

UNIVERSIDADE DO PORTO

Mestrado Integrado em Medicina

INTERACÇÃO PULMÃO-RIM

EM DOENTES CRÍTICOS

Revisão dos mecanismos fisiopatológicos

Ana Andreia de Melo Rodrigues

Orientador:

Professor Doutor Álvaro José Barbosa Moreira da Silva

PORTO, 2010/2011

Índice

AGRADECIMENTOS	4
RESUMO.....	5
ABSTRACT	7
INTRODUÇÃO	8
OBJECTIVO	12
MATERIAL E MÉTOSOS.....	13
RESULTADOS	14
Efeitos da <i>Acute Kidney Injury</i> na Função Pulmonar	15
AKI como Factor Prognóstico em Doentes com ALI	20
Efeito do Estado Volémico e das Técnicas Dialíticas na Função Pulmonar	20
Efeitos da <i>Acute Lung Injury</i> e Ventilação Mecânica na Função Renal	21
Ventilação Mecânica: Estratégias de Protecção de Lesão Pulmonar e Hipercapnia Permissiva	27
DISCUSSÃO	30
CONCLUSÃO.....	32
BIBLIOGRAFIA	34

AGRADECIMENTOS

Ao meu tutor, Professor Doutor Álvaro Moreira da Silva.

Aos meus Pais.

Ao Bruno.

À Rita e Raquel.

Aos companheiros do “*progresso*”.

RESUMO

Introdução: A interacção pulmão-rim é conhecida desde o século passado, quando a lesão pulmonar complicada com insuficiência renal aguda era denominada como “pulmão urémico” e caracterizada por existência de estado hipervolémico e aumento da permeabilidade vascular. Com o advento das técnicas dialíticas não se verificou a diminuição significativa da relação deletéria rim-pulmão e, desta forma, foi proposta a existência de mecanismos fisiopatológicos alternativos. Numa outra perspectiva, a *acute lung injury (ALI)* e as técnicas de suporte ventilatório artificial podem causar alterações morfológicas e funcionais no rim, levando à *acute kidney injury (AKI)*.

No doente crítico, a interacção pulmão-rim está associada a uma taxa de mortalidade muito elevada. Apesar deste facto, ainda não é reconhecida como uma síndrome clínica (diferente da definida por Goodpasture) e não existem protocolos estabelecidos para minimizar as repercussões entre os sistemas de órgãos. Para isto, é importante compreender os mecanismos fisiopatológicos da interacção pulmão-rim.

Objectivo: Revisão bibliográfica dos mecanismos fisiopatológicos da interacção pulmão-rim em doentes críticos.

Materiais e Métodos: Revisão de artigos científicos publicados em revistas referidas no Index Medicus utilizando os motores de busca PUBMED e MEDLINE OVID. Palavras-chave: (a) “acute kidney injury”, (b) “acute lung injury”, (c) “acute respiratory distress syndrome”, (d) “critical care” (e) “mechanical ventilation”, (f) “fluid balance”, (g) “renal replacement therapy”, (h) “a+(b+c)”, (i) “a+d”, (j) “a+e”, (k) “a+f”, (l) “a+g”, (m) “(b+c)+d”, (n) “(b+c)+e”, (o) “(b+c)+f”. Foram incluídos os artigos publicados até 2011 e excluídos artigos não editados em inglês, casos clínicos, correspondência e opiniões de peritos.

Resultados: Para os objectivos propostos obtiveram-se 115 artigos que permitiram os seguintes resultados: (a) a interacção pulmão-rim ocorre em vários contextos nas Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) e deve-se à perda de equilíbrio da resposta inflamatória, imune e do metabolismo dos mediadores solúveis; (b) A AKI induz ALI pela desregulação das proteínas membranares, pelos elevados níveis de citocinas e activação dos neutrófilos; (c) A ALI induz a AKI por hipoxémia, hipercapnia e pelos efeitos mecânicos do suporte ventilatório artificial; (d) o estado volémico, a diálise e as estratégias de ventilação protectora pulmonar podem minimizar as repercussões entre os sistemas de órgãos.

Discussão e Conclusão: Apesar da recente compreensão dos conceitos da interacção pulmão-rim, as estratégias terapêuticas apresentadas não são consensuais, tanto pelos efeitos laterais

inerentes bem como pela falha na transposição dos resultados dos modelos animais para os humanos. Desta forma, são necessárias evidências adicionais para implementar estas estratégias na UCI e para a elaboração de *guidelines* específicas. O desenvolvimento de outras estratégias terapêuticas mais eficazes e direccionadas é uma meta ambicionada. O objectivo futuro é reconhecer a interacção pulmão-rim como uma entidade importante nos doentes críticos e melhorar o prognóstico dos doentes com AKI e ALI associadas.

Abstract

Introduction: The kidney-lung interaction is known since the last century, when the lung injury complicated with acute renal failure was referred to as "uremic lung" and characterized by the existence of a hypervolemic state and increased vascular permeability. With the advent of dialysis techniques there was no significant decrease in the deleterious kidney-lung relation and so it was proposed the existence of alternative pathophysiological mechanisms. From another perspective, the acute lung injury (ALI) and the techniques of artificial ventilatory support may cause morphological and functional changes in the kidney, leading to acute kidney injury (AKI). In critically ill patients, the kidney-lung interaction is associated with an exceptionally high mortality rate. Despite this fact, it is not yet recognized as a clinical syndrome (different from the one defined by Goodpasture) and there are no established protocols to minimize the impact between organ systems. For this, it is important to understand the pathophysiological mechanisms of kidney-lung interaction.

Objective: Literature review of the pathophysiology of kidney-lung interaction in critically ill patients.

Materials and Methods: Review of scientific articles published in journals listed in Index Medicus search engines using PubMed and OVID MEDLINE. **Keywords:** (a) "acute kidney injury," (b) "acute lung injury," (c) "acute respiratory distress syndrome", (d) "critical care" (e) "mechanical ventilation", (f) "fluid balance", (g) "renal replacement therapy" (h) "a + (b + c)," (i) "+ d", (j) "a + e" (k) "a + f "(l)" a + g "(m)" (b + c) + d "(n)" (b + c) + e "(o)" (b + c) + f ". It was included articles published up to 2011 and excluded articles not published in English, case reports, correspondence and expert's opinion.

Results: For the objectives proposed 115 articles were obtained, which enabled the following results: (a) kidney-lung interaction occurs in various contexts in the Intensive Care Unit (ICU) and is due to loss of balance in the inflammatory immune response and in the metabolism of soluble mediators, (b) AKI induced ALI by the deregulation of membrane proteins, high cytokine's levels and neutrophil's activation, (c) The ALI induced AKI by hypoxemia, hypercapnia, and by the mechanical effects of artificial ventilatory support (d) volume status, dialysis and lung protective ventilation strategies can minimize the impact between organ systems.

Discussion and Conclusion: Despite the recent understanding of the concepts of lung-kidney interactions, the presented therapeutic strategies are not consensual due to the inherent side effects as well as the flaw in the transfer of the results from animal to human models. Thus, further evidence is needed to implement these strategies in the ICU and for the development of

specific guidelines. The development of therapeutic strategies more effective and targeted is a desirable goal. The future objective is to recognize kidney-lung interaction as an important entity in critically ill patients and improve the prognosis of patients with associated AKI and ALI.

INTRODUÇÃO

A interacção pulmão-rim é conhecida desde o início do século passado. Lange fez a primeira descrição de edema pulmonar no contexto de insuficiência renal em 1901. (1)

Em 1919, Goodpasture descreveu a *síndrome pulmão-rim* num doente de 18 anos com hemorragia pulmonar e glomerulonefrite rapidamente progressiva. (2) Esta síndrome de etiologia auto-imune resulta de doenças pouco frequentes, como a granulomatose de Wegener e a doença de Goodpasture. (3) (4)

Nos anos 30, foi possível caracterizar radiologicamente as alterações pulmonares, descritas como opacidades hilares. A imagem e a descrição de Langué completam o conceito de *pulmão urémico*. Segundo *Alwall et al*, o *pulmão urémico* deve-se ao excesso de volume e aumento do extravasamento capilar, possivelmente causado por *substâncias urémicas*. (1) Vinte anos depois, Hopps e Wissler descreveram a formação de membranas hialinas e exsudados inflamatórios nos alvéolos do pulmão urémico. (1) E, em 1978, *Rackow e Fein* verificaram que as lesões pulmonares podem existir sem estado hipervolémico. (5)

A insuficiência respiratória aguda hipoxémica, no contexto do doente crítico, é classificada de acordo com a gravidade da hipoxémia em *Acute Lung Injury* (ALI) e *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS).

