

Fisiopatologia da lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica

Pathophysiology of ventilator-induced lung injury

Cristiane S. Nascimento, Rafael A. Cadete, Walter A. Zin, Patricia R. M. Rocco

Introdução

A ventilação mecânica, apesar de seu grande potencial em salvar vidas de pacientes com insuficiência respiratória, pode desencadear ou exacerbar uma lesão pulmonar prévia. A heterogeneidade mecânica presente em pulmões doentes pode predispor à lesão pulmonar induzida pelo ventilador (LPIV).

A LPIV foi sinônimo de barotrauma durante anos. Entretanto, recentemente, surgiu a hipótese de que alterações morfofuncionais mais sutis poderiam ocorrer durante a ventilação mecânica.

Diversos mecanismos parecem ser responsáveis pela LPIV, incluindo colapso e reabertura cíclicos dos espaços aéreos⁽¹⁾, hiperdistensão alveolar⁽²⁾, alterações no surfactante endógeno^(3,4), rupturas de epitélio e endotélio alveolares⁽²⁾, processo inflamatório com infiltração neutrofílica^(5,6) e aumento dos níveis de citocinas⁽⁷⁻¹⁰⁾, alterações hemodinâmicas⁽⁷⁾ e aumento da expressão de RNAm para proteínas da matriz extracelular^(11,12).

A orientação atual na terapêutica de indivíduos com insuficiência respiratória aguda tem sido a utilização de estratégias ventilatórias que limitem a pressão e o volume oferecidos aos pulmões, com o intuito de prevenir o chamado dano alveolar difuso⁽¹³⁾. Entretanto, há questionamentos quanto à necessidade do controle de outros parâmetros ventilatórios.

Estudos experimentais

A LPIV vem sendo muito abordada fisiológica e morfológicamente através de estudos experimentais. Uma das principais alterações na LPIV é o edema pulmonar em presença de altas pressões de insuflação pulmonar (PIP). Ademais, o tempo de ventilação mecânica necessário para provocar edema pulmonar varia dependendo do tamanho do animal. Dreyfuss e colaboradores demonstraram em ratos que eram necessários apenas 5 minutos de ventilação mecânica com alta PIP para gerar edema intersticial difuso⁽¹⁴⁾. Porém, por razões ainda não totalmente esclarecidas,

Laboratório de Fisiologia da Respiração, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil.

Correspondência: Patricia Rieken Macedo Rocco, M.D., Ph.D.

Universidade Federal do Rio de Janeiro - Centro de Ciências da Saúde - Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho - Ilha do Fundão - 21949-900 - Rio de Janeiro - RJ - Brasil

Tel: (+5521) 2562-6557 / Fax: (+5521) 2280-8193 • e-mail: prmrocco@biof.ufrj.br

Apoio Financeiro: Programa de Núcleos de Excelência-Ministério de Ciência e Tecnologia (PRONEX-MCT), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Artigo recebido para publicação no dia 28/05/2002 e aceito no dia 28/06/2002, após revisão.

um tempo muito maior parece ser necessário para gerar alteração histológica similar em animais maiores, inclusive seres humanos⁽¹⁵⁾.

Outra importante diferença entre pequenos e grandes animais é o grau de inflamação pulmonar. Em animais de pequeno porte, o edema se desenvolve tão rapidamente que não há chance para o aparecimento do processo inflamatório^(14,16,17). Já em animais maiores, o tempo necessário para a formação de edema é suficiente para a ativação, aderência e migração de neutrófilos, sendo observado infiltrado neutrofílico significativo no tecido pulmonar^(6,18).

Alterações histológicas

As alterações microscópicas descritas na LPIV são inespecíficas, não diferindo substancialmente das encontradas na Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). Diversos estudos com alta PIP relataram o aparecimento de edemas intersticial e alveolar, o primeiro ocorrendo em um menor intervalo de tempo^(14,17,19).

Tsuno e colaboradores analisaram temporalmente a histologia pulmonar da LPIV⁽¹⁸⁾. Eles ventilaram porcos com PIP de 40 cmH₂O por 22 h e os dividiram aleatoriamente em 2 grupos. No primeiro grupo o estudo histológico foi realizado imediatamente após esse período de ventilação com alta PIP. No segundo grupo os animais foram mantidos em ventilação com PIP e volume corrente (VT) normais durante alguns dias, quando então a análise histológica foi realizada. No primeiro grupo, demonstrou-se dano alveolar difuso com membrana hialina, hemorragia alveolar e infiltração neutrofílica, alterações estas também verificadas nos estágios iniciais da SDRA. No segundo grupo, foram encontradas alterações mais compatíveis com estágios mais avançados de SDRA, com colapso alveolar e proliferação de fibroblastos e pneumócitos tipo II⁽¹⁸⁾.

