

## Ventilação líquida: revisão da literatura\*

CRISTIANO FEIJÓ ANDRADE<sup>1</sup>, ELAINE APARECIDA FELIX FORTIS<sup>2</sup>, PAULO FRANCISCO GUERREIRO CARDOSO<sup>3</sup>

Atualmente, novas alternativas de ventilação têm sido estudadas em quadros de insuficiência respiratória, com o objetivo de melhorar a oxigenação e minimizar a agressão ao parênquima pulmonar. A utilização de perfluorocarbonos líquidos administrados diretamente na via aérea vem sendo ostensivamente estudada em modelos de lesão pulmonar e em alguns ensaios clínicos, demonstrando bons resultados com relação à troca gasosa, mecânica ventilatória e propriedades antiinflamatórias. Os PFCs são substâncias que possuem baixa tensão superficial, alta densidade, são insolúveis em água, além de permitirem alta difusão de oxigênio e gás carbônico. Esses compostos atuam recrutando alvéolos colapsados, melhorando a oxigenação, protegendo a arquitetura pulmonar e atuando como carreadores de impurezas, limpando a superfície alveolar de resíduos da degradação celular. Neste artigo de revisão são apresentadas as diferentes modalidades ventilatórias com perfluorocarbonos e fornecidas informações sobre a utilização e o estado atual da ventilação líquida.

(*J Pneumol* 2002;28(6):351-61)

### *Liquid ventilation: literature review*

*New methods of ventilation are being studied in different settings of pulmonary insufficiency in which the ultimate goal is to improve gas exchange and to minimize aggression to the lung parenchyma. The use of liquid perfluorocarbons administered directly in the airways has been ostensibly studied in pulmonary lesion models and in some clinical essays with good results relating to gas exchange, ventilatory mechanics, and anti-inflammatory properties. PFCs are substances with low surface tension, high density, they are not soluble in water, and allow for high diffusion of oxygen and carbonic gas. They act by recruiting collapsed alveoli, improving the gas exchange, protecting pulmonary architecture, and they wash out alveoli debris. This review article focuses on the different liquid ventilation strategies with perfluorocarbons, and provides information on the state of the art of liquid ventilation.*

*Descritores* – Ventilação pulmonar. Insuficiência respiratória. Fluorocarbonetos. Pneumopatias.

*Key words* – Pulmonary ventilation. Respiratory insufficiency. Fluorocarbons. Lung diseases.

\* Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia, Disciplina de Cirurgia Torácica, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, Pavilhão Pereira Filho, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e Pós-graduação em Pneumologia – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, com apoio do Grupo de Pesquisa em Cirurgia Torácica-FFFCMPA, composto pelos estudantes e bolsistas (CNPq, FAPERGS): Lucas K. Martins, Cristiano Koefender, Luís Carlos Anflor Jr., Thiago Tonietto, Frederico K. Martins, Betina Oliveira, Gabriela Thiessen.

1. Cirurgião Associado do Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital da Criança Santo Antônio – Santa Casa de Porto Alegre. Mestre em Pneumologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Bolsista do CNPq.

2. Professora Assistente de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Doutoranda do Curso de Pós-graduação em Pneumologia da UFRGS.

3. Professor Adjunto de Cirurgia Torácica, Departamento de Cirurgia, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Cirurgião Torácico do Pavilhão Pereira Filho, Santa Casa de Porto Alegre.

*Endereço para correspondência* – Paulo F. Guerreiro Cardoso, Pavilhão Pereira Filho, Santa Casa, Rua Prof. Annes Dias, 285, 1ª and. – 90020-090 – Porto Alegre, RS. Tel./fax: (51) 3227-3909, 3228-2510; e-mail: cardoso@via-rs.net

**Recebido para publicação em 8/4/02. Aprovado, após revisão, em 21/8/02.**

## INTRODUÇÃO

A idéia e o fascínio de que animais terrestres poderiam respirar em meio líquido têm despertado o interesse de pesquisadores durante décadas. Em 1966, Kylstra *et al.* demonstraram que pulmões de ratos preenchidos por solução salina oxigenada poderiam apresentar sobrevida de até 18 horas quando submersos a altas pressões<sup>(1)</sup>. O principal problema enfrentado nesse período inicial era representado pelos líquidos utilizados, pois estes retinham CO<sub>2</sub> e não permitiam difusão adequada dos gases pela membrana alvéolo-capilar, mesmo quando oxigenados em altas pressões<sup>(1,2)</sup>. Inicialmente, esses estudos eram realizados com soluções salinas oxigenadas, além de outros líquidos, como, por exemplo, óleo de silicone ou óleo mineral. Nessa mesma década foi verificado que os perfluorocarbonos líquidos eram excelentes carreadores de oxigênio e de gás carbônico. Com essa descoberta, em 1966, Clark e Gollan<sup>(3)</sup> inundaram pulmões de ratos e gatos com perfluorocarbono e verificaram que estes animais eram capazes de respirar em meio líquido por até 20 horas e retornar com sucesso a respiração em ar ambiente, sendo este o marco inicial da ventilação líquida com perfluorocarbonos.

## PERFLUOROCARBONOS

Os perfluorocarbonos são líquidos incolores, densos e não tóxicos. Têm alta estabilidade química e física. Possuem baixa tensão superficial e são até duas vezes mais densos que a água. Dependendo da complexidade das moléculas dos PFCs, suas densidades podem variar entre 1,75 e 2g/ml. Quanto à solubilidade, são geralmente pobres solventes e essencialmente insolúveis em água e álcoois<sup>(4)</sup>. Gases tais como hidrogênio, oxigênio, nitrogênio, dióxido de carbono e gases inertes são altamente solúveis em PFC<sup>(5,6)</sup>. A difusibilidade do oxigênio e dióxido

### Siglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

CO <sub>2</sub>	– Gás carbônico
CRF	– Capacidade residual funcional
Curva P-V	– Curva pressão-volume
FiO <sub>2</sub>	– Fração inspirada de oxigênio
MOEC	– Membrana de oxigenação extracorpórea
PaCO <sub>2</sub>	– Pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial
PaO <sub>2</sub>	– Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
PEEP	– Pressão expiratória final positiva
PFC	– Perfluorocarbono
PFCs	– Perfluorocarbonos
Pflex-inf	– Pressão no ponto de inflexão inferior
Relação I:E	– Relação inspiratória:expiratória
O <sub>2</sub>	– Oxigênio
SDRA	– Síndrome do desconforto respiratório do adulto
VCV	– Ventilação controlada a volume
VCP	– Ventilação controlada a pressão
VL	– Ventilação líquida
VLP	– Ventilação líquida parcial
VLT	– Ventilação líquida total

de carbono nos PFCs é baixa quando comparada com a do nitrogênio atmosférico; há maior solubilidade e difusibilidade do CO<sub>2</sub> em até cinco vezes quando comparado com o O<sub>2</sub><sup>(7)</sup>.

Existem mais de 50 tipos de PFC produzidos atualmente, com mínimas variações entre suas propriedades e composição química (Tabela 1), sendo muitos destes utilizados em estudos experimentais e clínicos (FX-80, FC-75, FC-77, caroxitina D, caroxitina F, RM-101, perfluorobromo, perfluorodecalina, etc.)<sup>(8-11)</sup>.

Os perfluorocarbonos apresentam baixa tensão superficial, não interferem nas propriedades dos surfactantes<sup>(12)</sup>, além de exercerem papel protetor para os surfactantes e a membrana de revestimento alveolar<sup>(13,14)</sup>. Ademais, agem também como carreadores de resíduos localizados dentro do alvéolo<sup>(15)</sup>.