Acute Lung Injury (ALI) e a sua manifestação mais grave, *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), são categorias da insuficiência respiratória hipoxémica e apresentam-se como causas importantes de morbidade e mortalidade em doentes críticos. (6) Brun-Buisson et al, num estudo de coorte multinacional Europeu, demonstraram que 7,1% das admissões nas UCI são de doentes com ALI, e 54% destes desenvolveram ARDS. (7) A taxa de mortalidade pode variar de 31 a 74%. (8)

Clinicamente, ALI é caracterizada por hipoxémia grave e infiltrados pulmonares bilaterais difusos não-cardiogénicos. (6) A gravidade da hipoxemia é crescente nas duas entidades: a pressão parcial de oxigénio no sangue arterial por fracção de oxigénio

inspirado ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$) é inferior a 300 nos doentes com ALI e menor que 200 em doentes nos ARDS. (6)

Um estudo coorte Australiano mostrou que doentes com ARDS têm maior taxa de mortalidade do que os com ALI que não preenchem os critérios de ARDS, 34% versus 15%, respectivamente. (9)

A história natural da ALI/ARDS desenrola-se em duas etapas: a fase aguda e a tardia. A fase aguda é caracterizada por ruptura da barreira epitelial e alvéolo-arterial, aumento da permeabilidade oncótica no interstício e no espaço alveolar (formação da membrana hialina), e extensa reacção inflamatória (libertação de citocinas e infiltração de neutrófilos). A fase tardia é caracterizada pela formação de fibrose e cicatriz pulmonar. (10) (11) (12) Os mecanismos celulares e moleculares primários da ALI têm origem multifactorial e envolvem *stress* oxidativo, activação da resposta imune inata, inflamação, coagulação e apoptose. (13) (12)

A ALI está associada a diversas etiologias clínicas. As causas directas mais frequentes são a pneumonia e a aspiração de conteúdo gástrico; as causas indirectas são a sépsis e o trauma. (14) (1). Embora a insuficiência renal aguda (IRA) ainda não seja reconhecida como uma causa da ALI/ARDS, está relacionada com muitas causas indirectas como a sépsis, trauma, choque hemorrágico e pancreatite aguda. (1) (15)

Na insuficiência respiratória hipoxémica, o suporte ventilatório artificial associado à oxigenioterapia promove as trocas gasosas e diminui o trabalho respiratório. (16) Contudo, as taxas de mortalidade mantêm-se elevadas. Os doentes com ALI raramente morrem de hipoxémia ou hipercapnia (menos de 20% dos doentes). A principal causa de morte é a síndrome da falência múltipla de órgãos (MODS), a qual inclui a IRA. (16)

A ventilação mecânica (VM) compromete a função renal através de vários mecanismos: efeitos hemodinâmicos, neurohormonais e inflamatórios. Estes mecanismos deletérios afectam a perfusão, induzem alteração estrutural e funcional e podem determinar a IRA. (14) (17)

A IRA é definida como redução abrupta da função renal, com aumento da creatinina sérica (aumento absoluto $\geq 0,3$ mg/dL; aumento percentual $\geq 50\%$) e/ou redução do débito urinário, num período de 48 horas. (18) (19) (20) Pequenas subidas

dos níveis séricos da creatinina estão associados a diminuição exponencial da função renal e devem ser avaliados de acordo com o estado de volémia. A avaliação do débito urinário (oligúria/anúria) tem baixa especificidade porque está dependente do estado de hidratação, do uso de diuréticos e da possibilidade de existir obstrução do tracto urinário.

Para classificar o grau de lesão renal na IRA foram criadas duas classificações: RIFLE e AKI Network Staging System (AKIN). A classificação moderna de IRA permite-nos usar tanto os critérios RIFLE como AKIN. (18) (19)

Em 2004, foi estabelecido pelo *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) o sistema RIFLE, que padroniza a definição de AKI e engloba as duas síndromes mais comuns na UCI (sépsis e ARDS). Na IRA o acrónimo RIFLE é uma classificação crescente de gravidade – *R*isc, *I*njury, *F*ailur - e duas classes de prognóstico – *L*oss, *E*nd Stage Kidney Disease (ESKD). (18) (21)

Os três graus de gravidade são definidos com base nas alterações da creatinina sérica ou débito urinário; os dois critérios de prognóstico estão relacionados com o período de *Renal Replacement Therapy* (RRT) (mais de 4 semanas classifica-se como *Loss*; mais de 3 meses como *End Stage Kidney Disease*). (22)

Em 2007, a AKIN propôs alterações nos critérios RIFLE e surgiram os critérios AKIN. As alterações pretenderam: ampliar a categoria de risco RIFLE e definir como falência renal doentes tratados com RRT independentemente do valor de creatinina e débito urinário em que iniciaram o suporte renal. (23) (19)

Propôs-se classificar numericamente (1,2 e 3) os estádios R, I e F. Estes critérios são mais sensíveis na avaliação da AKI.

As concentrações de creatinina sérica não aumentam até cerca de metade da função renal ter sido perdida. Este biomarcador, embora seja classicamente usado no diagnóstico de AKI, tem fraca sensibilidade durante alterações agudas da função renal, mas é importante como factor de prognóstico. (23) A inexistência de um biomarcador precoce é o maior impedimento para o desenvolvimento de novas estratégias preventivas da AKI. Vários estudos mostraram a emergência de novos biomarcadores, como a cistetina C, a IL-18, *kidney injury molecule-1* (KIM-1) e *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL), que podem ser detectados num período de 24 a 48 horas,

menor período do que o necessário para a detecção da alteração dos níveis de creatinina sérica. (24) (25)

A disfunção renal pode ser adequadamente tratada com técnicas dialíticas, embora as taxas de mortalidade prevaleçam elevadas. (1) Um estudo multicêntrico recente mostrou que IRA ocorre em mais de 30% dos doentes críticos, 5-6% destes têm necessidade de técnicas dialíticas, e está associada a uma taxa de mortalidade intra-hospitalar de 60,3% (26) A elevada taxa de mortalidade deve-se, não apenas à disfunção renal, mas ao desenvolvimento de MODS, com disfunção respiratória e prolongamento da necessidade de suporte ventilatório. (14) (27)

A interacção entre o *Acute Lung Injury* (ALI) e o *Acute Kidney Injury* (AKI) constitui uma síndrome clínica muito comum na UCI, mas diferente da descrita por *Goodpasture* em 1919.

ALI/ARDS e AKI agravam de forma sinérgica o prognóstico dos doentes da UCI. Quando combinadas, têm uma taxa de mortalidade superior a 80%. (28)

Devido à elevada incidência e mortalidade, é relevante compreender os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela interacção pulmão-rim nos doentes críticos de forma a desenvolver novas estratégias terapêuticas para minimizar as repercussões da interacção entre órgãos.

Esta tese pretende abordar a interacção pulmão-rim através da revisão dos mecanismos fisiopatológicos responsáveis. Serão revistos sob duas perspectivas:

- Os efeitos renais da ALI e MV;
- Os efeitos pulmonares da AKI.

OBJECTIVO

Esta dissertação tem como objectivo fazer uma revisão bibliográfica sobre os mecanismos fisiopatológicos da interacção pulmão rim em doentes críticos.

MATERIAL E MÉTODOS

Revisão de artigos científicos publicados em revistas referidas no Index Medicus utilizando para tal os motores de busca PUBMED e MEDLINE OVID. Palavras-chave: (a) “acute kidney injury”, (b) “acute lung injury”, (c) “acute respiratory distress syndrome”, (d) “critical care” (e) “mechanical ventilation”, (f) “fluid balance”, (g) “renal replacement therapy”, (h) “a+b/c”, (i) “a+d”, (j) “a+e”, (k) “b/c+d”, (l) “b/c+e” (m) “a+f”.

Foram incluídos os artigos:

1. Publicados até 2011;
2. Referentes à epidemiologia da IRA;
3. Referentes à definição e diagnóstico da IRA;
4. Referentes à IRA e MSOF;
5. Referentes à epidemiologia da ALI;
6. Referentes à definição e diagnóstico da ALI;
7. Referentes à Ventilação Mecânica e VILI;
8. Referentes à Ventilação Mecânica e MSOF;
9. Referentes à Interação Pulmão-Rim;
10. Referentes a Estratégias de Ventilação Mecânica;
11. Referentes a Fluidoterapia;
12. Referentes a RRT.

Foram excluídos:

1. Artigos não editados em inglês.
2. Casos clínicos, correspondência e opiniões de peritos.

RESULTADOS

Foram encontrados 115 artigos:

1. Referentes à epidemiologia da IRA: 1	0,9%
2. Referentes à definição e diagnóstico da IRA: 12	10,4%
3. Referentes à IRA e MSOF: 12	10,4%
4. Referentes à epidemiologia da ALI: 3	2,6%
5. Referentes à definição e diagnóstico da ALI: 10	8,7%
6. Referentes à Ventilação Mecânica e VILI: 9	7,8%
7. Referentes à Ventilação Mecânica e MODS: 20	17,4%
8. Referentes à Interação Pulmão-Rim: 29	25,2%
9. Referentes a Estratégias de Ventilação Mecânica: 10	8,7%
10. Referentes a Fluidoterapia: 5	4,4%
11. Referentes a RRT: 4	3,5%

EFEITO DA *ACUTE KIDNEY INJURY* NA FUNÇÃO PULMONAR

Na UCI, a *Acute Kidney Injury* está frequentemente associada à *Acute Lung Injury*. Estas patologias combinadas elevam a taxa de mortalidade dos doentes críticos para 80%. (1) Devido à elevada mortalidade, foram desenvolvidos estudos com modelos animais e humanos que demonstram o papel da AKI na patogénese e desenvolvimento da ALI, e a importância das técnicas dialíticas no prognóstico dos doentes críticos. (29)

Os mecanismos conhecidos de lesão pulmonar induzida pela AKI são: desregulação da *clearance* da água e sais, reacção inflamatória, resposta imune inata, *stress oxidativo* e apoptose. (30) (31)

DESREGULAÇÃO DA *CLEARANCE* DA ÁGUA E SAIS

Na insuficiência respiratória hipoxémica há comprometimento das trocas gasosas devido ao aumento da permeabilidade capilar e à desregulação da *clearance* da água e sais no epitélio alveolar. Os canais e as proteínas transportadoras de água e iões existentes no epitélio pulmonar são as aquaporinas, canais de Na⁺ epiteliais (ENaC) e as Na,K-ATPase. A relação da AKI com a desregulação destes componentes membranares tem sido estudada recentemente. (30)