Através da microscopia eletrônica é possível observar: a) anormalidades epiteliais alveolares (descontinuidade de pneumócitos tipo I)⁽⁴⁾, b) alterações endoteliais com destacamento de algumas células da membrana basal e rupturas celulares e c) pneumócitos do tipo II preservados⁽¹⁴⁾.

Fisiopatologia do edema da LPIV

Ao analisar o edema pulmonar induzido pela ventilação mecânica, é importante avaliar se esta iniciou as lesões observadas ou apenas agravou eventuais lesões preexistentes geradas, por exemplo, pela SDRA. Cumpre ressaltar que lesões pulmonares preexistentes podem atuar de forma sinérgica com a ventilação

mecânica no desencadeamento de edema pulmonar⁽²⁰⁾.

No que tange à fisiopatologia do edema encontrado na LPIV, estudos evidenciaram que não há um aumento considerável na pressão transmural vascular média durante a ventilação mecânica com altas pressões, o que desfavorece a teoria de que alterações de pressão hidrostática sejam mecanismos importantes na formação deste edema. Nesse contexto, ressaltam-se os estudos de Parker e colaboradores⁽²¹⁾, que observaram edema pulmonar ao ventilar cães com tórax aberto e PIP de 64 cmH₂O por 30 minutos e evidenciaram aumento na pressão microvascular de apenas 12,5 cmH₂O⁽²¹⁾ e o de Carlton e colaboradores, que ventilaram ovelhas com tórax intacto e constataram aumento moderado na pressão capilar pulmonar⁽²²⁾.

Por outro lado, o aumento na permeabilidade parece ser um importante mecanismo na fisiopatologia do edema na LPIV. Diversos achados em microscopia eletrônica demonstraram alterações epiteliais e endoteliais na LPIV compatíveis com aumento de permeabilidade da barreira alvéolo-capilar: descontinuidade de pneumócitos tipo I e rupturas celulares⁽¹⁴⁾. Além de evidências morfológicas, há também estudos funcionais comprovando aumento de permeabilidade epitelial e endotelial. Cooper e colaboradores⁽²³⁾ demonstraram que a introdução de pressão positiva ao final da expiração (PEEP) gerou aumento da permeabilidade do epitélio alveolar a solutos hidrofílicos de pequeno tamanho, evidenciado pela análise do clearance de 99mTc-DTPA. Este estudo foi corroborado por O'Brodovich e colaboradores, que mostraram resultado similar com o acréscimo da PEEP em ovelhas respirando espontaneamente⁽¹²⁾.

Egan e colaboradores analisaram o efeito da insuflação estática na permeabilidade do epitélio alveolar de pulmões de ovelhas preenchidos por líquido e observaram que o raio dos poros do epitélio aumentou com o aumento da PIP⁽²⁴⁾. Todavia, apenas grandes aumentos de volume pulmonar foram capazes de alterar a permeabilidade epitelial a grandes solutos⁽²⁵⁾.

O papel da alteração da permeabilidade microvascular na formação do edema foi avaliado por Parker e colaboradores que, ao estudar pulmões isolados de cães, demonstraram aumento da permeabilidade endotelial com a elevação do volume pulmonar, através da medida do coeficiente de filtração capilar⁽²⁶⁾. Porém, isto ocorreu apenas com pressões acima de 30 cmH₂O. Vários outros estudos foram realizados em animais intactos, sendo as alterações na permeabilidade microvascular demonstradas através da relação entre o peso seco/peso úmido do pulmão e da presença de albumina marcada radioativamente no espaço extravascular pulmonar.

Portanto, o componente hidrostático parece ter uma participação pequena no mecanismo de formação do edema, sendo o principal fator o aumento de permeabilidade. Entretanto, em animais com o tórax fechado, pequenos aumentos na pressão hidrostática podem determinar a formação de edema quando a permeabilidade se encontra alterada. Logo, esses dois componentes podem determinar a ocorrência de edema pulmonar fulminante agindo sinergicamente.

Parece haver um valor pressórico mínimo para que as alterações de permeabilidade comecem a ocorrer. No entanto, os diversos estudos realizados são conflitantes, já que existem outros fatores envolvidos, como o tempo de ventilação mecânica a que os animais são submetidos e o tamanho dos mesmos.

A reversibilidade destas lesões depende do tempo de ventilação mecânica. Períodos prolongados podem levar a danos pulmonares irreversíveis, com lesões semelhantes às de SDRA grave. Entretanto, com períodos mais curtos, a reversão do edema pode ocorrer rapidamente, embora o retorno à homeostase alveolar ocorra mais lentamente.

Alteração do sistema de surfactante endógeno

Diversos mecanismos podem ser responsáveis pela LPIV, dentre eles as alterações do surfactante endógeno.

