4	7,389	7,424	7,420	7,413
Animal 5	7,422	7,432	7,441	7,419
Animal 6	7,36	7,42	7,43	7,41
Animal 7	7,425	7,456	7,473	7,428
Animal 8	7,46	7,447	7,516	7,484

pH GRUPO Emb ₉₀				
	BL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	7,40	7,48	7,50	7,44
Animal 2	7,400	7,350	7,360	7,400
Animal 3	7,38	7,39	7,40	7,42
Animal 4	7,414	7,380	7,378	7,421
Animal 5	7,448	7,474	7,485	7,474
Animal 6	7,45	7,37	7,44	7,49
Animal 7	7,502	7,433	7,439	7,452
Animal 8	7,419	7,443	7,448	7,442

pH GRUPO Emb+Sild ₉₀				
	BL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	7,450	7,460	7,460	7,450
Animal 2	7,400	7,410	7,380	7,380
Animal 3	7,402	7,420	7,401	7,385
Animal 4	7,460	7,447	7,410	7,410
Animal 5	7,412	7,412	7,426	7,444
Animal 6	7,407	7,474	7,453	7,456
Animal 7	7,417	7,377	7,470	7,428
Animal 8	7,376	7,465	7,453	7,468

pH GRUPO Emb+Sild ₂₁				
	BL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	7,430	7,423	7,413	7,412
Animal 2	7,469	7,389	7,442	7,392
Animal 3	7,429	7,390	7,434	7,465
Animal 4	7,428	7,389	7,372	7,393
Animal 5	7,434	7,317	7,347	7,224
Animal 6	7,467	7,469	7,383	7,410
Animal 7	7,432	7,444	7,451	7,468
Animal 8	7,424	7,464	7,395	7,395

Apêndice 15. Valores individuais da frequência respiratória (FR) (rpm) e do volume corrente (Vt) (ml) para cada momento. Os grupos Controle₉₀, Emb₉₀, Emb+Sild₉₀ foram ventilados com fração inspirada de oxigênio (FiO₂) > 90% e no grupo Emb+Sild₂₁ com FiO₂ = 21%. Nos grupos com as iniciais “Emb”, induziu-se embolia pulmonar aguda (EPA), enquanto que nos grupos com as iniciais “Sild” efetuou-se o tratamento da EPA com sildenafil.

GRUPO Controle ₉₀								
	BASAL	FR			BASAL	Vt		
		E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀		E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	11	12	13	13	235	239	236	237
Animal 2	3	4	4	4	523	546	540	536
Animal 3	6	6	6	6	448	451	452	449
Animal 4	7	7	7	7	466	480	476	458
Animal 5	7	7	7	7	479	454	477	440
Animal 6	7	9	9	9	455	476	472	469
Animal 7	6	6	6	7	475	477	478	468
Animal 8	5	5	7	6	553	548	557	553

GRUPO Emb ₉₀								
	BASAL	FR			BASAL	Vt		
		E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀		E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	6	14	14	11	575	578	595	589
Animal 2	8	18	18	20	456	432	429	441
Animal 3	7	12	12	12	653	668	661	668
Animal 4	8	14	14	18	530	534	554	541
Animal 5	6	11	11	11	394	398	399	399
Animal 6	5	12	14	15	491	490	490	492
Animal 7	8	9	12	12	553	539	547	535
Animal 8	6	19	19	17	492	515	510	509

GRUPO Emb+Sild ₉₀								
	BASAL	FR			BASAL	Vt		
		E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀		E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	6	13	13	13	411	413	409	408
Animal 2	6	12	10	10	376	392	388	384
Animal 3	7	12	11	11	511	511	517	524
Animal 4	5	12	12	12	448	419	426	419
Animal 5	6	10	12	13	502	496	499	503
Animal 6	6	12	11	11	505	518	510	516
Animal 7	5	7	16	10	554	559	552	564
Animal 8	6	12	12	12	447	438	406	429