Rabb et al. através de quatro modelos animais de AKI (lesão isquémica unilateral, lesão isquémica bilateral, nefrectomia bilateral e placebo) demonstraram que há aumento da permeabilidade vascular pulmonar com concomitante diminuição da regulação dos ENaC, Na,K-ATPase e aquaporina-5. Contudo, a desregulação das proteínas membranares ocorre especificamente na AKI induzida por isquemia bilateral ou nefrectomia bilateral. Desta forma, o aumento da permeabilidade pulmonar é mediado por efeitos sistémicos da AKI (toxinas urémicas desconhecidas), em vez de efeitos dependentes dos produtos de reperfusão após lesão isquémica. (32)

Outros estudos com modelos animais têm mostrado que a desregulação da ENaC, Na,K-ATPase e aquaporinas provocada pela AKI pode resultar em ARDS em humanos. (29)

INFLAMAÇÃO E RESPOSTA IMUNE INATA

A inflamação é o componente mais importante na iniciação e exacerbação da AKI, contudo, a resposta inflamatória não se limita ao rim. (12) (33)

A resposta inflamatória resulta na activação endotelial, adesão leucocitária às células endoteliais e comprometimento do fluxo sanguíneo microvascular. A activação dos leucócitos pode ser efectua por citocinas ou por espécies reactivas ao oxigénio. (34)

As **citocinas e quimiocinas** são fundamentais quer na iniciação quer na progressão da AKI e da ALI e são responsáveis pelos efeitos locais e sistémicos da lesão renal. (35)

Após AKI isquémica, *Star e colaboradores* demonstraram a activação da transcrição de factores inflamatórios no pulmão, como o *nuclear factor- κ B* e o *p38 mitogen-activated protein kinase*, bem como o efeito protector da *α -melanocyte stimulating hormone (α -MSH)* na lesão pulmonar induzida pela AKI. A α -MSH é uma citocina anti-inflamatória e a sua acção faz diminuir os níveis de citocinas inflamatórias, a produção de ácido nítrico e a expressão da *neutrophil adhesion molecule*. (36) (37)

Hoke et al verificaram que a extensão da lesão renal está directamente relacionada com os níveis séricos das diversas citocinas, como a IL-6, IL-1 β e IL-12. Assim, os níveis de citocinas no soro são estatisticamente superiores aquando da isquemia bilateral ou nefrectomia bilateral do que após isquemia unilateral. (14) Embora as citocinas sejam semelhantes em ambos os modelos de lesão renal, apresentam padrões diferentes devido à expressão distinta dos perfis genéticos. (38)

Rabb e colaboradores identificaram 266 genes com expressão pulmonar ampliada e 615 genes com expressão atenuada após 6 horas de lesão renal isquemia-reperusão. Consequentemente, há activação de diversos processos biológicos pró-

inflamatórios e pró-apoptóticos. As alterações na transcrição inflamatória são semelhantes na AKI e na ALI e incluem genes da imunidade inata como Cd14, Socs3, Saa3, Lcn2. (39) (40)

As lesões pulmonares resultantes da AKI são caracterizadas por infiltração neutrofílica. *Faubel e colaboradores* com a administração profilática da citocina anti-inflamatória IL-10 atenuaram a infiltração pulmonar dos neutrófilos e diminuíram a concentração de proteínas na amostra do lavado bronco-alveolar. (41)

Os neutrófilos são mediadores conhecidos em vários processos patológicos que desenvolvem ALI, como pneumonia, sépsis e lesão mesentérica por isquemia-reperfusão. Na ALI relacionada com a lesão renal, o papel dos neutrófilos não é inteiramente percebido. (12)

No pulmão, a infiltração neutrofílica ocorre numa fase precoce da lesão pulmonar associada à AKI. (1) *Okusa e colaboradores* demonstraram, em roedores, o aumento dos neutrófilos pulmonares logo após a AKI. Os neutrófilos marginados também aumentaram mas não em proporção suficiente para se verificar o aumento dos neutrófilos existentes no interstício pulmonar. É sugerido que não é necessária a migração dos neutrófilos para o espaço alveolar para induzir dano pulmonar na AKI. Os neutrófilos activados contribuem para a patogénese da lesão pulmonar pela libertação de várias proteases e radicais livres de oxigénio. (1)

A *neutrophil elastase* (NE) é uma protease inflamatória secretada pelos neutrófilos e tem como função destruir os patogénios. Por vezes, pode afectar o hospedeiro, o que parece acontecer na infiltração neutrofílica pulmonar induzida pela AKI. (42) (43) Um inibidor específico da NE está a ser objecto de estudo terapêutico para minimizar as lesões pulmonares neste contexto. Os resultados de alguns estudos sobre o inibidor da NE têm mostrado diminuição da actividade sistémica do NE e melhora a resposta inflamatória pulmonar, contudo, outros estudos não têm sido conclusivos. (44) (45)

Alguns estudos referem que os neutrófilos urémicos têm papel protector no desenvolvimento de lesão pulmonar. *Zarbock e colaboradores* utilizaram dois modelos de roedores com AKI (isquemia-reperfusão renal bilateral e nefrectomia bilateral) e provocaram ALI por aspiração de ácido. Concluíram que a AKI é protectora para o

subsequente dano pulmonar asséptico. A reconstrução desta experiência com injeção de neutrófilos urémicos em ratos não-urémicos e vice-versa identificou os neutrófilos urémicos como mediadores primários. A uremia aguda pré-existente aumentou a oxigenação, atenuou o recrutamento das células polimorfonucleares, e a inflamação renal não teve efeitos clínicos relevantes. Contudo, estas evidências experimentais não se coadunam com as evidências clínicas, as quais demonstram elevada taxa de mortalidade quando ALI e AKI são combinadas. (46)

Os macrófagos e linfócitos são outros potenciais mediadores na lesão pulmonar relacionada com a AKI. (12; 47)

Kramer et al. demonstraram que os macrófagos alteram a permeabilidade vascular pulmonar após AKI. Com a utilização de um *macrophage pacifant CNI-1493* em modelos de ratos com AKI isquémica, atenuou o aumento da permeabilidade vascular pulmonar. (48)

Estudos recentes sugerem que as reacções inflamatórias induzidas pela AKI são, em parte, mediadas por linfócitos pois verificou-se infiltração de linfócitos T citotóxicos CD3+ e CD8+ activados nos pulmões de ratos com lesão renal isquémica. (49)

STRESS OXIDATIVO

O *stress* oxidativo e as consequências sistémicas parecem ser determinantes para a lesão pulmonar associada à AKI.

Rodrigo e colaboradores, com um modelo animal de *stress* oxidativo induzido por rabdomiólise, mostraram que a AKI estava associada ao aumento da permeabilidade e infiltração de células inflamatórias e *stress* oxidativo no pulmão. (50)

Adicionalmente, estudos experimentais demonstram que a AKI diminui os níveis das enzimas hepáticas superóxido dismutase, catalase e glutatona. Assim, a AKI compromete a resposta ao *stress* oxidativo sistémico. (51) (52) Outras enzimas são alteradas neste contexto, como a *asymmetric dimethylarginine* e a heme oxigenase.

A *asymmetric dimethylarginine* é um inibidor endotelial da sintetase do óxido nítrico (NO) e alterna o metabolismo do NO pela produção de radicais livres de oxigénio. (53) A heme oxigenase é uma enzima que catalisa a degradação do heme e é responsiva à isquemia, nefrotóxicos e mediadores inflamatórios. A sua activação diminui *stress* oxidativo e produz metabolitos anti-inflamatórios e anti-oxidantes. Desta forma, uma deficiência na heme oxigenase aumenta a lesão renal, a inflamação e os níveis de IL-6. (54)

A compilação de todos estes estudos permite concluir que o *stress* oxidativo é um factor importante na lesão pulmonar induzida pela AKI.

APOPTOSE

A apoptose é um mecanismo regulador da morte celular. Quando perante infecção ou danos celulares, as células são eliminadas através da activação de vias sinalizadoras específicas. A desregulação dos mecanismos da apoptose está implicada numa variedade de doenças humanas. (55)

A activação de fenómenos apoptóticos das células pulmonares (endoteliais e epiteliais) e o atraso na apoptose das células inflamatórias têm um papel importante na fisiopatologia da ALI (12)

A apoptose das células endoteliais leva à destruição do equilíbrio que envolve as interacções célula-célula e célula-matriz extracelular, com a potencial perda da função de barreira e aumento da permeabilidade vascular. Semelhantes são as consequências da apoptose das células epiteliais. (56)

Hassoun e colaboradores documentaram a transcrição de genes pulmonares pró-apoptóticos durante AKI isquémica. (57) O mecanismo subsequente de apoptose pulmonar é dependente de caspases induzidas pela lesão renal, com consequente aumento da permeabilidade microvascular e ALI.

AKI COMO FACTOR PROGNÓSTICO EM DOENTES COM ALI

Foram revistos, com base em conceitos teóricos e estudos animais, os mecanismos fisiopatológicos da AKI na patogénese da lesão pulmonar. Contudo, a AKI tem importantes consequências em doentes com ALI/ARDS estabelecida.

A AKI é um factor de mau prognóstico em doentes com ALI/ARDS prévia.