O surfactante é encontrado nos espaços alveolares sob duas formas estruturais: os grandes agregados funcionalmente superiores e os pequenos agregados funcionalmente inferiores⁽³⁾. A relação pequenos agregados/grandes agregados está aumentada em diversos modelos experimentais de lesão pulmonar aguda (LPA). Estudos *in vitro* demonstraram que fatores como: modificação dinâmica na área de superfície, atividade de proteases, níveis de proteínas associadas ao surfactante e temperatura podem acarretar a conversão de grandes em pequenos agregados. A hiperóxia pode reduzir a produção e turnover do surfactante⁽⁷⁾. As células tipo II formadas na fase inicial do reparo da lesão pulmonar parecem não secretar surfactante de composição normal. A função do surfactante também é reduzida por proteínas plasmáticas, que extravasam para o interior dos alvéolos durante a lesão. Estudos *in vitro*, indicaram que a albumina tem pouco efeito na distribuição do surfactante, mas a fibrina diminui dramaticamente a habilidade do surfactante em reduzir a tensão superficial. Proteínas plasmáticas no alvéolo podem inibir a atividade normal do surfactante por interferirem com as ações das suas proteínas hidrofóbicas. A ruptura da superfície epitelial pode também interferir na distribuição normal de surfactante no alvéolo.

Veldhuizen e colaboradores demonstraram que a ventilação mecânica em animais normais pode modificar as formas de agregados de surfactante⁽²⁷⁾, principalmente em função do aumento do volume corrente. Similarmente, em pulmões com lesão pulmonar prévia, o aumento do volume parece ser o principal fator que influencia a conversão de grandes em pequenos agregados de surfactante⁽³⁾. Conseqüentemente, há piora da função pulmonar com queda da oxigenação. O aumento da PEEP reduz as anormalidades de permeabilidade, minimizando o edema pulmonar e aumentando a oxigenação, porém não modifica a conversão de agregados provavelmente por não alterar significativamente a área de superfície.

Ventilar mecanicamente pulmões com deficiência de surfactante acarreta conseqüências desastrosas⁽⁷⁾. A inativação do surfactante e o conseqüente incremento da tensão superficial podem elevar a permeabilidade epitelial a pequenos solutos, alterar as propriedades mecânicas do pulmão e aumentar a permeabilidade endotelial devido a uma maior tração radial nos capilares pulmonares.

Processo inflamatório

O papel de células e mediadores inflamatórios

A ventilação mecânica por si só pode acarretar inúmeras complicações, incluindo início ou exacerbação da lesão pulmonar subjacente. LPIV resulta de uma interação complexa entre várias forças mecânicas que atuam no alvéolo durante a ventilação artificial. Os dois principais determinantes da LPIV são a hiperdistensão alveolar e colapso e reabertura cíclicos dos espaços aéreos. Essas forças provavelmente exercem seus efeitos danosos através do início de uma resposta inflamatória localizada. As rupturas das células endoteliais observadas durante a hiperinsuflação pulmonar podem permitir o contato direto entre células polimorfonucleares e a membrana basal⁽²⁾ promovendo a ativação leucocitária.

O estiramento alveolar pode causar alterações na morfologia, no ciclo celular, na síntese de DNA e produção de proteína em múltiplos sistemas celulares⁽⁹⁾. Os mecanismos e vias moleculares que governam a sinalização mecano-química são numerosos. O estiramento mecânico exerce efeito ao nível de transcrição gênica. Em modelos de rato, estratégias ventilatórias lesivas induzem genes de resposta precoce, tais como c-fos, e promovem inflamação através da liberação de citocinas tais como fator de necrose tumoral (TNF)- α e proteína inibidora de macrófago-2 (MIP-2)⁽⁹⁾.

Estudos experimentais recentes em vários modelos animais têm proporcionado três linhas de evidência,

sugerindo que a ventilação mecânica pode iniciar ou exacerbar resposta inflamatória: (a) evidência histológica de infiltração neutrofílica, (b) níveis aumentados de citocina no lavado broncoalveolar e (c) níveis aumentados de citocinas na circulação sistêmica⁽²⁸⁾.