GRUPO Emb+Sild ₂₁								
	BASAL	FR			BASAL	Vt		
		E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀		E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	7	7	9	8	570	504	480	571
Animal 2	7	13	16	12	552	565	529	534
Animal 3	5	9	15	15	509	525	539	519
Animal 4	6	11	10	10	548	561	555	550
Animal 5	6	23	25	11	525	534	531	532
Animal 6	7	13	13	22	486	513	514	518
Animal 7	7	17	17	17	507	527	500	510
Animal 8	5	13	10	9	520	533	524	533

Apêndice 16. Valores individuais da relação pressão arterial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) e mistura venosa (Qs/Qt) (%) para cada momento. Os grupos Controle₉₀, Emb₉₀, Emb+Sild₉₀ foram ventilados com fração inspirada de oxigênio (FiO_2) > 90% e no grupo Emb+Sild₂₁ com $\text{FiO}_2 = 21\%$. Nos grupos com as iniciais “Emb”, induziu-se embolia pulmonar aguda (EPA), enquanto que nos grupos com as iniciais “Sild” efetuou-se o tratamento da EPA com sildenafil.

GRUPO Controle ₉₀								
	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$				Qs/Qt			
	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	331,5	256,2	367,0	379,0	22,40	35,00	24,80	21,00
Animal 2	535,8	547,8	540,6	519,6	7,80	5,70	5,60	9,70
Animal 3	528,1	481,3	505,5	479,3	5,50	11,40	8,40	10,90
Animal 4	526,6	476,8	479,4	514,3	4,00	8,30	9,00	5,90
Animal 5	444,7	438,5	460,9	445,6	13,60	17,90	14,90	27,80
Animal 6	436,0	486,4	459,6	454,3	14,80	10,00	12,60	9,60
Animal 7	456,5	470,3	472,7	441,4	16,70	14,90	14,90	18,10
Animal 8	513,7	530,8	529,3	507,7	7,00	5,40	5,80	6,60

GRUPO Emb ₉₀								
	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$				Qs/Qt			
	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	440,0	209,7	226,4	245,0	13,67	29,06	64,45	59,89
Animal 2	161,1	64,4	64,7	68,7	42,47	43,49	53,17	48
Animal 3	406,2	295,5	351,0	154,9	19,92	26,83	20,8	31,58
Animal 4	487,4	104,4	128,8	113,5	12,98	53,41	51,72	50,15
Animal 5	454,9	240,0	241,7	227,3	16,66	36,78	46,59	36,61
Animal 6	504,7	132,7	158,7	209,7	8,44	28,8	28,22	26,72
Animal 7	358,5	86,3	104,9	121,1	14,05	25,34	21,88	22,85
Animal 8	499,0	317,5	292,6	257,9	7,41	15,42	17,95	20,4

GRUPO Emb+Sild ₉₀								
	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$				Qs/Qt			
	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	481,3	154,3	106,9	98,4	17,88	76,79	27,09	28,11
Animal 2	488,1	390,2	354,7	333,8	-	-	-	-
Animal 3	450,4	215,1	158,7	130,3	14,58	25,37	29,41	32,95
Animal 4	479,4	473,4	462,7	394,0	9,04	5,59	8,98	14,38
Animal 5	152,4	268,1	235,1	205,3	46,83	31,67	32,28	31,82
Animal 6	451,2	314,1	238,2	240,6	17,12	22,51	27,83	26,6
Animal 7	534,7	274,5	227,6	214,9	5,56	27,66	28,71	26,57
Animal 8	492,4	342,6	334,6	286,3	11,87	25,03	25,33	24,67

GRUPO Emb+Sild ₂₁								
	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$				Qs/Qt			
	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	388,6	221,9	223,6	198,6	3,73	28,41	43,98	51,62
Animal 2	349,5	171,4	172,4	162,9	13,14	37,19	45,77	45,07
Animal 3	330,0	128,1	157,4	152,3	6,52	58,38	51,81	57,51
Animal 4	324,1	184,3	180,0	168,1	14,01	44,31	44,35	49,84
Animal 5	285,2	140,0	137,1	135,0	22,96	49,61	59,22	52,32
Animal 6	316,2	175,2	163,0	167,6	20,78	47,02	58,16	52,41
Animal 7	297,7	149,0	150,0	157,0	16,19	51,90	55,95	53,51
Animal 8	381,0	260,0	222,7	223,8	7,83	34,81	45,87	44,03