Russel et al. documentou que a insuficiência respiratória é comum na sépsis mas não está associada a elevada taxa de mortalidade. Porém, quando associada a AKI têm pior prognóstico. (58) *Cherton et al.* corroborou este estudo. A análise do *coorte* clínico de doentes com AKI e técnicas dialíticas mostrou elevada taxa de mortalidade (81%) nos doentes com concomitante VM. (1) O prolongamento da necessidade de VM como resultado do aumento da creatinina sérica foi demonstrado por *Viera et al.*. (1)

EFEITO DO ESTADO VOLÉMICO E DAS TÉCNICAS DIALÍTICAS NA FUNÇÃO PULMONAR

O estado volémico tem impacto na formação do edema pulmonar e oxigenação nos doentes com insuficiência cardíaca, insuficiência renal, ALI, ou outras causas de edema pulmonar. (59) (60)

Estudos retrospectivos têm mostrado que o balanço hídrico negativo em doentes com ALI diminui o número de dias de suporte ventilatório, uma vez que, ao diminuir a pressão hidrostática capilar, leva à diminuição do edema alveolar e melhora a oxigenação e a compliance do pulmão. (61)

Mangialardi et al. demonstraram que a hipoproteinémia e pressões oncóticas diminuídas pioram o prognóstico de doentes com ARDS. (62) Assim, a administração de um diurético de ansa e, se possível, a administração concomitante de albumina intravenosa, permite atingir o balanço hídrico negativo e melhorar a oxigenação. (29)

Um estudo FACTT comparou os efeitos da fluídoterapia com estratégia conservadora versus estratégia liberal em doentes com ALI e VM de baixos volumes-

corrente. Foi concluído que, embora a estratégia conservadora não aumente a mortalidade, o período de tempo com necessidade de VM é significativamente inferior. (63)

A combinação do equilíbrio hídrico negativo e das técnicas de diálise é benéfica para o controlo da volémia do doente com ambas as patologias. (29) As técnicas dialíticas são importantes para controlar a uremia, bem como a hipervolemia decorrente da IRA. (64) (65) (66) Desta forma, tem elevado potencial benéfico para doentes com AKI e ALI.

Para além disso, algumas das técnicas de diálise têm a capacidade de remover mediadores inflamatórios e humorais da AKI (e da ALI) da circulação, atenuando a resposta inflamatória sistémica e a agressão a outros órgãos. (28) Contudo, estas evidências decorrem de modelos animais e os resultados aplicados nos seres humanos não têm sido satisfatórios. (14)

EFEITOS DA ACUTE LUNG INJURY E VENTILAÇÃO MECÂNICA NA FUNÇÃO RENAL

Liu et al. documentaram que 35% dos doentes com ARDS desenvolvem AKI e a taxa de mortalidade aumenta significativamente com as complicações renais. (67)

A *Acute Lung Injury* (ALI) exerce efeitos hemodinâmicos na função renal devido à hipoxémia e hipercapnia consequentes. O suporte ventilatório artificial é a eleição para melhorar as trocas gasosas em doentes com ALI. (16) Contudo, pode induzir ou agravar a lesão pulmonar e contribuir para o desenvolvimento de lesões noutros órgãos, nomeadamente no rim. (68) (69)

A *ARDS Network* desenvolveu um estudo em que comparou duas estratégias ventilatórias: a estratégia convencional e a estratégia protectora pulmonar ou de baixos volumes-corrente. Foi demonstrado que a estratégia ventilatória protectora diminui a mortalidade na ARDS, bem como melhora a função renal. (70)

Valenza et al. observaram, em modelos de roedores, as alterações morfológicas do rim resultantes da VM com grandes volumes-corrente. As alterações verificadas foram: aumento significativo do espaço de Bowman, colapso de capilares glomerulares e edema perivascular. (71)

Assim, no contexto de ALI, a VM afecta a estrutura e a função renal devido aos distúrbios dos gases sanguíneos, alterações hemodinâmicas, efeitos neurohormonais e bio-trauma. Os mecanismos fisiopatológicos fundamentais são: resposta inflamatória/imune inata, *stress* oxidativo e apoptose. (17)

DISTÚRBIOS DOS GASES SANGUÍNEOS

As alterações nos gases sanguíneos induzidas pela LPA/SARA afectam a hemodinâmica e função renal.

A maioria dos doentes com ALI/ARDS conseguem obter um nível adequado de trocas gasosas com a VM. No entanto, nem sempre é possível manter trocas respiratórias satisfatórias ou são necessários padrões ventilatórios mais agressivos. A VM de estratégia agressiva induz a lesão pulmonar adicional (*ventilation-induced lung injury*). (17)

Em determinados contextos, a hipoxémia e/ou a hipercapnia ligeiras são aceitáveis clinicamente, com evidências de que hipercapnia permissiva pode ser benéfica em doentes graves. (72) (73) Contudo, as alterações nas PaO₂ e PaCO₂ afectam a hemodinâmica renal. (17)

A hipoxemia grave (PaO₂ < 40 mmHg) aumenta a resistência vascular renal devido à activação de factores vasoactivos como a angiotensina II, endotelina e a diminuição do NO. (74) (75) A hipoperfusão renal resulta em diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) e pode levar à insuficiência renal. (17)

A hipercapnia relaciona-se inversamente com o fluxo sanguíneo renal (RBF). (76) O aumento da PaCO₂ causa, directamente, vasoconstrição renal e estimula secreção de noradrenalina. (77) A actividade simpática activada pela noradrenalina pode reduzir

o RBF e, de forma menos extensa, a TFG e também contribui para a libertação de vasopressina. (78) Indirectamente, a hipercapnia provoca vasodilatação que diminui a resistência vascular sistémica. (79) A consequente inactivação dos barorreceptores induz a secreção de noradrenalina e estimula o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), o que leva à diminuição do RBF. (80) (81)

Sharkey e colaboradores demonstraram uma diminuição rápida no RBF como resposta à hipercapnia, mesmo na presença de PaO₂ normal ou aumentado. Desta forma, o PaCO₂ parece ser determinante para a resposta renovascular, independentemente da PaO₂. (81)

Vários estudos animais e humanos demonstraram que a resposta renovascular à hipercapnia pode ocorrer por mecanismos neurogénicos locais ou catecolaminas e neuropéptidos circulantes. (17) (82) (81)

Adicionalmente, *Hotter e colaboradores* verificaram *in vitro* que a hipercapnia e a hipoxémia induzem a apoptose das células tubulares renais. A apoptose parece ser o efeito dos distúrbios dos gases sanguíneos na estrutura e função renal. (83)

EFEITOS HEMODINÂMICOS DA VM

O efeito da VM na função renal foi mostrado em 1947. Desde então, foram apresentados inúmeros mecanismos que alteram o débito cardíaco e que resultam em alterações da perfusão e função renal. (29)

A pressão positiva das vias aéreas é transmitida às estruturas torácicas adjacentes. A extensão dos danos depende, directamente, da *compliance* pulmonar e da parede torácica. (84) Os efeitos hemodinâmicos sistémicos da VM devem-se à complexa interacção entre a pressão intratorácica, volume intravascular e desempenho cardíaco. (17) (85) (86)

DIMINUIÇÃO DO DÉBITO CARDÍACO

A VM diminui o débito cardíaco pela redução do *preload*, pelas alterações da geometria ventricular esquerda, do volume e resistência vascular pulmonar, e pelo aumento do *afterload* direito. (17)

Pannu e Mehta demonstraram o declínio imediato do débito urinário após se iniciar a VM e a exacerbação causada pela PEEP. (87)

O aumento da pressão intratorácica associado à VM prejudica o retorno venoso para o coração (*preload*). A diminuição do *preload* resulta em redução do débito cardíaco e em hipotensão. (88) É uma ocorrência frequente no período pós-intubação quando a VM é iniciada (29) A redução do débito cardíaco pode levar à restrição da perfusão renal e à conseqüente diminuição da função renal e/ou IRA. (17)

Qvist et al demonstraram, num modelo canino, que um débito cardíaco estável em contexto de VM não está associado a diminuição da TFG ou débito urinário. (29)

A compressão das estruturas mediastínicas e da vasculatura pulmonar, decorrentes da VM, pode dar origem ao aumento do *afterload* do ventrículo direito. Este aumento reduz o débito cardíaco e leva ao declínio da perfusão renal, independentemente dos efeitos do retorno venoso. (89) (90) (91) Semelhante ao que ocorre em doentes com aumento da pressão intratorácica por outras causas ou aumento da pressão intra-abdominal. (14)

REDISTRIBUIÇÃO DO FLUXO SANGUÍNEO INTRA-RENAL

Em alguns estudos foi demonstrada a redistribuição do fluxo sanguíneo do rim durante ventilação com PEEP. A redistribuição sanguínea faz-se dos nefrônios da zona cortical para os da zona justaglomerular, considerando que RBF total mantém-se inalterado. (17) Este fenómeno está associado à diminuição do débito urinário, da *clearance* da creatinina e ao aumento da reabsorção de sódio. (17) É sugerido que

pequenas diminuições no RBF podem afectar exponencialmente a função renal. Contudo, o efeito do PEEP na redistribuição do fluxo sanguíneo tem que ser confirmado por outros estudos, devido ao baixo nível de evidência dos desenvolvidos até então. (17)

EFEITOS NEUROHORMONAIIS DA VM

A VM altera vários sistemas neurohormonais que afectam a função renal, tais como: sistema nervoso simpático, sistema renina-angiotensina, hormona antidiurética (ADH) e péptido natriurético auricular (ANP). O resultado final destas vias neurohormonais é diminuir o fluxo sanguíneo renal (RBF) e a taxa de filtração glomerular (TFG) com o objectivo de reter volume (oligúria). (17) (29) (14) (12) A retenção de volume é efectuada através da redistribuição do fluxo sanguíneo do córtex renal para a medula. (29)

A VM com PEEP aumenta o **tónus simpático**. O resultado é o aumento da actividade da renina plasmática, com diminuição do RBF e TFG. Além disto, a ventilação com pressão positiva tem efeito transitório na pressão sanguínea da aorta. O aumento da pressão intratorácica activa o sistema nervoso simpático através dos barorreceptores aórticos e carotídeos, com efeito no volume intravascular pela alteração da função renal. (17)

No contexto da VM, a libertação da **ADH** é multifactorial. A diminuição do retorno venoso na VM leva à diminuição do estiramento auricular que, por sua vez, induz ao aumento da libertação de ADH. (29)

Fewell e Bond e Bark e colaboradores mostraram, em modelos animais com desnervação cervical ou do sinus carotídeo, que a resposta da ADH é enfraquecida mas não abolida. (92) (93) Associado a este facto tem-se que, o aumento da osmolaridade não é um efeito directo frequente da VM. Logo, é sugerido que a ADH não é o mecanismo primário responsável pela diminuição do débito urinário durante a VM.