Danos de células e da estrutura tecidual pulmonar são eventos críticos para início de uma resposta inflamatória. Vlahakis e colaboradores submeteram culturas de células epiteliais alveolares (células A549) a estiramento cíclico de amplitude, frequência e duração variáveis e caracterizaram a liberação de interleucina (IL)-8⁽⁹⁾. O estiramento de células epiteliais alveolares aumentou a expressão gênica e a liberação de IL-8. Logo, a deformação por si só pode disparar o processo inflamatório e as células epiteliais são participantes ativos nas alveolites associadas com a LPIV. O estiramento de células endoteliais também pode acarretar liberação de mediadores inflamatórios⁽²⁹⁾. O efeito do estiramento celular tem sido estudado em outros tipos de células pulmonares. Em 1998, Pugin e colaboradores submeteram culturas de células a um estiramento pressórico (alongamento de 12% na superfície celular) e identificaram o macrófago pulmonar como uma das principais células secretoras de TNF- α , IL-8 e IL-6 e metaloproteinases de matriz-9⁽²⁹⁾. Esses mediadores inflamatórios críticos foram mensurados em macrófagos alveolares, macrófagos derivados de monócitos e células T helper (THP)-1. O fator nuclear (NF)- κ B foi encontrado ativado nos macrófagos. Efeitos pró-inflamatórios sinérgicos foram mostrados em presença de endotoxinas, sugerindo que a ventilação mecânica poderia ser particularmente deletéria em pulmões pré-lesados e infectados. A dexametasona preveniu a secreção de IL-8 e TNF- α em macrófagos submetidos a estiramento. A ventilação mecânica induziu níveis baixos de secreção de IL-8 por células alveolares tipo II. Outros tipos celulares tais como células endoteliais, células brônquicas e fibroblastos falharam em produzir IL-8 em resposta a um estiramento pressórico cíclico. Esse modelo foi fundamental para explorar vias de sinalização induzidas por estiramento, bem como para testar os efeitos de estratégias ventilatórias ou substâncias adjuvantes principais na modulação da ativação celular induzida pela ventilação mecânica. Em 1999, Dunn e Pugin submeteram diversos tipos de células pulmonares a estiramento pressórico cíclico simulando ventilação mecânica convencional (VMC)⁽³⁰⁾. Usando este modelo *in vitro* eles testaram se linhagens de células humanas de monócito/macrófago, epiteliais, endoteliais e fibroblastos secretavam IL-8 em resposta a estiramento pressórico. Entre os diversos tipos celulares testados, os macrófagos foram as principais células secretoras de IL-8.

Kawano e colaboradores, para estudar o papel do neutrófilo na LPIV, submeteram 2 grupos de animais a VMC, um com neutrófilos normais e outro com depleção de neutrófilos, sendo a LPA induzida por lavagem dos pulmões com salina⁽⁶⁾. Os coelhos sem depleção de neutrófilos apresentaram redução da troca gasosa, perda substancial de proteína para dentro dos pulmões e presença de membranas hialinas. Contrariamente, os coelhos com depleção neutrofílica apresentaram melhor troca gasosa, menor perda proteica e ausência de membrana hialina. Concluíram que a lavagem dos pulmões causou marginação de neutrófilos, que se tornaram ativados pelo barotrauma gerado pela ventilação mecânica convencional.

As citocinas são mediadores inflamatórios produzidos por inúmeros tipos celulares, que iniciam e orquestram a resposta a diferentes tensões, bacteremia, choque e lesão terminal. As citocinas interagem com receptores da superfície celular altamente específicos, causando uma série de eventos de sinalização intracelular, que tipicamente resultam em novas sínteses de proteína e elaboração de outras citocinas. Se esse processo não é regulado, pode acarretar amplificação excessiva da cascata inflamatória e aumento na produção de mediadores pró-inflamatórios. Com o objetivo de investigar se a tensão mecânica causada pela ventilação artificial induzia a síntese e a liberação de citocinas pelo tecido pulmonar, von Bethmann e colaboradores desenvolveram um modelo murínico de pulmão isolado, perfundido e ventilado⁽¹⁰⁾. Os pulmões foram ventilados com pressão negativa (VPN) ou positiva (VPP), sendo a pressão transpulmonar aumentada 2,5 vezes acima do normal. A ventilação mecânica induziu síntese e liberação de citocinas pelo tecido pulmonar. Durante ventilação com volumes correntes baixos, pequenas quantidades de prostaciclina, TNF- α ou IL-6 foram encontrados no líquido de perfusão dos pulmões de camundongos. Entretanto, com o aumento do volume pulmonar, os níveis desses três mediadores elevaram intensamente. As quantidades de mediadores liberados não foram diferentes durante VPN ou VPP. A liberação de TNF- α , IL-6 e prostaciclina na circulação pode causar vasodilatação, hipotensão e uma resposta inflamatória sistêmica.