TABELA 1  
Principais propriedades dos perfluorocarbonos mais utilizados em estudos experimentais (modificado de Shaffer *et al.*)<sup>(2)</sup>

	RM-101 <sup>a</sup>	Perfluorodecalina <sup>b</sup>	FC-75 <sup>c</sup>	FC 77 <sup>c</sup>	Perfluorobromido <sup>d</sup>
Pressão de vapor 37°C (mmHg)	64	14	63	85	11
Densidade (25°C) g/ml	1,77	1,917	1,78	1,78	1,93
Ponto de ebulição (°C)	101	142	102	97	143
Solubilidade de O <sub>2</sub> , ml por 100g de líquido	52	24,4	52	50	53
Solubilidade de CO <sub>2</sub> , ml por 100g de líquido	160	93	160	198	210
Tensão superficial (dinas/cm 25°C)	15	17,6	15	15	18
Viscosidade (cinética – centistokes)	0,82	2,66	0,82	0,80	1,1

<sup>a</sup>Miteni, Italia; <sup>b</sup>F2 Chemicals Ltd., Grã-Bretanha; <sup>c</sup>3M Corp, EUA; <sup>d</sup>(LiquiVent) Alliance Pharmaceutical Corp, EUA.

Os perfluorocarbonos quando utilizados para ventilação líquida em animais normais promovem alterações pulmonares reversíveis<sup>(16)</sup>, cuja intensidade depende do tipo de perfluorocarbono utilizado<sup>(8,9,17)</sup>, sendo a extensão da resposta variável em cada pulmão e lobos pulmonares. Os PFCs podem ser detectados nos pulmões por até cinco anos, sem efeitos danosos ao organismo<sup>(17-19)</sup>.

### Metabolismo dos perfluorocarbonos

Durante a ventilação líquida, pequena quantidade de perfluorocarbono passa dos pulmões para a corrente sanguínea e desta para os órgãos e tecidos. A sua captação é diretamente proporcional à vascularização do órgão ou tecido. Por exemplo, músculos e órgãos bem vascularizados, tais como o cérebro, ovário, rins e fígado, captam rapidamente o PFC, mas não o armazenam, enquanto o tecido adiposo e os lipídios encontrados no sangue o retêm em grande quantidade<sup>(17,20,21)</sup>. A sua velocidade de eliminação é de 20 minutos para os órgãos bem vascularizados, uma hora para o tecido muscular e quatro dias ou mais para o tecido adiposo depois da ventilação líquida. Os PFCs não são metabolizados e ou excretados na urina<sup>(20)</sup>. São eliminados pelos pulmões por evaporação<sup>(22)</sup> e pequena quantidade, pela pele, por transpiração<sup>(17)</sup> (Figura 1). Não provocam alterações histológicas no fígado, baço, rins, coração ou cérebro<sup>(18)</sup>, nem alterações bioquímicas e hematológicas que sugiram algum efeito deletério permanente ao organismo durante a VL. Ocasionalmente, pode ocorrer aumento transitório de fosfatase alcalina e colesterol, que retornam aos níveis normais dentro de uma semana. Há também aumento dos leucócitos, provavelmente pelo processo inflamatório agudo devido à irritação mecânica envolvida no processo de ventilação líquida<sup>(17)</sup>. Embora o perfluorobromo, um dos representantes dos PFCs, não seja perigoso às vias aéreas, existem

evidências *in vitro* que sugerem que este produto induz aumento da produção de mucina em vias aéreas normais<sup>(23)</sup>.

### Aplicações dos perfluorocarbonos

Outras aplicações tanto clínicas como experimentais incluem o uso de PFC como meio de contraste em exames radiológicos<sup>(24)</sup>, como expansores plasmáticos<sup>(25-29)</sup>, tratamento de pneumonias pela administração direta de antibióticos<sup>(30)</sup>, administração direta de substâncias vasoativas em modelos de lesão pulmonar<sup>(31)</sup>, entre outras.

A utilização de perfluorocarbonos na preservação de órgãos sólidos tem sido recentemente apontada como uma alternativa na proteção da chamada lesão de reperfusão, mas sua real utilidade necessita ser definida<sup>(32-34)</sup>.

### VENTILAÇÃO LÍQUIDA

Os estudos iniciais com ventilação líquida e perfluorocarbonos mostravam que este método era possível, mas que apresentava limitações devido à técnica de ventilação empregada. Havia aumento da  $\text{PaCO}_2$  e diminuição da  $\text{PaO}_2$  durante a VL, que era reversível após os animais voltarem a respirar ar ambiente, mas era necessária no início deste período a suplementação com oxigênio<sup>(3,9,16,18)</sup>. A técnica utilizada na época baseava-se em imersão de pequenos animais no líquido ou em ventilação líquida por auxílio da gravidade. Os animais eram intubados por via orotraqueal ou traqueostomizados e infundia-se determinado volume de PFC oxigenado até o preenchimento pulmonar. Após o enchimento pulmonar, o líquido era drenado pela abertura do tubo orotraqueal, permitindo, assim, aproximadamente, quatro a cinco movimentos respiratórios por minuto<sup>(9,35)</sup>. Outro problema observado com esse método era uma redução na complacência pulmonar, que, após a retirada do líquido, retornava ao normal, voltando a cair depois de 24 horas, provavelmente por reação inflamatória. Ocorria, também, durante a ventilação líquida, aumento na resistência das vias aéreas e hipoventilação<sup>(7,10)</sup>.

A necessidade de melhorar a técnica de ventilação motivou Moskowitz<sup>(36)</sup> a desenvolver um modelo de ventilador líquido, no qual poderia ser regulada a frequência respiratória e o volume corrente de perfluorocarbono. Em 1974, Shaffer e Moskowitz<sup>(37)</sup> aperfeiçoaram esse sistema e verificaram significativa melhora nas trocas gasosas e mais rápida recuperação dos animais após a ventilação líquida em comparação com os sistemas ventilatórios utilizados anteriormente. Posteriormente, surgiram novos modelos e aperfeiçoamentos desses aparelhos, com funções e recursos semelhantes aos dos ventiladores convencionais utilizados atualmente nas unidades de tratamento intensivo<sup>(38)</sup>. Esses aparelhos utilizam um sistema em que é necessário um ventilador especial, cujo circuito

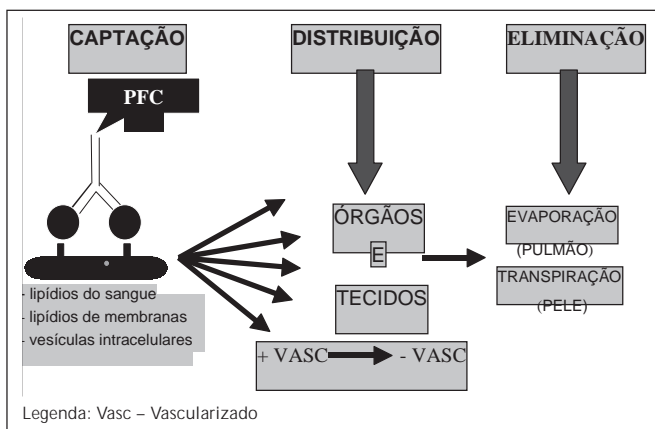


Figura 1 – Desenho esquemático do metabolismo dos PFC no organismo

ventilatório é preenchido por perfluorocarbono juntamente com a via aérea do paciente, substituindo-se completamente a interface ar-água por uma superfície de troca gasosa veiculada pelo composto líquido. Esse método é conhecido atualmente como ventilação líquida total (Figura 2)<sup>(39)</sup>.

Utilizando ventilação líquida total, Lowe *et al.* demonstraram que a acidose encontrada durante a ventilação líquida não se devia às altas concentrações de CO<sub>2</sub><sup>(35)</sup> e, sim, resultava das altas concentrações de lactato encontradas no sangue. Também observou-se nesse trabalho significativa diminuição do débito cardíaco e do volume sistólico e aumento significativo na resistência periférica<sup>(40)</sup>. Outro achado muito importante foi que os perfluorocarbonos aumentam a resistência vascular pulmonar e que, durante a ventilação líquida total, ocorre redistribuição do fluxo sanguíneo em direção às áreas pulmonares não dependentes da gravidade; esse aumento na resistência vascular pulmonar é observado nas zonas dependentes devido a aumento da pressão alveolar pelo PFC dentro do alvéolo<sup>(41)</sup>. Koen *et al.*<sup>(42)</sup> demonstraram que, para efetuar ventilação ideal com PFC em sistema de ventilação líquida total, deveria reduzir-se a frequência respi-

ratória (3-5cpm), aumentando o tempo inspiratório para melhor difusão e, conseqüentemente, maior troca de CO<sub>2</sub>, normalizando os níveis da pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial.