O **eixo renina-angiotensina-aldosterona** é afectado durante a VM. Estudos animais com desnervação mostraram que a activação simpática leva ao aumento

indirecto da actividade da renina. (30) A estimulação a jusante da produção da aldosterona é um dos efeitos da VM na retenção de sal. (29)

Em resumo, a VM induz o aumento do tónus simpático com activação secundária do eixo renina-angiotensina. A activação deste eixo diminuiu o RBF, a TFG e o débito urinário. (29)

Na VM, a supressão do ANP pode ser um factor na diminuição do volume urinário e retenção de sódio. *Ramamoorthy et al* demonstraram em modelos caninos, que níveis plasmáticos de ANP se correlacionam com as pressões de enchimento da aurícula direita e diminuem com a iniciação da VM. (27) Contudo, nem todos os estudos são concordantes. A supressão do ANP não explica a diminuição na TFG causada pela VM. (29)

Actualmente não existem ensaios terapêuticos definitivos para o tratamento da hipoperfusão renal e AKI induzida pela VM e PEEP.

BIOTRAUMA

A VM é fundamental no aumento da sobrevivência de doentes com ALI/ARDS com o aperfeiçoar das trocas gasosas respiratórias, contudo tem efeitos adversos. (94) A aplicação de forças mecânicas sob a forma de pressão e volume pode causar lesão adicional no pulmão. O barotrauma e o volutrauma aumentam a resposta inflamatória no pulmão e este fenómeno denomina-se por biotrauma. (95) (96) (97) (98) (99) (100) (101) (102) (103) O biotrauma não se limita ao pulmão e determina uma reacção inflamatória sistémica. (104) (105)

Os efeitos pró-inflamatórios da VM podem desenvolver AKI, principalmente quando relacionados com estratégias de ventilação convencionais/não protectoras (grande volume-corrente e baixa PEEP). (106) (107) (108)

Gurkan e colaboradores compararam diferentes estratégias ventilatórias em modelos de ratos com ALI induzida por aspiração de ácido. Verificaram que as estratégias de VM com maior volume-corrente estão relacionadas com lesão pulmonar

adicional e níveis aumentados de IL-6 no pulmão, fígado e rim. (109) *Imai et al* corroboraram este resultado. Usou um modelo de coelhos com ALI (aspiração de ácido) e comparou estratégias ventilatórias, com variação dos níveis de oxigénio e dióxido de carbono. Concluiu que estratégias ventilatórias convencionais induzem a produção de várias citocinas inflamatórias e que levam à apoptose de células epiteliais no rim, no jejuno-íleo e cólon. Evidências que reforçam a interacção da ALI com outros órgãos. (106).

De forma semelhante, estudos humanos sugerem que a ALI e a VM são importantes no desenvolvimento da AKI. A *ARDS Network* mostrou que os doentes com estratégia ventilatória de pequenos volumes-corrente possuem maior sobrevida e menor período de suporte ventilatório. (70) De forma semelhante, *Ranieri et al* demonstraram que a estratégia protectora de ventilação mecânica (pequeno volume-corrente e elevado PEEP) induz menor resposta inflamatória pulmonar e sistémica (concentrações inferiores de TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8) em comparação com a estratégia convencional. (107) Ambos os estudos concluíram que as estratégias protectoras estão relacionadas com menor incidência de AKI e MODS. (108)

VENTILAÇÃO MECÂNICA: ESTRATÉGIAS DE PROTECÇÃO DE LESÃO PULMONAR E HIPERCAPNIA PERMISSIVA

Tendo em conta que os mecanismos de lesão pulmonar induzida pela ventilação podem levar à disfunção orgânica extra-pulmonar e conseqüente à AKI, o suporte ventilatório deve envolver um compromisso entre permitir as trocas gasosas adequadas e minimizar os efeitos adversos nos pulmões do doente. (16)

A VM com grandes volumes-corrente e pressões pode induzir a libertação de vários mediadores pró-inflamatórios pela sobreposição de forças mecânicas. O *stress* nas membranas alveolares causado pelo barotrauma, volutrauma e atelectrauma, contribui para o biotrauma, este que se manifesta pela hiper-estimulação da resposta inflamatória. (96) (110) Assim, estratégias protectoras de suporte ventilatório ajudam a

minimizar os danos pulmonares provocados pela ventilação que, por sua vez, tornam a MODS menos provável. (111) (112)

Para minimizar as lesões pulmonares podem ser utilizados vários métodos. Foi entendido que as pressões aumentadas das vias respiratórias durante a VM podem causar dano pulmonar devido à hiper-distensão e ruptura do alvéolo. Assim, a pressão ventilatória controlada poderá prevenir pressões alveolares excessivas e, desta forma, diminuir o barotrauma. (111)

O volume-corrente é, por si só, um importante determinante para o dano pulmonar porque grandes volumes podem causar hiper-distensão das áreas já insufladas, provocando *stress* e inflamação que se segue com edema pulmonar, devido ao aumento da permeabilidade capilar alveolar. Experimentalmente verificou-se que a prevenção do volutrauma e a diminuição da mortalidade é mais eficaz em doentes com uma estratégia ventilatória de pequenos volumes-corrente (6 mL/Kg) em relação aos com maiores volumes-corrente (12 mL/Kg). (96)

Importante ter em conta que, num pulmão com atelectasia, o trauma pode resultar do contínuo colapso e reexpansão alveolar, o que resulta em forças de cisalhamento que levam ao stress, ruptura epitelial e falência da membrana alveolar. Com a aplicação de uma pressão positiva no final da expiração (PEEP) há a estabilização da membrana alveolar podendo-se prevenir o atelectrauma. (111) (113)

Quanto ao biotrauma, várias teorias sugerem que as forças mecânicas alteram as membranas alveolares, havendo mecanotransdução, isto é, conversão de estímulos mecânicos em sinais intracelulares que promovem a libertação de mediadores inflamatórios. (111)

Para uma ventilação protectora seria necessário combinar baixo pico de pressão inspiratória com pequenos volumes-corrente e PEEP moderada. Desta forma, surge o conceito de hipercapnia permissiva que é uma prática corrente de VM comumente aceite, na qual os volumes-corrente e a ventilação alveolar são reduzidos com o objectivo de diminuir os danos pulmonares induzidos pelo ventilador. (29) A hipercapnia permissiva (pCO₂ máxima de 62 mmHg) leva à diminuição da mortalidade hospitalar. (114)

Os efeitos benéficos assumidos da estratégia ventilatória protectora são o resultado da diminuição do estiramento, baixa pressão e diminuição do trauma mecânico nos pulmões, e consequente hipercapnia permissiva. (68)

Num estudo com pressão inspiratória positiva limitada pela redução dos volumes correntes, permitindo a respiração espontânea e níveis baixos de hipercapnia, verificou-se uma mortalidade significativamente mais baixa do que a que seria previsível pela APACHE scores. Contudo, a abordagem relativa à hipercapnia permissiva e à acidose associada é uma área clínica pouco explorada, composta por estudos animais complexos e muita discussão, mas com variabilidade prática. (14)

O protocolo original sobre baixos volumes-corrente da ARDSNet inclui o pH como um parâmetro importante e sugere abordagens para o equilíbrio ácido-base, tendo como objectivo manter $7,30 \leq \text{pH} \leq 7,45$. Infelizmente, os detalhes da frequência e extensão da aplicação destas guidelines ARDSNet não têm sido publicados. (29)

A hipercapnia permissiva tem uma variedade de efeitos clínicos, alguns pejorativos outros benéficos. Em modelos animais, a hipercapnia moderada consegue reproduzir efeitos hemodinâmicos que são bem tolerados e reversíveis. Contudo, tanto nos humanos como em modelos caninos, verifica-se vasodilatação sistémica e aumento do débito cardíaco, apesar da diminuição da contractilidade cardíaca. Para além disto, aumenta a resistência vascular pulmonar, a qual é potencialmente perigosa em doentes com disfunção ventricular direita e hipertensão pulmonar devido à ARDS. A hipertensão pulmonar hipercapnica também pode ter efeitos desfavoráveis na ventilação-perfusão e resultar em aumento do *shunt* com o agravamento na oxigenação na insuficiência respiratória. Por outro lado, a acidose hipercapnica pode levar ao desvio para a direita da curva de dissociação da oxihemoglobina. (29)

Assim, vários estudos mostraram que a hipercapnia permissiva pode atenuar lesão pulmonar induzida pela VM, com a consequente influência positiva na protecção das afecções sistémicas. (29)

DISCUSSÃO

A interacção pulmão-rim é conhecida desde o século passado, contudo, só actualmente é melhor compreendida. Para isto, contribuíram inúmeros estudos recentes de investigação.

Para a revisão dos resultados de estudos recentes e dos conceitos teóricos fundamentais foi necessário compartimentar a pesquisa. O tema foi abordado em duas perspectivas: a *acute kidney injury* (AKI) e *acute lung injury* (ALI). Após isto, foi essencial compreender cada uma destas entidades nosológicas no âmbito do doente crítico.

A AKI e a ALI na UCI estão frequentemente relacionadas com a síndrome de resposta inflamatória sistémica (SIRS), com o choque e com a síndrome da falência múltipla de órgãos (MODS). Foi a compreensão da AKI e da ALI no contexto da MODS que permitiu conhecer a fisiopatologia da relação pulmão-rim. A partir desta consideração, foi possível direccionar a investigação para os efeitos da AKI no pulmão, os efeitos da ALI no rim e aprofundar as relações da ventilação mecânica com estes dois sistemas de órgãos.