Para avaliar a influência da ventilação mecânica nos níveis pulmonar e sistêmico de citocinas em pacientes com SDRA, Ranieri e colaboradores compararam uma estratégia ventilatória protetora destinada a minimizar a LPIV (alta PEEP, baixo estiramento ao final da inspiração) com a ventilação mecânica convencional (VMC) em 44 pacientes com SDRA⁽²⁸⁾. Os pacientes no grupo de VMC apresentaram aumento nas concentrações de IL-1 β , IL-

6 e receptor agonista de IL-1 no fluido de lavado broncoalveolar (BALF) e incremento nas concentrações de TNF- α , IL-6 e receptores de TNF- α no BALF e no plasma, após 36 horas. Os pacientes do grupo de estratégia ventilatória protetora apresentaram redução do número de polimorfonucleares e das concentrações de TNF- α , IL-1 β , receptor solúvel de TNF- α 55 e IL-8 no BALF, bem como diminuição de IL-6, receptor solúvel de TNF- α 75 e receptor antagonista de IL-1 tanto no BALF quanto no plasma. As concentrações dos mediadores inflamatórios foram significativamente menores no grupo de estratégia ventilatória protetora do que no grupo de VMC após 36 horas. Eles concluíram que a VMC em pacientes com SDRA, estaria associada com uma resposta de citocina local e sistêmica sustentada por 36 h. Além disso, esta resposta poderia ser atenuada por uma estratégia ventilatória protetora, destinada a minimizar LPIV, reduzindo a hiperdistensão e o recrutamento/desrecrutamento pulmonar.

Os estudos de Tremblay e colaboradores levaram à especulação de um papel importante dos mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios no início e na propagação de resposta inflamatória sistêmica levando à falência de múltiplos órgãos e sistemas⁽³⁰⁾. Eles analisaram o efeito de estratégias ventilatórias nos mediadores inflamatórios pulmonares em presença ou ausência de um estímulo inflamatório (lipopolissacarídeo de *Salmonella typhosa*) pré-existente. Os menores níveis de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β , IL-6, MIP-2, e IFN γ) foram encontrados no grupo controle (VT = 7 ml/kg e PEEP = 3 cmH₂O) e os maiores níveis no grupo ventilado com PEEP zero em combinação com altos VT. Os níveis de citocinas anti-inflamatórias (IL-10) acompanharam os aumentos vistos nas citocinas pró-inflamatórias. A indução da expressão de ácido ribonucléico (RNAm) para fatores de transcrição, determinada pelos níveis de c-fos, também foi maior no grupo ventilado com PEEP zero e altos VT. Esses dados sugerem que a ventilação mecânica tem uma influência significativa na liberação de mediadores pró-inflamatórios/anti-inflamatórios do pulmão, podendo acarretar e/ou exacerbar uma resposta inflamatória local e, provavelmente, sistêmica.

Efeitos de forças mecânicas no remodelamento pulmonar

O pulmão é um órgão constantemente submetido a alterações de tensão mecânica. A cada inspiração, o pulmão se expande e a tensão sobre os componentes de suporte de carga aumenta. A tensão mecânica fornece sinais que regulam e determinam as composições dos vasos sanguíneos, vias aéreas e

interstício pulmonares. Esse tipo de estímulo é crítico no desenvolvimento pulmonar principalmente quando o feto inicia sua respiração independentemente da mãe. A ação mecânica da respiração estimula nova proliferação celular, crescimento pulmonar e produção de surfactante.

Várias condições patológicas podem aumentar a carga mecânica sobre células do parênquima pulmonar e do tecido conjuntivo iniciando um processo de remodelamento. Nesse contexto, nota-se que a hiperdistensão alveolar observada no pulmão remanescente após pneumectomia, acarreta hiperplasia e remodelamento do parênquima⁽³¹⁾.

Diversas proteínas estruturais do interstício provêm suporte mecânico para o pulmão. O colágeno tipo I é o colágeno estrutural principal que provê a trama de suporte de carga do parênquima pulmonar, ductos alveolares, vasos sanguíneos e brônquios. O colágeno tipo III é o colágeno fibrilar dos espaços intersticiais e o colágeno tipo IV é o principal componente de tensão da membrana basal. Todos esses componentes podem estar alterados em resposta a níveis elevados de estresse mecânico.

Os fibroblastos são células produtoras de colágeno e representam um tipo de célula dinâmica nos pulmões. São localizados no espaço intersticial do septo alveolar, em grandes vasos e vias aéreas. Acredita-se que os fibroblastos possam perceber diretamente alterações nas tensões mecânicas e responder alterando a expressão gênica.

O remodelamento pulmonar desencadeado por um estímulo mecânico ou inflamatório requer não somente uma resposta celular, mas também uma boa interação célula-matriz extracelular (MEC). Evidências em número cada vez maior, sugerem que interações específicas de células com proteínas da MEC desempenham um papel importante na transmissão de sinais mecânicos. Breen investigou a influência da MEC na resposta de fibroblastos à deformação mecânica⁽³²⁾. As células foram colocadas em meios de cultura com fibronectina, laminina e elastina, e expostas à deformação. Nessas condições, os fibroblastos alinharam-se perpendicularmente ao vetor de força. Esse estímulo resultou em um aumento de RNAm para α 1-procolágeno em culturas de células com laminina e elastina, mas não com fibronectina. Ademais, o RNAm para α 1-procolágeno foi detectado 6 h após exposição à deformação, alcançando os valores controles em 72 h. Esses resultados sugerem que os fibroblastos respondem à deformação mecânica *in vitro* e esta resposta é sinalizada por interações célula-MEC.