### Ventilação líquida parcial

Fuhrman *et al.*, em 1991<sup>(43)</sup>, testaram um novo método de ventilação líquida em porcos normais. Um volume de perfluorocarbono líquido, igual à capacidade residual funcional, era instilado diretamente na traquéia para dentro dos pulmões, participando, assim, diretamente, das trocas gasosas, utilizando um ventilador mecânico convencional regulado a volume (Figura 3). Nesse método, o perfluorocarbono era oxigenado *in vivo*, diferentemente dos outros métodos, em que o PFC era inicialmente oxigenado e o CO<sub>2</sub> removido fora do corpo e ciclicamente entregue aos pulmões. Durante o ciclo respiratório, havia a permanência de ar residual dentro dos alvéolos, o qual participava na troca gasosa, mesmo durante a expiração, uma vez que o alvéolo se mantinha aberto (Figura 4). Esse tipo de ventilação não resultava em alteração significativa da relação ventilação/perfusão pulmonar. Havia pequena diminuição da pressão parcial de oxigênio no sangue

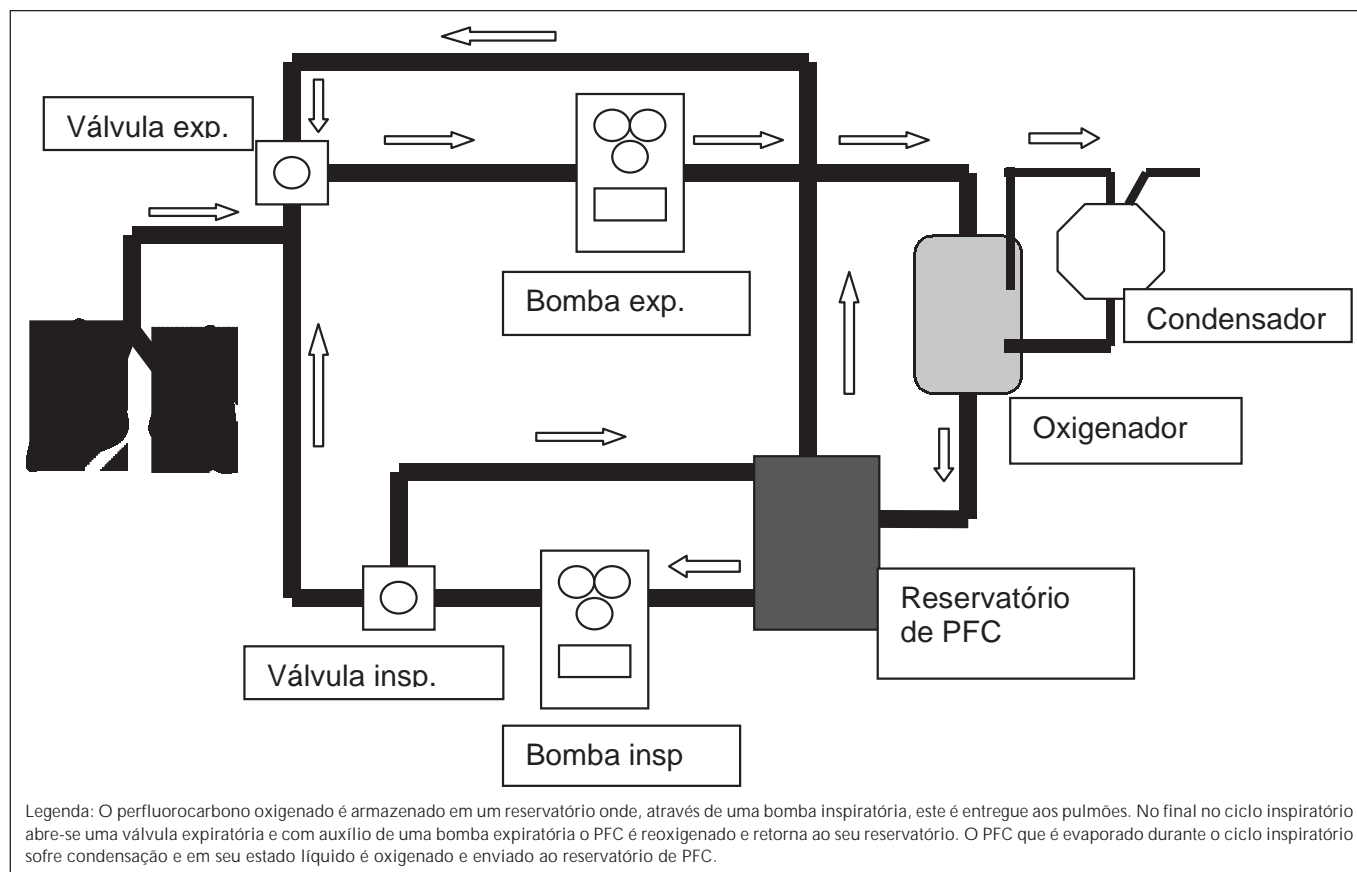
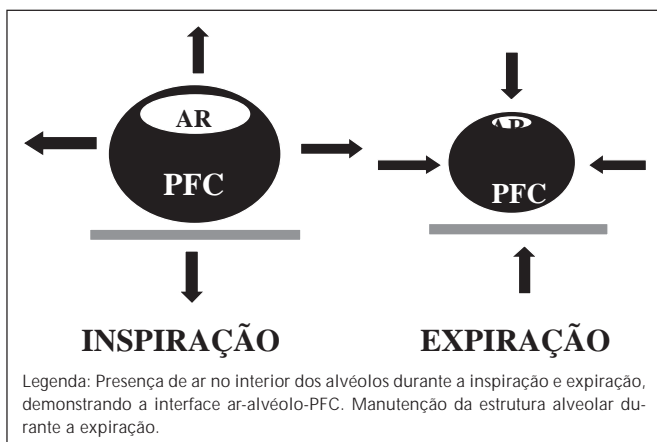


Figura 2 – Representação esquemática de sistema de ventilação líquida total



Legenda: Utilização de um conector lateral para instilação de PFC pelo tubo orotraqueal (seta) em modelo de lesão pulmonar em cães.

**Figura 3** – Instilação de perfluorcarbono durante a ventilação líquida parcial

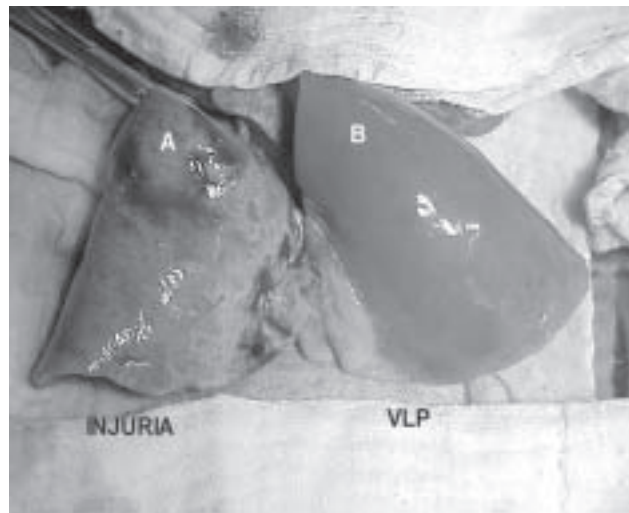


Legenda: Presença de ar no interior dos alvéolos durante a inspiração e expiração, demonstrando a interface ar-alvéolo-PFC. Manutenção da estrutura alveolar durante a expiração.

**Figura 4** – Desenho esquemático do mecanismo da ventilação líquida parcial no nível alveolar

arterial, mas seus valores permanecem nos níveis normais, não ocorrendo alteração significativa na diferença alvéolo/arterial de oxigênio, quando comparada com a ventilação convencional. Inicialmente, esse método foi denominado de troca gasosa associada a perfluorcarbono e, atualmente, é conhecido como ventilação líquida parcial.

Na VLP há pequeno aumento da resistência inspiratória final das vias aéreas pela presença do líquido, sendo necessária maior pressão nas vias aéreas para deslocamento da coluna de líquido. Observa-se, também, discreto aumento da complacência pulmonar. Apesar da completa opacificação dos campos pulmonares visualizada à radiografia de tórax, parece não haver alteração da função pulmonar durante a ventilação líquida, bem como no retorno à respiração com ar ambiente depois da drenagem do líquido<sup>(43)</sup>.