O método de pesquisa compartimentada para a compilação de material científico que serviu de base para a presente revisão deve-se à escassa informação sobre a interacção pulmão-rim como uma síndrome comum nos doentes críticos e não como a rara patologia auto-imune descrita por Goodpasture.

Para o reconhecimento da interacção pulmão-rim como uma síndrome comum e clinicamente valorizável, visto que tem complicações frequentes e uma taxa de mortalidade superior a 80%, (28) é necessário compreender os mecanismos fisiopatológicos responsáveis.

Estudos recentes trouxeram novos conhecimentos sobre o efeito da AKI no pulmão. Na sua maioria, utilizam modelos de roedores com lesão renal por isquemia-reperusão ou falência renal devido a nefrectomia bilateral. De lembrar que os resultados com modelos animais nunca são totalmente transponíveis para o doente real. Experimentalmente, as variáveis em estudo são estanques, enquanto no doente real, principalmente no doente crítico, existem inúmeros factores externos que podem interferir na evolução e prognóstico, como a disfunção de outros órgãos.

A relação da AKI com o aumento da pressão hidrostática capilar, devido ao incremento de volume, já é bem conhecida. Evidências actuais mostraram que a AKI induz distúrbios na regulação dos canais e proteínas transportadoras das membranas alveolares, aumento da permeabilidade vascular pulmonar e lesão celular. Estes últimos devido a mediadores inflamatórios e imunes, bem como *stress* oxidativo. (1)

Os efeitos da ALI no rim são melhor compreendidos e para isto contribuíram vários estudos controlados em humanos que foram desenvolvidos nas últimas décadas.

O papel directo da ALI na lesão renal está relacionado com o distúrbio dos gases respiratórios. A hipoxémia e a hipercapnia levam a hipoperfusão renal e à consequente isquemia. Contudo, grande parte dos efeitos no rim é causada pela VM. A VM através da agressão por forças mecânicas (volume e pressão) causa efeitos hemodinâmicos e neurohormonais no rim. Para além disso, pode agravar a lesão pulmonar pré-existente e aumentar a resposta inflamatória que, ao não ser limitada localmente, irá afectar o rim. O fenómeno denomina-se por biotrauma. (17)

Estas evidências permitem compreender os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela relação entre a AKI e a ALI e extrapolar os conhecimentos para a aplicação clínica. Visto que a interacção pulmão-rim é complexa e diminui exponencialmente o prognóstico do doente na UCI, é importante desenvolver estratégias terapêuticas para minimizar a repercussão da lesão entre órgãos.

Vários estudos demonstraram que o balanço hídrico negativo é um dos alvos terapêuticos a atingir. Sabe-se que a AKI pré-renal é das maiores causas de IRA e a sua principal etiologia é a sépsis. Apesar de na sépsis estar protocolada a fluidoterapia, após a lesão renal estar estabelecida verifica-se o benefício do balanço hídrico negativo. (61)

O balanço hídrico negativo pode ser atingido através da restrição de fluidos, administração de diuréticos, albumina intravenosa e técnicas dialíticas. O objectivo é diminuir a pressão hidrostática e, assim, diminuir a permeabilidade capilar pulmonar e a necessidade de suporte ventilatório. Para além disto, novas evidências sugerem que a hemofiltração contínua, para além de manter o equilíbrio hídrico negativo, permite remover os mediadores inflamatórios e humorais. (14)

Quanto à VM, o uso de estratégias protectoras de lesão pulmonar, com PEEP e baixo volume-corrente, leva à diminuição da inflamação pulmonar e da consequente lesão renal. Torna-se inerente a esta estratégia um novo conceito, a hipercapnia permissiva. Os efeitos da hipercapnia permissiva ainda não universalmente aceites nas *guidelines* da VM em doentes com ALI/ARDS. (28)

Apesar dos resultados benéficos destas estratégias, nem todos os estudos têm alto nível de evidência e, apesar de os resultados em modelos animais serem promissores, a investigação em humanos mostrou muitas limitações. Para isso, é necessário investir em mais estudos com o objectivo de aperfeiçoar estratégias terapêuticas já existentes ou desenvolver novas mais direccionadas.

Como não existem *guidelines* específicas direccionados para a interacção pulmão-rim, cabe ao médico o conhecimento e a sensibilidade para aplicar um plano terapêutico equilibrado que vise ambas as patologias.

Conclusão

Nesta revisão foram abordadas as evidências mais recentes dos mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela interacção pulmão-rim.

Os mecanismos devem-se, principalmente, ao desequilíbrio de processos imunes, inflamatórios e do metabolismo de outros mediadores. Desta forma, a ALI e a VM podem iniciar ou agravar uma lesão renal, assim como a AKI pode iniciar ou agravar uma lesão pulmonar.

A interacção pulmão-rim tem relevância clínica significativa, com taxa de mortalidade de 80%. (28) A compreensão dos mecanismos responsáveis pela lesão inter-órgãos permite o reconhecimento da interacção pulmão-rim como uma síndrome comum e específica na UCI. Para além disto, possibilita o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

Actualmente, as estratégias terapêuticas conhecidas são o controlo do volume (balanço hídrico negativo), diálise (controlo do volume, eliminação de produtos urémicos e inflamatórios) e ventilação mecânica com estratégias protectoras (diminuir a inflamação por lesão pulmonar). Contudo, são necessárias evidências adicionais para implementar estas estratégias na UCI e para a elaboração de *guidelines* específicas. O desenvolvimento de outras estratégias terapêuticas mais eficazes e direccionadas é uma meta ambicionada.

O objectivo futuro é reconhecer a interacção pulmão-rim como uma entidade importante nos doentes críticos e melhorar o prognóstico dos doentes com AKI e ALI associadas.

BIBLIOGRAFIA

1. Doi K, Ishizu T, Fujita T, Noiri E., *Lung injury following acute kidney injury: kidney-lung crosstalk*. 2011 Jun 1., Clin Exp Nephrol.
2. Goodpasture, EW.; *Landmark publication from The American Journal of the Medical Sciences: The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza*. 2009 Aug, Am J Med Sci., pp. 338(2):148-51.
3. Papis SA, Manali ED, Kalomenidis I, Kapotsis GE, Karakatsani A, Roussos C., *Bench-to-bedside review: pulmonary-renal syndromes--an update for the intensivist*. 2007, Crit Care., p. 11(3):213.
4. Brusselle, GG; *Pulmonary-renal syndromes*. 2007 Mar-Apr, Acta Clin Belg., pp. 62(2):88-96.
5. Rackow EC, Fein IA; *Fulminant noncardiogenic pulmonary edema in the critically ill*. 1978, Crit Care Med. , pp. 6(6):360-3.
6. Ware LB, Matthay MA., *Acute pulmonary edema*. 2005, N. Engl J Med, pp. 235:2788-2796.
7. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, Bion J, Romand JA, Villar J, Thorsteinsson A, Damas P, Armaganidis A, Lemaire F and Group., *ALIVE Study; Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study*. 2004 Jan, Intensive Care Med., pp. 30(1):51-61.
8. Runbenfeld, Gordon D and MSc, MD; *Epidemiology of acute lung injury*.. 2003, Crit Care Med, p. Vol 1.
9. Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J and Group., *Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials; Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States*. 2002 Feb 15, Am J Respir Crit Care Med, pp. 165(4):443-8.
10. Ware, LB; *The acute respiratory distress syndrome*. 2000, N Engl J Med, pp. 342: 1334-49.
11. Ware, LB; *Pathoohysiology of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome*. 2006, Semin Respir Crit Care Med, pp. 27: 337-49.
12. Ko, Gang Jee, Rabb, Hamid and Hassoun, Heitham T; *Kidney-lung crosstalk in the critically ill patient*. 2009, Blood Purification, pp. 28:75-83.
13. Matthay MA, Folkesson HG, Clerici C.; *Lung epithelial fluid transport and the resolution of pulmonary edema*. 2002, Physiol Rev, pp. 82: 569-600.
14. Koyner, Jay L. and Murray, Patrick T.; *Mechanical Ventilation and the kidney*. 2010, Blood Purification, pp. 29:52-68.

15. Liu D, Kathleen, Mattay A, Michael; *Advances in critical care for the nephrologist: acute lung injury/ARDS*. s.l. : Clin J Am Soc Nephrol, 2008, Vols. 578-586.
16. Hering, Rudolf, et al.; *Effects of spontaneous breathing during airway pressure release ventilation on renal perfusion and function in patients with acute lung injury*. 2002, Intensive Care Medicine, pp. 28:1426-1433.
17. Kuiper, Jan Willem, et al.; *Mechanical ventilation and acute renal failure*. 2005, Critical Care Medicine, pp. 33:1408-1415.
18. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; *Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury*. Crit Care. 2007;11(2):R31.
19. Srisawat N, Hoste EE, Kellum JA.; *Modern classification of acute kidney injury*. Blood Purif. 2010;29(3):300-7. Epub 2010 Feb 3. Review : s.n.
20. Soni SS, Ronco C, Katz N, Cruz DN.; *Early diagnosis of acute kidney injury: the promise of novel biomarkers*. Blood Purif. 2009;28(3):165-74. Epub 2009 Jul 8. .
21. Morgan, D.; *A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients*. Nephrol Dial Transplant. 2008 Dec;23(12):4072-3; author reply 4073. Epub 2008 Sep .
22. Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R. Nephrol Dial Transplant. 2008 Apr;23(4):1203-10. Epub 2007 Oct 25.
23. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P and workgroup., Acute Dialysis Quality Initiative; *Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group*. Crit Care. 2004 Aug;8(4):R204-12. Epub 2004 May 24.
24. Endre ZH, Westhuyzen J.; *Early detection of acute kidney injury: emerging new biomarkers*. Nephrology (Carlton). 2008 Apr;13(2):91-8. Review. Erratum in: Nephrology (Carlton). 2008 Jun;13(3):268. .
25. Yong K, Dogra G, Boudville N, Pinder M, Lim W.; *Acute kidney injury: controversies revisited*. Int J Nephrol. 2011;2011:762634. Epub 2011 Apr 14.
26. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C and Investigators, Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney); *Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study*. JAMA. 2005 Aug 17;294(7):813-8.
27. Campanholle, G, et al.; *Lung inflammation is induced by renal ischemia and reperfusion injury as part of the systemic inflammatory syndrome*. 2010, Inflammation Research, pp. 59:861-869.