A ventilação mecânica pode resultar em hiperinsuflação de regiões do pulmão, gerando tensão em capilares e grandes vasos. Em um caso extremo, um grande aumento na tensão mecânica pode levar à falência por estresse da parede capilar e resultar em edema e hemorragia pulmonares. O aumento na tensão da parede das artérias pulmonares *in vitro* tem revelado incremento de colágeno tipo I e elastina e proliferação predominantemente na população de fibroblastos da adventícia.

A intensidade da tensão mecânica em uma parede de vaso é diretamente proporcional à pressão sangüínea transmural, mas inversamente proporcional à espessura da parede. Se a pressão capilar se torna anormalmente alta, a tensão circunferencial aumenta na parede do vaso e pode surgir edema por alteração na permeabilidade. A insuflação pulmonar pode causar estresse nos capilares pulmonares, aumentando a tensão longitudinal nos elementos teciduais na parede alveolar e ruptura da parede capilar.

Berg e colaboradores ventilaram coelhos com tórax aberto durante 4 h com diferentes níveis de PEEP: 9 cmH₂O em um pulmão e 1 cmH₂O no outro, ou com 2 cmH₂O nos dois pulmões⁽¹¹⁾. No pulmão com alta PEEP, os níveis de RNAm para a1 (III) e a2 (IV) procolágenos, fibronectina, fator de crescimento de fibroblastos e TGF- β aumentaram. Em contraste, os níveis de RNAm para a2 (I) procolágeno e fator de crescimento endotelial não se alteraram. Sendo assim, a hiperinsuflação pulmonar por 4 h aumenta os níveis de RNAm de componentes da MEC e fatores de crescimento no parênquima pulmonar.

Evidências levam a crer que diferentes padrões de expressão de RNAm podem estar relacionados com os diferentes tipos celulares submetidos a um estresse mecânico. A distorção alveolar poderia afetar fibroblastos, miofibroblastos, células epiteliais, células endoteliais e células musculares lisas peribrônquicas e perivasculares.

Parker e colaboradores observaram que altas pressões na via aérea (PIP=35 cmH₂O) e venosa pulmonar (Ppv=28 cmH₂O) induziam diferentes padrões de expressão de RNAm para proteínas de matriz em menos de 4 horas⁽³³⁾. Os RNAm para procolágenos tipos I (4,3 vezes) e III (3,8 vezes) foram significativamente maiores no grupo de pressão venosa alta, enquanto que o aumento da pressão das vias aéreas acarretou incremento nos RNAm para procolágenos tipos I (2,4 vezes) e IV (4,5 vezes) e cadeia b de laminina (2,3 vezes) em relação ao grupo de baixas pressões (PIP=9,3 cm H₂O e Ppv=4,2 cmH₂O). Mesmo no grupo ventilado com baixa pressão, o RNAm para fibronectina

se elevou. Os diferentes padrões de expressão de RNAm são atribuídos a estresses regionais ou diferentes extensões de lesão.

A expressão de RNAm observada pode representar uma resposta de adaptação ao estresse e/ou uma resposta de reparo à lesão. Múltiplos fatores podem influenciar a transdução de estímulo mecânico⁽³⁴⁾ e diferentes tipos de células podem ser estimulados a diferentes graus de estresse local produzidos por pressões e estresses regionais específicos.

Parâmetros ventilatórios

Pressão de Insuflação Pulmonar

A insuflação pulmonar cíclica com alta PIP produz graves danos pulmonares. O epitélio pulmonar normalmente forma uma barreira contra o transporte de proteínas entre o interstício pulmonar e os espaços aéreos, mas rupturas epiteliais e edema alveolar podem ocorrer em alta PIP. Parker e colaboradores mostraram aumento imediato do coeficiente de filtração capilar em pulmões isolados de cachorros, ventilados com PIP acima do limiar de 30 cmH₂O⁽²⁶⁾. A evidência de anormalidades de permeabilidade microvascular foi mais rapidamente observada em pequenos do que em grandes animais durante ventilação mecânica com PIP alta. Dreyfuss e colaboradores observaram edema pulmonar em ratos com tórax fechado ventilados com 45 cmH₂O após 5 min de ventilação⁽¹⁴⁾. Análises histológicas de pulmões de animais ventilados com alta PIP demonstraram dano alveolar difuso grave, com membrana hialina, hemorragia alveolar e infiltração neutrofílica, ou seja, alterações similares àquelas da SDRA.