Pulmão A foi submetido a lesão pulmonar após reperfusão em modelo de transplante pulmonar (notar presença de áreas de hemorragia em parênquima pulmonar); Pulmão B submetido a ventilação líquida parcial, em que houve distribuição do perfluorcarbono nas áreas dependentes da gravidade, com preservação da estrutura pulmonar.

**Figura 5** – Preservação da estrutura pulmonar por perfluorcarbono

Durante a ventilação líquida parcial, não se observam alterações significativas das pressões da artéria pulmonar, atrial esquerda e pressões de vias aéreas. O que ocorre é redistribuição do fluxo pulmonar para as zonas pulmonares não dependentes da gravidade<sup>(44-46)</sup>.

A VLP pode ser realizada em animais acordados e respirando espontaneamente<sup>(47)</sup>. Em animais normais pode ser utilizada uma fração inspirada de oxigênio ( $F_{iO_2}$ ) abaixo de 1, sem prejuízo da troca gasosa ou alterações hemodinâmicas<sup>(48)</sup>. No entanto, quando a ventilação líquida parcial é comparada com a ventilação convencional utilizando os mesmos parâmetros ventilatórios em animais normais, pode ocorrer diminuição na eficiência das trocas gasosas e aumento da heterogeneidade da relação ventilação/perfusão<sup>(49)</sup>.

### **Ventilação líquida e síndrome do desconforto respiratório do adulto (SDRA)**

Com a introdução da ventilação líquida parcial iniciaram-se vários estudos sobre o efeito desse novo método na SDRA. Nessa síndrome, na sua fase final, ocorre deficiência de surfactante pulmonar, com aumento da tensão superficial levando ao colapso alveolar, resultando em redução na capacidade residual funcional e extravasamento de líquido para o interior dos alvéolos por destruição da membrana alvéolo-capilar<sup>(50)</sup>.

Como a ventilação líquida parcial possui efeito tanto na manutenção da estrutura (Figura 5) como na função alveolar, foi demonstrado em diferentes modelos de lesão

pulmonar que esse método melhora a troca gasosa, aumenta a complacência pulmonar e não possui efeito na resistência vascular pulmonar<sup>(51,52)</sup> ou alterações no débito cardíaco<sup>(53)</sup>. A VLP, quando comparada com ventilação convencional, apresenta impacto positivo na sobrevida e melhora da arquitetura pulmonar, com redução das alterações histológicas e morfológicas em modelos de lesão pulmonar aguda<sup>(54,55)</sup>.

O PFC pode recrutar e preservar a capacidade residual funcional (CRF), apesar da lesão pulmonar induzida por anormalidades da superfície de tensão, tais como síntese reduzida e inativação de surfactante. Esse modo ventilatório pode reduzir o risco de lesão pulmonar secundária à ventilação mecânica convencional (barotrauma) e é capaz de reduzir o edema pulmonar<sup>(56)</sup>, hemorragia e inflamação<sup>(57)</sup>. Além disso, o perfluorocarbono funciona como meio de limpeza de *debris* e resíduos celulares intra-alveolares<sup>(15,46)</sup>. Apesar dessas características, existem estudos, como o de Lange *et al.*<sup>(58)</sup>, que não demonstram diminuição da permeabilidade vascular pulmonar com uso de perfluorocarbono durante VLP por um período de observação de 21 horas.

Estudos de ventilação líquida parcial em modelo de lesão pulmonar em ovelhas adultas<sup>(59)</sup> confirmaram a eficiência da VLP na troca gasosa e mecânica respiratória, sem comprometer o funcionamento do ventilador, quando grandes quantidades de PFC foram utilizadas. A utilização de  $\text{FiO}_2$  com valores entre 0,5 a 1,0 não demonstra alteração significativa na troca gasosa em alguns modelos de lesão pulmonar, apesar de a maioria dos estudos de ventilação líquida parcial utilizar  $\text{FiO}_2$  de 1,0<sup>(60)</sup>.

Existem evidências de que doses menores de PFC do que a CRF durante ventilação líquida parcial em modelos de SDRA podem ser utilizadas com boa preservação da mecânica ventilatória e que dever-se-ia considerar a extensão da doença e o local da lesão pulmonar para o ajuste da dose<sup>(61)</sup>.

Estudos comparando VLP com a VLT em modelos de SDRA demonstraram que ambos os métodos, além de melhorar a complacência pulmonar em quadro de atelectasia, também melhoram o recrutamento alveolar<sup>(62)</sup>. Durante a VLT há distribuição mais uniforme do PFC, diferentemente da VLP, a qual pode apresentar exagerada distensão do terço superior do pulmão, pela distribuição irregular, resultando eventualmente em pneumotórax<sup>(63)</sup>. A ventilação líquida total aumenta significativamente o débito cardíaco esquerdo, pressão arterial sistêmica e pressão de perfusão quando comparada com a VLP<sup>(64)</sup>.

### Atividade antiinflamatória dos perfluorocarbonos em SDRA

O termo lesão pulmonar aguda refere-se a uma alteração aguda na função pulmonar, tipicamente relacionada

à troca gasosa, pelo acúmulo anormal de água ou soluto nos espaços aéreos. Este desarranjo funcional é identificado histologicamente como dano alveolar difuso e é o resultado de alterações estruturais na unidade alvéolo-capilar. A lesão da membrana alvéolo-capilar rompe a barreira endotelial, evoluindo para o desenvolvimento de edema pulmonar não cardiogênico por aumento da permeabilidade vascular. Uma vez que os espaços aéreos se preenchem com líquido, a troca gasosa e propriedades mecânicas dos pulmões se deterioram. Quando a lesão é grave, as manifestações clínicas são aquelas da SDRA.

Durante a SDRA os neutrófilos pulmonares exibem um estado de ativação funcional que é indicado pelo aumento da atividade quimioluminescente, aumento da geração de radicais superóxido e alterações na quimiotaxia<sup>(50,65,66)</sup>.

A produção de espécies ativas de oxigênio por neutrófilos e macrófagos ativados tem sido associada à lesão pulmonar aguda. Os radicais livres desempenham importante papel na produção da lesão tecidual através da peroxidação lipídica da membrana celular e componentes citoplasmáticos, neutralização das antiproteases, aumento da permeabilidade capilar e geração de fatores quimiotáticos, tais como metabólitos do ácido araquidônico. O somatório desses eventos leva ao desenvolvimento de SDRA<sup>(67,68)</sup>.

Os PFCs, *in vitro*, têm efeito sobre a função dos macrófagos alveolares, diminuindo a liberação de radicais livres<sup>(68)</sup> e atenuando o dano oxidativo ao tecido pulmonar<sup>(69-71)</sup>. Reduzem a leucocitose precoce pulmonar após lesão pulmonar aguda (pela redução de infiltração de neutrófilos)<sup>(72)</sup>, atenuam a adesão de neutrófilos nas células endoteliais<sup>(73)</sup> e diminuem significativamente a secreção de FNT- $\alpha$ , IL-1, IL-6 e IL-8<sup>(74)</sup> de macrófagos estimulados com lipopolissacarídeos *in vitro*<sup>(75)</sup>. Emulsões de perfluorocarbonos reduzem a produção de radicais livres e impedem a fagocitose por neutrófilos em estudos de lesão de reperfusão isquêmica em miocárdio, limitando a zona de lesão e infarto<sup>(76)</sup>.

A VLP limita o aumento da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar, podendo, assim, auxiliar na manutenção de adequada compartimentalização das citocinas dentro dos alvéolos, reduzindo também a resposta sistêmica à lesão pulmonar. Os PFCs também possuem efeito antiinflamatório indireto através da formação de uma barreira protetora no epitélio que reveste as vias aéreas e os alvéolos a quaisquer agentes nocivos (ou citocinas inflamatórias) presentes nos espaços alveolares<sup>(74,77)</sup>.

### Modos ventilatórios e ventilação líquida parcial

Historicamente, a pressão expiratória final positiva tem sido utilizada para estabilizar o recrutamento alveolar, melhorando a hipoxemia, complacência pulmonar e a relação ventilação/perfusão na SDRA. Recentemente, a

ventilação líquida parcial com perfluorocarbono tem sido uma alternativa para a ventilação mecânica convencional no manejo da SDRA<sup>(54,55)</sup>.