28. Ricci Z, Ronco C.; *Pulmonary/renal interaction*. 2010 Feb, *Curr Opin Crit Care*, pp. 16(1):13-8.
29. Koyner, Jay L. and T.Murray, Patrick.; *Mechanical ventilation and Lung-Kidney Interactions*. 2008, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, pp. 3:562-570.
30. Paladino, JD, Hotchkiss, JR and Rabb, H.; *Acute kidney injury and lung dysfunction: a paradigm for remote organ effects of kidney disease?* 2009, *Microvascular Research*, pp. 77:8-12.
31. Vieira JM Jr, et al. *Effect of acute kidney injury on weaning from mechanical ventilation in critically ill patients*. 2007, *Critical Care Medicine*, pp. 1:184-191.
32. Rabb H, Wang Z, Nemoto T, Hotchkiss J, Yokota N, Soleimani M.; *Acute renal failure leads to dysregulation of lung salt and water channels*. s.l. : *Kidney Int*, 2003, Vols. 63: 600-6.
33. Xiang, Li; et al. *Organ crosstalk: the role of the kidney*. s.l. : *Current Opinion in Critical Care*, 2009, Vols. 15: 481-487.
34. Bonventre JV, Zuk A; *Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease?*, *Kidney Int*, 2004, Vol. 66:480.
35. Feltes CM, Van Eyk J, Rabb H; *Distant-organ changes after acute kidney injury*. *Nephron Phys* 2008, 109, 80-84.
36. Star RA, Rajora N, Huang J, Stock RC, Catanina A, Lipton JM; *Evidence of autocrine modulation of macrophage nitric oxide synthase by alpha-melanocyte-stimulating hormone*. s.l. : *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, Vols. 92: 8016-56.
37. Kohda Y, Chiao H, Star RA.; *Alpha-melanocyte-stimulating hormone and acute renal failure*. *Curr Opin Nephrol Hypertens* : 7:413-7, 1998.
38. Hassoun HT, Grigoryev DN, Lie ML, Liu M, Cheadle C, Tudor RM, Rabb H.; *Ischemic acute kidney injury induces a distant organ functional and genomic response distinguishable from*. *Am J Physiol Renal Physiol* 293: F30-F40, 2007.
39. Hassoun HT, Grigoryev DN, Lie ML, Liu M, Cheadle C, Tudor RM, et al.; *Ischemic acute kidney injury induces a distant organ functional and genomic response distinguishable from bilateral nephrectomy*; *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007, Vols. 293: F30-40.
40. Grigoryev DN, Liu M, Hassoun HT, Cheadle C, Barnes KC, Rabb H.; *The local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury*. *J Am Soc Nephrol*, 2008, Vols. 19: 547-58.
41. Hoke TS, Douglas IS, Klein CL, He Z, Fang W, Thurman JM, et al; *Acute Renal Failure after bilateral nephrectomy is associated with cytokine-mediated pulmonary injury*; *J Am Soc Nephrol.*, 2007, Vols. 18: 155-64.

42. Belaaouaj A, Kim KS, Shapiro SD.; *Degradation of outer membrane protein A in E. coli killing by neutrophil elastase*. Science, 2000, Vols. 289:1185-8.
43. Chua F, Laurent GJ; *Neutrophil elastase: mediator of extracellular matrix destruction and accumulation*; Proc Am Thorac Soc, 2006, Vols. 3:424-7.
44. Ishii T, Doi K, Okamoto K, Imamura M, Dohi M, Yamamoto K, Fujita T, Noiri E.; *Neutrophil elastase contributes to acute lung injury induced by bilateral nephrectomy*; Am J Pathol, 2010 Oct, Vols. 2010 Oct;177(4):1665-73. Epub 2010 Aug 13.
45. Zeiher BG, Artigas A, Vincent JL, Dmitrienko A, Jackson K, Thompson BT, Bernard G and Group., STRIVE Study; *Neutrophil elastase inhibition in acute lung injury: results of the STRIVE study*; Crit Care Med., 2004 Aug, Vols. 32(8):1695-702.
46. Zarbock A, Schmolke M, Spieker T, Jurk K, Van Aken H, Singbartl K; *Acute uremia but not renal inflammation attenuates aseptic acute lung injury: a critical role for uremic neutrophils*; J Am Soc Nephrol., Epub 2006 Oct 11., Vols. 17(11):3124-31.
47. Miyazawa S, Watanabe H, Miyaji C, Hotta O, Abo T.; *Leukocyte accumulation and changes in extra-renal organs during renal ischemia reperfusion in mice.*; J Lab Clin Med. 2002 May;139(5):269-78.
48. Kramer AA, Postler G, Salhab KF, Mendez C, Carey LC, Rabb H.; *Renal ischemia/reperfusion leads to macrophage-mediated increase in pulmonary vascular permeability.*; Kidney Int. 1999 Jun;55(6):2362-7.
49. Lie ML, Liu M, Grigoryev DN, Rabb H, Hassoun HT; *Cytotoxic T cell mediated distant organ during Ischemic acute kidney injury*; Academic Surgical Congress, Ft Meyers, 2009 : s.n.
50. Rodrigo R, Trujillo S, Bosco.; *Biochemical and ultrastructural lung damage induced by rhabdomyolysis in the rat*; Exp Biol Med (Maywood) 2006; 231: 1430-1438.
51. Serteser M., Koken T., Kahraman A, Yilmaz K., Dilek G.; *Changes in hepatic tnf-alpha levels, antioxidant status, and oxidation products after renal ischemia/reperfusion injury in mice.*; J. Surg Res 2002; 107; 234-240.
52. Yildirim A., Gumus M, Dalga S., Sahin YN, Akcay F. *Dehydroepiandrosterone Dehydroepiandrosterone improves hepatic antioxidant systems after renal ischemia-reperfusion injury in rabbits*; Ann Clin Lab Sci 2003; 33; 459-464.
53. Druhan L.J., Forbes SP, Pope AJ, Chen CA, Zweier JL., Cardounel AJ.; *Regulation of eNOS-derived superoxide by endogenous methylarginines.*; RBiochemistry 2008;47; 7256-7263.
54. Otterbein LE, Zuckerbraun BS, Haga M, Liu F, Song R, Usheva A, Stachulak C, Bodyak N, Smith RN, Csizmadia E, Tyagi S, Akamatsu Y, Flavell RJ, Billiar TR, Tzeng E, Bach FH, Choi AM, Soares MP; *Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mito.* Nat Med 2000; 6: 422-428.

55. Rafi AQ, Zeytun A, Bradley MJ, Sponenberg DP, Grayson RL, Nagarketti M. Nagarkatti PS; *Evidence for the involvement of Fas ligand and perforin in the induction of vascular leak syndrome*. Evidence for Immunol 1998;161: 3077-3086.
56. Dudek SM, Garcia JG.; *Cytoskeletal regulation of pulmonary vascular permeability*; J. Appl Physiol 2001; 91; 1487-1500. : s.n.
57. Hassoun HT, Grigoryev DN, Lie ML, Liu M, Cheadle C, Tudor RM, Rabb H.; *Ischemie acute kidney injury induces a distant organ functional and genomic response distinguishable from bilateral nephrectomy*; Am J Physiol Renal Physiol 2007, 293:F30-F40.
58. Russell JA, Singer J, Bernard GR, Wheeler A, Fulkerson W, Hudson L, et al.; *Changing pattern of organ dysfunction in early human sepsis is related to mortality*; Crit Care Med, 2000, Vols. 28: 3405-11.
59. Foland, Jason A; Fortenberry, James D.; Warshaw, Barry L.; *Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critically ill children a retrospective analysis*. 2004, Crit Care Med, pp. 32:8 1771-1776.
60. Metnitz, Philipp G. H., Krenn, Claus G., Krenn, Steltzer, Heinz. *Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients*. 2002, Crit Care Med, pp. 30:9, 2051-2058.
61. Alsous F, Khamiees M, DeGirolamo A, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA.; *Negative fluid balance predicts survival in patients with septic shock: a retrospective pilot study*; 2000, Chest, pp. 117: 1749-1754.
62. Mangialardi RJ, Martin GS, Bernard GR, Wheeler AP, Christman BW, Dupont WD, Higgins SB, Swindell BB.; *Hypoproteinemia predicts acute respiratory distress syndrome development, weigh gain, and death in patients with sepsis*. 2000, Crit Care Med, pp. 3137-3145.
63. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, Connors AF Jr, Hite RD, Harabin AL.; *Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury*. 2006, N Engl J Med, pp. 354: 2564-2575.
64. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Oudemans-van Straaten HM, Ronco C, Kellum JA and Investigators.; *Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney); Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury*. 2009 Mar Epub 2008 Apr 18, J Crit Care. , pp. 24(1):129-40.
65. RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S, McArthur C, McGuinness S, Myburgh J, Norton R, Scheinkestel C, Su S.; *Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients*. 2009 Oct 22, N Engl J Med, pp. 361(17):1627-38.
66. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudhury D, Finkel K, Kellum JA, Paganini E, Schein RM, Smith MW, Swanson