Volume Corrente

A ventilação mecânica com altos volumes correntes pode hiperdistender pulmões normais e, principalmente, aqueles com doença pulmonar subjacente, gerando LPIV. Altas PIP em indivíduos com complacência normal geram grandes volumes pulmonares. Com base em evidências experimentais de que LPIV dependia principalmente do volume pulmonar, Dreyfuss e colaboradores submeteram ratos intactos à ventilação com VT alto e baixo, mas com mesma PIP (45 cmH₂O)⁽¹⁶⁾. Ventilação mecânica com baixo VT e com alta PIP foi obtida limitando-se o movimento tóraco-abdominal. Os ratos submetidos à ventilação com alto VT e alta PIP desenvolveram edema, disfunção na permeabilidade pulmonar e anormalidades ultraestruturais. Em contraste, animais ventilados com alta PIP e VT normal não apresentaram edema e a aparência ultraestrutural foi normal. Esse estudo foi confirmado por Hernandez e colaboradores que

estudaram o efeito da ventilação com três pressões de pico diferentes (15, 30 e 45 cmH₂O) e com as mesmas PIP, porém com restrição tóraco-abdominal em coelhos⁽³⁵⁾. Eles observaram que o coeficiente de filtração capilar pulmonar foi normal em animais ventilados sem restrição volumétrica com PIP de 15 cmH₂O, aumentou 31% naqueles ventilados com 30 cmH₂O e 430% após ventilação com PIP de 45 cmH₂O. A restrição volumétrica preveniu este aumento no coeficiente de filtração capilar, mesmo em presença da maior PIP. Esses estudos sugerem ser o VT alto e não PIP alta o parâmetro crucial na fisiopatologia do edema induzido pela ventilação mecânica em pulmões normais. Logo, dentre as estratégias ventilatórias protetoras na SDRA ressalta-se a importância da ventilação com baixos VT^(13,36).

Volume inspiratório final e PEEP

A distensão pulmonar total (volume ao final da inspiração) é provavelmente um dos principais fatores que contribuem para o desenvolvimento de LPIV.

A aplicação da PEEP tornou-se amplamente aceita no suporte ventilatório por usualmente melhorar a oxigenação arterial. Os efeitos benéficos da PEEP nas trocas gasosas são atribuídos, em parte, ao recrutamento de alvéolos e pequenas vias aéreas, aumento na área de superfície de troca e redução da formação de edema alveolar. Evidências recentes sugerem que níveis moderados de PEEP podem proteger o pulmão de danos induzidos pelo ventilador por impedir colapso e reabertura alveolares cíclicos [aumentando a capacidade residual funcional (CRF)] e reduzir a formação de edema (minimizando o estresse tecidual, diminuindo a filtração capilar e preservando o sistema de surfactante endógeno). Entretanto, se a aplicação da PEEP for seguida por uma alteração significativa na CRF isso poderá resultar em hiperinsuflação de unidades alveolares mais complacentes, dependendo da magnitude do VT e homogeneidade da distribuição da ventilação. A intensidade do estiramento pulmonar deve ser a grande preocupação ao se ajustar a PEEP. Dreyfuss e colaboradores submetem ratos à ventilação mecânica com VT crescentes a partir de diferentes capacidades residuais funcionais que foram estabelecidas aumentando-se a PEEP (0, 10 e 15 cmH₂O)⁽³⁷⁾. Observaram a formação de edema pulmonar nos animais ventilados com PEEP de 15 cmH₂O, o que não ocorreu nos animais ventilados com PEEP de 10 cmH₂O. Por outro lado, Muscedere e colaboradores comprovaram a hipótese de que a ventilação com uma PEEP insuficiente também poderia piorar a lesão pulmonar subjacente, em função do

colapso e abertura cíclicos de alvéolos e ductos alveolares⁽¹⁾. Eles ventilaram pulmões de ratos lavados, isolados e não-perfundidos com volumes correntes de 5 a 6 ml/kg em diferentes níveis de PEEP [acima e abaixo do ponto de inflexão inferior (Plinf) determinado pela curva volume-pressão (V-P)]⁽¹⁾. Nos grupos ventilados com PEEP abaixo do Plinf a complacência reduziu dramaticamente após a ventilação.

Estudos evidenciaram melhora da oxigenação, quando a PEEP foi ajustada em um valor logo acima do ponto de inflexão inferior (Plinf) da curva V-P. Ajustar a PEEP de acordo com o Plinf poderia reduzir a LPIV. A importância clínica do Plinf foi relatada no estudo de Amato e colaboradores⁽¹³⁾. Eles constataram redução da mortalidade na SDRA quando um baixo VT foi combinado com o ajuste da PEEP acima do Plinf.

Entretanto, recentemente, Dreyfuss e Saumon⁽³⁸⁾ ressaltaram a melhora da oxigenação e até mesmo da sobrevida com o uso de estratégia ventilatória protetora (baixo VT e PEEP de acordo com o Plinf) em pacientes com SDRA. No entanto, eles criticaram tal estratégia, uma vez que o Plinf não é sempre visível na curva V-P, questionando se seria certo ajustar a PEEP em um valor arbitrário de 16 cmH₂O.