Os perfluorocarbonos funcionam como uma PEEP líquida, por manterem os alvéolos abertos durante a lesão pulmonar. Os resultados são a melhora das trocas gasosas e da complacência pulmonar. A partir de 1998 iniciaram-se estudos com o objetivo de verificar a melhor estratégia de ventilação líquida parcial e o valor da PEEP a ser utilizada para promover a troca gasosa ideal, sem efeitos deletérios ao organismo.

Kirmse *et al.*<sup>(78)</sup> estudaram diferentes níveis de PEEP regulados pelo ponto de inflexão inferior da curva pressão-volume em modelo animal de lesão pulmonar. Observaram que a administração de PFC desvia o Pflex-inf da curva P-V para a esquerda de maneira dose-dependente. Concluíram, também, que o ajuste da PEEP com 1cmH<sub>2</sub>O acima do Pflex-inf, em doses entre 15 e 30ml/kg de PFC, maximiza a oxigenação e a mecânica ventilatória pulmonar, sem outros efeitos mecânicos adversos.

Zobel *et al.*<sup>(79)</sup> também estudaram as variações da PEEP durante a VLP, mas sem a utilização do ponto de inflexão inferior da curva P-V, e verificaram que, quanto maior a PEEP, melhor a troca gasosa e a mecânica pulmonar. Entretanto, observaram que PEEP acima de 15cmH<sub>2</sub>O resultava em diminuição do débito cardíaco e subsequente comprometimento hemodinâmico.

Fujino *et al.*<sup>(80)</sup>, ao compararem altos e baixos níveis da PEEP com VLP combinada com ventilação controlada a pressão (VCP) e VLP combinada com ventilação controlada a volume (VCV) e várias relações do tempo inspiratório com o tempo expiratório (relação I/E) em modelo experimental de lesão pulmonar, observaram melhora nas trocas gasosas e na mecânica ventilatória pulmonar com a PEEP selecionada pelo Pflex-inf, sem levar em consideração o modo ventilatório ou a relação I:E, apesar de, quando utilizada PEEP de 5cmH<sub>2</sub>O, o ajuste na relação I:E era importante para melhorar as trocas gasosas.

O mesmo grupo também demonstrou que a ventilação líquida parcial controlada a volume com relação I:E de 1:1 e com PEEP ajustada a 1cmH<sub>2</sub>O acima do Pflex-inf resultava em melhora dos parâmetros ventilatórios e preservação da arquitetura pulmonar quando comparada com a ventilação convencional ajustada com os mesmos parâmetros, muito embora não houvesse diferença significativa na PaO<sub>2</sub>.

Outros métodos alternativos de ventilação associados à ventilação líquida parcial também têm sido estudados, tais como ventilação em posição prona<sup>(81)</sup>, ventilação oscilatória com altas frequências<sup>(82)</sup>, todas demonstrando bons resultados preliminares. O óxido nítrico associado à ventilação líquida parcial potencializa os efeitos dos perfluorocarbonos durante a VLP, melhorando a troca gasosa

em modelo de lesão pulmonar<sup>(83)</sup>; entretanto, quando associado a PEEP mais elevada (15cmH<sub>2</sub>O), não apresenta melhora adicional na oxigenação<sup>(84)</sup>.

### Aplicação clínica da ventilação líquida parcial

A primeira descrição do uso de ventilação líquida em humanos ocorreu em 1989, quando Greenspan *et al.*<sup>(85)</sup> relataram um caso de recém-nascido prematuro com 28 semanas em que, após todas as tentativas de ventilação com os métodos disponíveis (ventilação convencional, com alta frequência e uso de surfactante), optaram por ventilação com perfluorocarbono. O PFC foi instilado de acordo com a CRF (30ml/kg) e com ventilações intermitentes (alternando períodos de ventilação líquida total com ventilação convencional). Nesse caso, durante a ventilação líquida, houve aumento da PaO<sub>2</sub> e diminuição da PaCO<sub>2</sub>, que se mantiveram até duas horas após o procedimento. Observou-se, também, aumento na complacência pulmonar e diminuição na resistência das vias aéreas. Não obstante, a criança faleceu 19 horas após o uso da ventilação líquida.

No ano seguinte, os mesmos autores<sup>(86)</sup> relataram mais três casos de ventilação com perfluorocarbono, em condições semelhantes às do relato inicial. Os resultados foram semelhantes, confirmando o PFC como um método alternativo de ventilação para os pulmões de neonatos. Esse estudo incentivou o início de protocolos clínicos.

Leach *et al.*<sup>(87)</sup> publicaram trabalho sobre o uso de ventilação líquida parcial em 13 recém-nascidos, tendo verificado que oito crianças sobreviveram até 36 semanas. As principais complicações relacionadas ao uso da VLP foram a obstrução do tubo endotraqueal com secreção mucóide e episódios transitórios de hipoxemia. Observaram melhora da complacência, diminuição da PaCO<sub>2</sub> e aumento da PaO<sub>2</sub>. Observou-se também que a presença de PFC circulante no sangue se reduzia gradativamente, mas que ainda estava presente após 28 dias da última dose de PFC. Essas grandes variações nos níveis sanguíneos de PFC, segundo Greenspan *et al.*<sup>(88)</sup>, poderiam estar relacionadas a várias causas, como as diferentes doses de PFC utilizadas, e ao conteúdo lipídico do sangue. Em radiografias de tórax de controle, foi observada a presença de PFC em graus variáveis até três semanas após a última dose. Esse relato demonstrou que a VLP resultava em melhora clínica e prolongava a sobrevivência em recém-nascidos com grave disfunção respiratória<sup>(87)</sup>. Gauger *et al.*<sup>(89)</sup>, em 1996, em seu trabalho utilizando ventilação líquida em seis crianças submetidas à membrana de oxigenação extracorpórea (MOEC), demonstraram que pneumotórax era uma complicação potencialmente associada à VLP e que todos os pacientes estudados sobreviveram.

Hirschl *et al.*<sup>(90)</sup>, em 1995, estudaram 10 pacientes adultos, quatro crianças e cinco recém-nascidos que foram

submetidos à MOEC. Observaram diminuição do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio, aumento da complacência pulmonar, pneumotórax, extravasamento de líquido para o espaço pleural e formação de tampões mucosos. Ocorreram complicações que não pareciam estar relacionadas com a VLP, mas, sim, com a MOEC, tais como sangramento, hiperbilirrubinemia, insuficiência renal e morte cerebral. Não obstante, 11 pacientes sobreviveram e mantiveram-se bem até 12 meses de acompanhamento. No ano seguinte, os mesmos autores publicaram o primeiro estudo com ventilação líquida parcial somente em pacientes adultos que foram submetidos à MOEC como última alternativa para tratamento de SDRA. Os autores analisaram 10 pacientes e a sobrevida foi de 50%. Esse estudo mostrou a capacidade de administrar seguramente PFC dentro dos pulmões e sustentar a troca gasosa em pacientes com grave insuficiência respiratória. Não houve comprometimento hemodinâmico e aumento da resistência vascular pulmonar. As complicações observadas durante a VLP foram a formação de tampões mucosos, pneumotórax em cinco pacientes e sangramento em seis. O extravasamento de PFC para a pleura foi observado em dois pacientes, desaparecendo lentamente sem evidência de efeitos nocivos. A presença de PFC nos alvéolos foi observada à radiologia por uma média de 23 dias (5-38 dias) depois da dose final de PFC. A lenta evaporação do PFC provavelmente era resultado de um substancial número de regiões pulmonares que eram pobremente ventiladas. Os pacientes foram acompanhados através de protocolos clínicos para identificação de processos pneumônicos; entretanto, nenhum dos pacientes desenvolveu sinais e sintomas clínicos de pneumonia após o uso de VLP por períodos de 16 a 21 meses<sup>(91)</sup>.