- KM, Thompson BT, Vijayan A, Watnick S, Star RA, Peduzzi P.; *Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury*. 2009 Dec 10, N Engl J Med., p. 361(24):2391.
67. Liu, KD, et al.; *Predictive and pathogenetic value of plasma biomarkers for acute kidney injury in patients with acute lung injury*. 2007, Critical Care Medicine, pp. 35:2755-61.
68. Dreyfuss, D.; Saumon, G.; *From ventilator-induced lung injury to multiple organ dysfunction?* 1998, Intensive Care Medicine , pp. 24:102-104.
69. SLUTSKY, ARTHUR S. and TREMBLAY, LORRAINE N.; *Multiple System Organ Failure. Is Mechanical Ventilation a Contributing Factor?*; 1998, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, pp. 157:1721-1725.
70. Network, The Acute Respiratory Distress Syndrome; *Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome*. 2000, The New England Journal of Medicine, pp. 342:1301-1308.
71. Valenza, F, et al. *An improved in vivo rat model for the study of mechanical ventilatory support effects on organs distal to the lung*. 2000, Critical Care Medicine, pp. 28:3697-3704.
72. LAFFEY, JOHN G., et al. *Therapeutic Hypercapnia Reduces Pulmonary and Systemic Injury following In Vivo Lung Reperfusion*. 2000, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, pp. 162:2287-2294.
73. Jr., John D. Lang, et al. *Hypercapnia induces injury to alveolar epithelial cells via a nitric oxide-dependent pathway*. 2000, American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology, pp. 279:L994-L1002.
74. Howes, TQ, et al. *Effect of L-arginine on renal blood flow in normal subjects and patients with hypoxic chronic obstructive pulmonary disease* . 1996, Thorax, pp. 51:516-519.
75. Semama, DS; Thonney, M; Guignard, JP. *Does endothelin-1 mediate the hypoxemia-induced renal dysfunction in newborn rabbits?* 1995, Biology of the Neonate, pp. 67:216-222.
76. Anand, IS, et al.; *Pathogenesis of congestive state in chronic obstructive pulmonary disease: studies of body water and sodium, renal function, hemodynamics, and plasma hormones during edema and after recovery* . 1992, Circulation, pp. 86:12-21.
77. Henriksen, JH, et al. *Increased plasma noradrenaline concentration in patients with chronic obstructive lung disease: Relation to haemodynamics and blood gases*. 1980, Scandinavian Journal Clinical and Laboratory Investigation, pp. 40:419-427.
78. Schrier, RW., *Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy*. 1988, The New England Journal of Medicine, pp. 319:1065-1072.
79. Weinberger, SE, Schwartzstein, RM and Weiss, JW.; *Hypercapnia*. 1989, The New England Journal of Medicine, pp. 321:1223-1231.

80. Anand, IS, et al. *Edema of cardiac origin. Studies of body water and sodium, renal function, hemodynamic indexes, and plasma hormones in untreated congestive cardiac failure.* 1989, *Circulation*, pp. 80:299-305.
81. Sharkey, RA, Mulloy, EM and O'Neill, SJ.; *Acute effects of hypoxaemia, hyperoxaemia and hypercapnia on renal blood flow in normal and renal transplant subjects .* 1998, *The European Respiratory Journal*, pp. 12:653-657.
82. Kittle, CF, Aoki, H and Brown, EB Jr.; *The role of pH and CO₂ in the distribution of blood flow.* 1965, *Surgery*, pp. 57:139-154.
83. Hotter, G, Palacios, L and Sola, A. *Low O₂ and high CO₂ in LLC-PK1 cells culture mimics renal ischemia-induced apoptosis .* 2004, *Laboratory Investigation*, pp. 84:213-220.
84. Soni, N. and Williams, P. *Positive pressure ventilation: what is the real cost?* 2008, *British Journal of Anaesthesia*, pp. 4:446-457.
85. Dodd-O JM, Hristopoulos M, Scharfstein D, Brower R, Hassoun P, King LS, Becker P, Liu M, Wang W, Hassoun HT, Rabb H. *Interactive effects of mechanical ventilation and kidney health on lung function in an in vivo mouse model.* 2009 Jan, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, pp. 296(1):L3-L11.
86. Kuiper JW, Versteilen AM, Niessen HW, Vaschetto RR, Sipkema P, Heijnen CJ, Groeneveld AB, Plötz FB. *Production of endothelin-1 and reduced blood flow in the rat kidney during lung-injurious mechanical ventilation.* 2008 Oct, *Anesth Analg.*, pp. 107(4):1276-83.
87. Pannu, Neesh and Mehta, Ravindra L; *Effect of mechanical ventilation on the kidney.*. 2004, *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, pp. 18:189-203.
88. Priebe, H. J.; Heimann, J. C.; Hedley-Whyte, J. *Mechanisms of renal dysfunction during positive end-expiratory pressure ventilation.* 1981, *Journal of Applied Physiology*, pp. 50:643-649.
89. Doty, JM, et al. *Effects of increased renal parenchymal pressure on renal function.* 2000, *The Journal of Trauma*, pp. 48:874-877.
90. Sugerman, HJ. *Effects of increased intra-abdominal pressure in severe obesity.* 2001, *Surgical Clinics of North America* , pp. 81:1063-1075.
91. Shear, W and Rosner, MH. *Acute kidney dysfunction secondary to the abdominal compartment syndrome.* 2006, *Journal Nephrology*, pp. 19:556-565.
92. Fewell, JE and Bond, GC. *Renal denervation eliminates the renal response to continuous positive-pressure ventilation.* 1979, *Proceedings of the society for experimental biology and medicine*, pp. 161:574-578.
93. Bark, H, et al. *Elevations in plasma ADH levels during PEEP ventilation in the dog: mechanisms involved.* 1980, *The American Journal of Physiology*, pp. 239:E474-E81.

94. Plotz, Frans B., et al.; *Ventilator-induced lung injury and multiple system organ failure: a critical review of facts and hypotheses*. 2004, Intensive Care Medicine, pp. 30:1865-1872.
95. Pavone, Lucio A, et al. *Injurious mechanical ventilation in the normal lung causes a progressive pathologic change in dynamic alveolar mechanics*. 2007, Critical Care, pp. 3:1-9.
96. Frank, James A and Matthay, Michael A.; *Science review: Mechanisms of ventilator-induced injury*. 2003, Critical Care, pp. 7:233-241.
97. Jaecklin, Thomas, Otulakowski, Gail and Kavanagh, Brian P. *Do soluble mediators cause ventilator-induced lung injury and multi-organ failure?* 2010, Intensive Care Medicine, pp. 36:750-757.
98. O'Mahony, D Shane, et al. *Mechanical ventilation interacts with endotoxemia to induce extrapulmonary organ dysfunction*. 2006, Critical Care, p. 10:R136.
99. Dhanireddy, Shireesha, et al. *Mechanical ventilation induces inflammation, lung injury, and extra-pulmonary organ dysfunction in experimental pneumonia*. 2006, Laboratory Investigation, pp. 86:790-799.
100. Valenza, Franco, et al. *An improved in vivo rat model for the study of mechanical ventilatory support effects on organs distal to the lung*. 2000, Critical Care Medicine, pp. 11:3697-3704.
101. Plotz, Frans B., et al. *Ventilator-induced lung injury and multiple system organ failure: a critical review of facts and hypotheses*. 2004, Intensive Care Medicine, pp. 30:1865-1872.
102. Gurkan, Ozlem U., et al. *Differential effects of mechanical ventilatory strategy on lung injury and systemic organ inflammation in mice*. 2003, American Journal Physiology Lung Cellular Molecular Physiology, pp. 285:L710-L718.
103. Slutsky, Arthur S. and Tremblay, Lorraine N. *Multiple System Organ Failure. Is Mechanical Ventilation a Contributing Factor?*, 1998, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, pp. 157:1721-1725.
104. Slutsky, AS and Tremblay, LN. *Multiple system organ failure: is mechanical ventilation a contributing factor?* 1998, American Journal Respiratory Critical Care Medicine, pp. 157:1721-1725.
105. Dreyfuss, D and Saumon, G. *From ventilator-induced lung injury to multiple organ dysfunction*. 1998, Intensive Care Medicine, pp. 24:102-104.
106. Imai, Y, et al; *Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome.*. 2003, The Journal of the American Medical Association, pp. 289:2104-2112.
107. Ranieri, VM, et al. *Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial*. 1999, The Journal of the American Medical Association, pp. 282:54-61.

108. Ranieri, VM, et al. *Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome*. 2000, The Journal of the American Medical Association, pp. 284:43-44.
109. Gurkan, OU, et al. *Differential effects of mechanical ventilatory strategy on lung injury and systemic organ inflammation in mice*. 2003, American Journal Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology, pp. 285:L710-L718.
110. Halbertsma, F. J. J., et al. *Cytokines and biotrauma in ventilator-induced lung injury: a critical review of the literature*. The Netherlands Journal of Medicine, 2005, Vols. 63:10 - 382 - 388.
111. SJ., Cooper. *Methods to prevent ventilator-associated lung injury: a summary*. 2004 Dec, Intensive Crit Care Nurs., pp. 20(6):358-65. .
112. Plotz, Frans, et al.; *Ventilator-induced lung injury and multiple system organ failure*. 2004, Intensive Care Med, pp. 30: 1865-1872.
113. Petrucci N, Iacovelli W. *Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome*; 2007 Jul 18, Cochrane Database Syst Rev., Vol. CD003844.
114. Hicking KG, et al. *Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome*; Intensive Care Med, 1990, Vols. 372-374.
115. Gurkan, U.Ozlem, et al.; *Differential effects of mechanical ventilatory strategy on lung injury and systemic organ inflammation in mice*. 2003, Am J Physiol Lung Cell Mo Physiol, pp. 265: 710-718.