Hirschl *et al.*<sup>(11)</sup> também publicaram o primeiro estudo de ventilação líquida parcial em adultos com SDRA que não necessitaram MOEC, com bons resultados em nove pacientes submetidos a este tipo de ventilação. Não foram detectadas anormalidades hematológicas ou eletrolíticas, bem como nas funções renal e hepática. No seguimento de um ano, não foram observados efeitos adversos dos PFCs. Sete dos nove pacientes sobreviveram além de 28 dias depois da VLP e cinco pacientes receberam alta hospitalar. Esses são os primeiros dados disponíveis para avaliar a eficácia e segurança da ventilação líquida parcial com perfluorocarbonos em pacientes adultos com SDRA que não haviam sido submetidos à MOEC, sendo, portanto, completamente dependentes da VLP para as trocas gasosas.

Reickert *et al.*<sup>(92)</sup> analisaram a taxa de eliminação pulmonar de PFC durante a ventilação líquida parcial e também no sangue de 18 pacientes adultos com SDRA. Sugeriram que o perfluorobromido seria eliminado através de evaporação pelas vias aéreas na taxa inicial de  $13,6 \pm$

4,5ml/h. Após a administração da última dose de PFC, os níveis de PFC no gás expirado diminuíram a níveis mínimos durante as 48 horas seguintes. O perfluorocarbono permaneceu por períodos mais longos de tempo nas regiões dependentes dos pulmões quando comparadas com as regiões não dependentes. A concentração sérica de PFC era de  $0,26 \pm 0,05$ mg/dl no momento da última dose de perfluorobromo e somente diminuía de maneira não significativa durante oito dias.

### Surfactante e perfluorocarbonos

O uso do surfactante exógeno consiste hoje em uma modalidade bem estabelecida de tratamento da lesão pulmonar em neonatos com síndrome do desconforto respiratório. Nesse tipo de síndrome o surfactante melhora a complacência pulmonar e a troca gasosa, reduzindo significativamente a morbidade e mortalidade dessas crianças.

Os perfluorocarbonos apresentam características comuns aos surfactantes, tais como a sua baixa tensão superficial. Além de não interferirem com as propriedades dos surfactantes<sup>(12)</sup>, os PFCs têm papel protetor, reduzindo a destruição dos surfactantes por agentes externos<sup>(13,14)</sup>. Em modelos animais de deficiência ou disfunção de surfactante, a VLP com PFC pode aumentar a síntese e secreção de surfactante<sup>(93)</sup>. Na década de 90 surgiram estudos comparando o uso de surfactantes e perfluorocarbonos ou a associação destes em modelos de lesão pulmonar<sup>(93-95)</sup>. Leach *et al.*<sup>(94)</sup> verificaram melhora da sobrevida, dos padrões ventilatórios e de troca gasosa com ambos os métodos, bem como com a associação destes em modelo de lesão pulmonar em animais, mas com superioridade da VLP em relação ao surfactante exógeno. Mrozek *et al.*<sup>(96)</sup> observaram melhores resultados histopatológicos e funcionais quando, durante a associação entre esses métodos, o surfactante era administrado antes do perfluorocarbono. A explicação para isso baseia-se provavelmente no fato de que o PFC melhora a distribuição do surfactante previamente administrado e também pela diferença de densidade que faz com que o surfactante permaneça nos alvéolos, mantendo a tensão superficial.

Diferentes estratégias de ventilação com VLP e surfactante têm sido testadas<sup>(97,98)</sup>, com bons resultados nas trocas gasosas e na mecânica pulmonar, sendo os efeitos protetores dos PFCs dependentes da dose e da estratégia ventilatória<sup>(97)</sup>. Como esses modelos utilizavam períodos de observação de até cinco horas, Merz *et al.*<sup>(98)</sup> realizaram experimento semelhante com duração de 24 horas, em que verificaram melhora inicial com associação entre PFC e surfactante, que se manteve constante durante as 12 primeiras horas, piorando progressivamente a troca gasosa até o final do experimento. Esses achados demonstram que existe a necessidade de novos estudos e melhor



compreensão sobre a associação entre essas duas substâncias.

### Perspectivas da ventilação líquida

Inúmeros avanços têm sido descritos na utilização da ventilação líquida, embora existam várias limitações para seu uso, principalmente relativas ao seu alto custo. Sua utilização está restrita a poucos centros, especialmente nos Estados Unidos e Canadá, onde é utilizado o perfluorobromido (que é o único perfluorocarbono liberado para ensaios clínicos). Nos outros países são utilizados perfluorocarbonos ainda considerados não ideais para ventilação líquida. A dificuldade de manejo dos pacientes submetidos à ventilação líquida também são fatores determinantes que dificultam a sua utilização.

Até o presente momento, a ventilação líquida parcial é uma opção clínica apenas em casos de SDRA de alta gravidade, quando medidas convencionais não obtiveram sucesso.

Após 40 anos de estudos desse método, atualmente verificam-se grandes avanços nas investigações e na aplicação clínica dos perfluorocarbonos. Além de utilização em ventilação líquida, total ou parcial, outras indicações, como carreadores de substâncias terapêuticas diretamente aos pulmões e seu uso em transplantes pulmonares, representam novas esperanças na melhora da viabilidade pulmonar.

### REFERÊNCIAS

1. Kylstra JA, Paganelli CV, Lanphier EH. Pulmonary gas exchange in dogs ventilated with hyperbarically oxygenated liquid. *J Appl Physiol* 1966; 21:177-84.
2. Shaffer T, Wolfson M, Clark L. Liquid ventilation. *Pediatr Pulmonol* 1992;14:102-9.
3. Clark LC Jr, Gollan F. Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. *Science* 1966;152:1755-6.
4. Sargent J, Seffel R. Properties of perfluorinated liquids. *Fed Proc* 1970; 29:1699-703.
5. Peterson R. Measurement of the solubility of gases in oils. *Fed Proc* 1970; 29:1714-6.
6. Osburn JO. A method of estimating the solubility of gases in liquids. *Fed Proc* 1970;29:1704-7.
7. Gollan F, McDermott J, Johnson A, Namon R. Compliance and diffusion during respiration with fluorocarbon fluid. *Fed Proc* 1970;29:1725-30.
8. Patel M, Szanto P, Yates B. Survival and histopathologic changes in lungs of hamsters following synthetic liquid breathing. *Fed Proc* 1970; 29:1740-5.
9. Tuazon J, Modell J, Hood I, Swenson E. Pulmonary function after ventilation with fluorocarbon liquid (Caroxin-D). *Anesthesiology* 1973; 38:134-40.
10. Saga S, Modell J, Calderwood H, Lucas A, Tham M, Swenson E. Pulmonary function after ventilation with fluorocarbon liquid P-12F (Caroxin-F). *J Appl Physiol* 1973;34:160-4.
11. Hirschl R, Conrad S, Kaiser R, Zwischemberger J, Barlett R, Booth F, et al. Partial liquid ventilation in adult patients with ARDS. A multicenter phase I-II trial. *Ann Surg* 1998;228:692-700.
12. Modell J, Gollan F, Giammona S, Parker D. Effect of fluorocarbon liquid on surface tension properties of pulmonary surfactant. *Chest* 1970; 57:263-5.
13. Kylstra J, Shoenfisch W. Alveolar surface tension in fluorocarbon-filled lungs. *J Appl Physiol* 1972;33:32-5.
14. Ruefer R. Surfactant and alveolar surface forces after breathing of inert fluorinated liquid. *Fed Proc* 1970;29:1813-5.
15. Calderwood H, Modell J, Ruiz B, Brogdon J, Hood C. Pulmonary lavage with liquid fluorocarbon in a model of pulmonary edema. *Anesthesiology* 1973;38:141-4.
16. Modell J, Hood I, Kuck E, Ruiz B. Oxygenation by ventilation with fluorocarbon liquid (FX-80). *Anesthesiology* 1971;34:312-20.
17. Calderwood H, Ruiz B, Tham M, Modell J, Saga S, Hood C. Residual levels and biochemical changes after ventilation with perfluorinated liquid. *J Appl Physiol* 1975;39:603-7.
18. Modell J, Calderwood H, Ruiz B, Tham M, Hood C. Liquid ventilation of primates. *Chest* 1976;69:79-81.
19. Hood C, Modell J. A morphologic study of long-term retention of fluorocarbon after liquid ventilation. *Chest* 2000;118.
20. Holaday D, Fiseorova-Bergerova V, Modell J. Uptake, distribution, and excretion of fluorocarbon FX-80 (Perfluorobutyl Perfluorotetrahydrofuran) during liquid breathing in the dog. *Anesthesiology* 1972;37:387-94.
21. Wolfson M, Greenspan J, Shaffer T. Liquid-assisted ventilation: an alternative respiratory modality. *Pediatr Pulmonol* 1998;26:42-63.
22. Weis C, Fox W, Phillips C, Wolfson M, Shaffer T. Perfluorochemical elimination from the lungs: effect of initial dose. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30:324-9.
23. Kishioka C, Dorigi M, Rubin B. Perfluorooctyl bromide (perflubron) stimulates mucin secretion in the ferret trachea. *Chest* 1999;115:823-8.
24. Thomas S, Gradon L, Pratsinis S, Pratt R, Fotou G, Mcgoron A, et al. Perfluorocarbon compound aerosols for delivery to the lung as potential 19F magnetic resonance reporters of regional pulmonary pO<sub>2</sub>. *Invest Radiol* 1997;32:29-38.
25. Waschke K, Frietsch T. Modified hemoglobins and perfluorocarbons. *Curr Opin Anaesthesiol* 1999;12:195-202.
26. Sloviter HA, Yamada H, Ogoshi S. Some effects of intravenously administered dispersed fluorochemicals in animals. *Fed Proc* 1970;29:1755-7.
27. Geyer R. Whole animal perfusion with fluorocarbon dispersions. *Fed Proc* 1970;29:1758-63.
28. Clark LC Jr, Kaplan S, Becattini F, Benzing III G. Perfusion of whole animals with perfluorinated liquid emulsions using the Clark bubble-defoam heart-lung machine. *Fed Proc* 1970;29:1764-70.
29. Nosé Y, Kon T, Weber D, Mrava G, Malchesky P, MacDermott H, et al. Physiological effects of intravascular fluorocarbon liquids. *Fed Proc* 1970;29:1789-804.
30. Fox W, Weis C, Cox C, Farina C, Drott H, Wolfson M, et al. Pulmonary administration of gentamicin during liquid ventilation in a newborn lamb lung injury model. *Pediatrics* 1997;100:E:5.
31. Wolfson M, Greenspan J, Shaffer T. Pulmonary administration of vasoactive substances by perfluorochemical ventilation. *Pediatrics* 1996; 97:449-55.
32. Itano H, Aoe M, Ichiba S, Yamashita M, Date H, Andou A, et al. Partial liquid ventilation for acute allograft dysfunction after canine lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1999;67:332-9.
33. Loehe F, Mueller C, Bittmann I, Messmer K, Schildberg F. Influence of long-term preservation with endobronchially administered perfluoro-

- decalin on pulmonary graft function. *Transplantation* 2000;70:1417-24.
34. Andrade C, Tonietto T, Martins L, et al. Performance pulmonar durante ventilação líquida parcial com perfluorocarbono em modelo canino de transplante pulmonar unilateral. *J Pneumol* 2001;s3-s4.
  35. Modell J, Newby E, Ruiz B. Long-term survival of dogs after breathing oxygenated fluorocarbon liquid. *Fed Proc* 1970;29:1731-6.
  36. Moskowitz G. A mechanical respirator for control of liquid breathing. *Fed Proc* 1970;29:1751-2.
  37. Shaffer T, Moskowitz G. Demand-controlled liquid ventilation of the lungs. *J Appl Physiol* 1974;36:208-13.
  38. Sekins K. Recent innovations in total liquid ventilation system and component design. *Biomed Instrum Technol* 1999;33:277-84.
  39. Hirschl R, Merz S, Montoya P, Parent A, Wolfson M, Shaffer T, et al. Development and application of a simplified liquid ventilator. *Crit Care Med* 1995;23:157-63.
  40. Lowe C, Tuma R, Sivieri E, Shaffer T. Liquid ventilation: cardiovascular adjustments with secondary hyperlactatemia and acidosis. *J Appl Physiol* 1979;47:1051-7.
  41. Lowe C, Shaffer T. Pulmonary vascular resistance in the fluorocarbon-filled lung. *J Appl Physiol* 1986;60:154-9.
  42. Koen P, Wolfson M, Shaffer T. Fluocarbon ventilation: maximal expiratory flows and CO<sub>2</sub> elimination. *Pediatr Res* 1988;24:291-6.
  43. Fuhrman BP, Paczan PR, DeFrancis M. Perfluorocarbon-associated gas exchange. *Crit Care Med* 1991;19:712-22.
  44. Loer SA, Tarnow J. Effects of partial liquid ventilation with perfluorocarbons on pressure-flow relationships, vascular compliance, and filtration coefficients of isolated blood-perfused rabbit lungs. *Crit Care Med* 1998;26:2037-41.
  45. Loer S, Wolfgang S, Ebel D, Tarnow J. Effects of partial liquid ventilation on regional pulmonary blood flow distribution of isolated rabbit lungs. *Crit Care Med* 2000;28:1522-32.
  46. Gauger P, Overbeck M, Koeppe R, Shulkin B, Hrycko J, Weber E, et al. Distribution of pulmonary blood flow and total lung water during partial liquid ventilation in acute lung injury. *Surgery* 1997;122:313-23.
  47. Rich P, Reickert C, Mahler S, Sawada S, Awad S, Kazerooni E, et al. Prolonged partial liquid ventilation in spontaneously breathing awake animals. *Crit Care Med* 1999;27:941-5.
  48. Herman L, Fuhrman B, Papo M, Steinhorn D, Leach C, Salman N, et al. Cardiorespiratory effects of perfluorocarbon-associated gas exchange at reduced oxygen concentrations. *Crit Care Med* 1995;23:553-9.
  49. Mates E, Hildebrandt J, Jackson J, Tarczy-Hornoch P, Hlastala M. Shunt and ventilation-perfusion distribution during partial liquid ventilation in healthy piglets. *J Appl Physiol* 1997;82:933-42.
  50. Sachdeva R, Guntupalli K. Acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Clin* 1997;13:503-21.
  51. Leach C, Fuhrman B, Morin III F, Rath M. Perfluorocarbon-associated gas exchange (partial liquid ventilation) in respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, controlled study. *Crit Care Med* 1993;21:1270-8.
  52. Aly H, Luederes M, Weiswasser J, Parravicini E, DeKlerk A, Stolar C. Partial liquid ventilation (PLV) and lung injury: is PLV able to modify pulmonary vascular resistance? *J Pediatr Surg* 1997;32:197-202.
  53. Cardozo R, Steendijk P, Baan J, Brouwers H, Vroomen M, Bel F. Right ventricular function in respiratory distress syndrome and subsequent partial liquid ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:374-9.
  54. Quintel M, Heine M, Hirschl R, Tillmanns R, Wessendorf V. Effects of partial liquid ventilation on lung injury in a model of acute respiratory failure: a histologic and morphometric analysis. *Crit Care Med* 1998;26:833-43.
  55. Hirschl R, Parent A, Tooley R, McCracken M, Johnson K, Shaffer T, et al. Liquid ventilation improves pulmonary function, gas exchange, and lung injury in a model of respiratory failure. *Ann Surg* 1995;221:80-9.
  56. Ricard JD, Martin-Lefèvre L, Dreyfuss D, Saumon G. Alveolar permeability and liquid absorption during partial liquid ventilation of rats with perflubron. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:44-9.
  57. Papo M, Paczan P, Fuhrman B, Steinhorn D, Heman L, Leach C, et al. Perfluorocarbon-associated gas exchange improves oxygenation, lung mechanics, and survival in a model of adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1996;24:466-74.
  58. Lange N, Kozlowski J, Gust R, Shapiro S, Schuster D. Effect of partial liquid ventilation on pulmonary vascular permeability and edema after experimental acute lung injury. *Am J Resp Crit Care Med* 2000;162:271-7.
  59. Overbeck M, Pranikoff T, Yadao C, Hirschl R. Efficacy of perfluorocarbon partial liquid ventilation in a large animal model of acute respiratory failure. *Crit Care Med* 1996;24:1208-14.
  60. Herman L, Fuhrman B, Kaiser R, Penfil S, Foley C, Papo M, et al. Perfluorocarbon-associated gas exchange in normal and acid-injured large sheep. *Crit Care Med* 1996;24:475-81.
  61. Lim C, Koh Y, Jung B, Lee S, Kim W, Kim D, et al. An optimal dose of perfluorocarbon for respiratory mechanics in partial liquid ventilation for dependent lung-dominant acute lung injury. *Chest* 2000;117:199-204.
  62. Tooley R, Hirschl R, Parent A, Bartlett R. Total liquid ventilation with perfluorocarbons increases pulmonary end-expiratory volume and compliance in the setting of lung atelectasis. *Crit Care Med* 1996;24:268-73.
  63. Tarczy-Hornoch P, Hildebrandt J, Jackson J. Gravitational effects on volume distribution in a model of partial and total liquid ventilation. *Respir Physiol* 2000;120:125-38.
  64. Degraeuwe P, Vos G, Geskens G, Geilen J, Blanco C. Effect of perfluorochemical liquid ventilation on cardiac output and blood pressure variability in neonatal piglets with respiratory insufficiency. *Pediatr Pulmonol* 2000;30:114-24.
  65. Koleff M, Schuster D. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:27-37.
  66. Matthay M. Acute lung injury. *Chest* 1999;116:119-26.
  67. Repine JE, Cheronis JC, Rodell TC, Linas SL, Patt A. Pulmonary oxygen toxicity and ischemia-reperfusion injury. A mechanism in common involving xanthine oxidase and neutrophils. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:483-5.
  68. Smith T, Steinhorn D, Thusu K, Fuhrman B, Dandona P. A liquid perfluorochemical decreases in vitro production of reactive oxygen species by alveolar macrophages. *Crit Care Med* 1995;23:1533-9.
  69. Steinhorn D, Papo M, Aljada A, Thusu K, Fuhrman B, Dandonna P. Partial liquid ventilation (LVP) with perflubron decreases oxidative damage to the lung during experimental injury. *Crit Care Med* 1996;24:A148.
  70. Steinhorn D, Papo M, Aljada A, Rotta A, Fuhrman B, Dandonna P. Liquid ventilation attenuates pulmonary oxidative damage. *J Crit Care* 1999;14:20-8.
  71. Rotta AT, Gunnarsson B, Hernan LJ, Fuhrman BP, Steinhorn DM. Partial liquid ventilation with perflubron attenuates in vivo oxidative damage to proteins and lipids. *Crit Care Med* 2000;28:202-8.
  72. Rotta A, Steinhorn D. Partial liquid ventilation reduces pulmonary neutrophil accumulation in an experimental model of systemic endotoxemia and acute lung injury. *Crit Care Med* 1998;26:1707-15.
  73. Woods CM, Neslund G, Kornbrust ES, Flaim SF. Perflubron attenuates neutrophil adhesion to activated endothelial cells in vitro. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;278:1008-17.

74. Baba A, Kim YK, Zhang H, Liu M, Slutsky AS. Perfluorocarbon blocks tumor necrosis factor-alpha-induced interleukin-8 release from alveolar epithelial cells in vitro. *Crit Care Med* 2000;28:1113-8.
75. Thomassen MJ, Buhrow LT, Wiedemann HP. Perflubron decreases inflammatory cytokine production by human alveolar macrophages. *Crit Care Med* 1997;25:2045-7.
76. Forman MB, Ingram DA, Murray JJ. Role of perfluorochemical emulsions in the treatment of myocardial reperfusion injury. *Am Heart J* 1992;124:1347-57.
77. Kawamae K, Pristine G, Chiumello D, Tremblay L, Slutsky A. Partial liquid ventilation decreases serum tumor necrosis factor-alpha concentrations in a rat acid aspiration lung injury model. *Crit Care Med* 2000;28:479-83.
78. Kirmse M, Fujino Y, Hess D, Kacmarek R. Positive end-expiratory pressure improves gas exchange and pulmonary mechanics during partial liquid ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1550-6.
79. Zobel G, Rodl S, Urlesberger B, Dacar D, Trafojer U, Tratina A. The effect of positive end-expiratory pressure during partial liquid ventilation in acute injury in piglets. *Crit Care Med* 1999;27:1934-9.
80. Fujino Y, Kirmse M, Hess D, Kacmarek R. The effect of mode, inspiratory time, and positive end-expiratory pressure on partial liquid ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;1087-95.
81. Max M, Kuhlen R, Lopez F, Reyle-Hahn S, Baumert J, Rossaint R. Combining partial liquid ventilation and prone position in experimental acute lung injury. *Anesthesiology* 1999;91.
82. Doctor A, Mazzoni MC, DelBalzo U, DiCanzio J, Arnold JH. High-frequency oscillatory ventilation on the perfluorocarbon-filled lung: preliminary results in an animal model of acute lung injury. *Crit Care Med* 1999;27:2500-7.
83. Uchida T, Nakazawa K, Yokoyama K, Makita K, Amaha K. The combination of partial liquid ventilation and inhaled nitric oxide in the severe oleic acid lung injury model. *Chest* 1998;113:1658-66.
84. Max M, Kuhlen R, Falter F, Reyle-Hahn M, Dembinski R, Rossaint R. Effect of PEEP and inhaled nitric oxide on pulmonary gas exchange during gaseous and partial liquid ventilation with small volumes of perfluorocarbon. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:383-90.
85. Greenspan J, Wolfson M, Rubenstein S, Shaffer T. Liquid ventilation of preterm baby. *Lancet* 1989;ii:1095.
86. Greenspan J, Wolfson M, Rubenstein D, Shaffer T. Liquid ventilation of human preterm neonates. *J Pediatr* 1990;117:106-11.
87. Leach CL, Greenspan JS, Rubenstein SD, Shaffer TH, Wolfson MR, Jackson JC, et al. Partial liquid ventilation with perflubron in premature infants with severe respiratory distress syndrome. The LiquiVent Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:761-7.
88. Greenspan J, Fox W, Rubenstein D, Wolfson M, Spinner S, Shaffer T. Partial liquid ventilation in critically ill infants receiving extracorporeal life support. *Pediatrics* 1997;991-5.
89. Gauger P, Pranikoff T, Schreiner R, Moler F, Hirschil R. Initial experience with partial liquid ventilation in pediatric patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1996;24:16-22.
90. Hirschil R, Pranikoff T, Gauger P, Schreiner R, Dechert R, Bartlett R. Liquid ventilation in adults, children, and full-term neonates. *Lancet* 1995;346:1201-2.
91. Hirschil R, Pranikoff T, Wise C, Overbeck M, Gauger P, Schreiner R, et al. Initial experience with partial liquid ventilation in adult patients with the acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 1996;275:383-9.
92. Reickert C, Pranikoff T, Overbeck M, Kazerooni E, Massey K, Bartlett R, et al. The pulmonary and systemic distribution and elimination of perflubron from adult patients treated with partial liquid ventilation. *Chest* 2001;119:515-22.
93. Steinhorn D, Leach C, Fuhrman B, Holm B. Partial liquid ventilation enhances surfactant phospholipid production. *Crit Care Med* 1996;24:1252-6.
94. Leach C, Holm B, Morin III F, Fuhrman B, Papo M, Stienhorn D, et al. Partial liquid ventilation in premature lambs with respiratory distress syndrome: efficacy and compatibility with exogenous surfactant. *J Pediatr* 1995;126:412-20.
95. Mrozek J, Smith K, Simonton S, Bing D, Meyers P, Connett J, et al. Perfluorocarbon priming and surfactant: physiologic and pathologic effects. *Crit Care Med* 1999;27:916-22.
96. Mrozek J, Smith K, Bing D, Meyers P, Simonton S, Connett J, et al. Exogenous surfactant and partial liquid ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1058-65.
97. Wolfson MR, Kechner NE, Roache RF, DeChadarevian JP, Friss HE, Rubenstein SD, et al. Perfluorochemical rescue after surfactant treatment: effect of perflubron dose and ventilatory frequency. *J Appl Physiol* 1998;84:624-40.
98. Merz U, Kellinghaus M, Häusler M, Pakrawan N, Klosterhalfen B, Hörnchen H. Partial liquid ventilation with surfactant: effects on gas exchange and lung pathology in surfactant-depleted piglets. *Intensive Care Med* 2000;26:109-16.