Frequência respiratória

Recentemente a ventilação mecânica com alta frequência respiratória tem sido mostrada como uma forma de suporte ventilatório em seres humanos ou animais com LPA. Acredita-se que a ventilação mecânica (VM) com alta frequência respiratória (FR) estaria associada com uma menor incidência de LPIV em relação à VMC. Com base nesses achados, Hamilton e colaboradores submetem coelhos adultos a 5 h de VM com alta FR ou VMC⁽⁵⁾. Eles relataram que a VM com alta FR melhorou a oxigenação. Todos os animais submetidos a VMC desenvolveram membrana hialina, o que não ocorreu nos coelhos ventilados com alta FR. Mesmo após 20 h, os animais submetidos à VM com alta FR não desenvolveram aquele fenômeno.

Entretanto, em 2000, Hotchkiss e colaboradores mostraram que a redução da frequência respiratória poderia acarretar menos edema e hemorragia perivascular⁽³⁹⁾.

Fluxo inspiratório

A contribuição relativa do fluxo inspiratório (V_{ins}) ainda está por ser elucidada. Há pouca informação na literatura sobre os efeitos do V_{ins} na LPIV.

Peevy e colaboradores, em 1990, submetem

pulmões de coelhos isolados e perfundidos à ventilação mecânica com vários volumes correntes e fluxos inspiratórios⁽⁴⁰⁾. Observaram que o coeficiente de filtração capilar aumentou similarmente (6 vezes o valor basal) nos grupos ventilados com VT de 9 a 12 ml/kg e V'ins alto de 8,3 L/min e com VT de 25 a 35 ml/kg e V'ins de 1,9 L/min, sendo a PIP igual em ambos os grupos (53 cmH₂O).

Em 2000, Rich e colaboradores constataram que a redução do V'ins teria um efeito protetor⁽⁴¹⁾. Ovelhas foram ventiladas por 6 h com 5 estratégias ventilatórias diferentes objetivando avaliar os efeitos da redução do V'ins e da frequência respiratória no desenvolvimento de LPIV. Eles observaram que a redução da FR não minimizou a injúria, porém a diminuição do V'ins manteve a complacência e resultou em menor grau de shunt, dano histológico, infiltrado alveolar neutrofílico e relação peso seco/peso úmido.

Conclusão

Múltiplos fatores interagem em vias complexas para determinar a ocorrência de lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica. Hiperdistensão pulmonar regional ou global e abertura e fechamento cíclico dos espaços aéreos podem determinar dano tecidual local. Lesões epiteliais e endoteliais aumentam a permeabilidade capilar e, juntamente com o aumento da pressão hidrostática, acarretado pela compressão de vasos alveolares por altos volumes correntes, facilitam a formação de edema. Além disso, como previamente descrito, a ventilação mecânica pode iniciar ou exacerbar a resposta inflamatória, aumentando a lesão pulmonar subjacente.

O presente trabalho revisou muitos dos mecanismos que contribuem para LPIV, explicando, com base no conhecimento atual, as interações entre parâmetros específicos (pressão de insuflação pulmonar, volume corrente, PEEP, frequência respiratória e fluxo aéreo) e a lesão pulmonar resultante. Entretanto, muitos questionamentos permanecem acerca do ajuste ventilatório e a LPIV. Logo, mais pesquisas básicas e clínicas ainda devem ser realizadas para completar a história da LPIV. Novas linhas de investigação vêm sendo claramente bem demarcadas e os mecanismos, quando elucidados nos estudos subseqüentes, poderão fornecer informações adicionais que irão contribuir para a formulação de estratégias protetoras e prover uma melhora da terapia de pacientes submetidos à ventilação mecânica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Muscledere JG, Mullen JBM, Gan K, Slutsky AS. Tidal Ventilation at Low Airway Pressures Can Augment Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1327-34.
- 2-Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced Lung Injury: Lessons from Experimental Studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 294-323.
- 3-Ito Y, Veldhuizen RAW, Yao L-J, McCaig LA, Bartlett AJ, Lewis JF. Ventilation strategies affect surfactant aggregate conversion in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 493-9.
- 4-John E, McDevitt M, Wilborn W, Cassady G. Ultrastructure of the lung after ventilation. *Br J Exp Pathol* 1982; 63: 401-7.
- 5-Hamilton PP, Onayemi A, Smyth JA, Gillan JE, Cutz E, Froese AB, et al. Comparison of conventional and high-frequency ventilation: oxygenation and lung pathology. *J Appl Physiol* 1983; 55: 131-8.
- 6-Kawano T, Mori S, Cybulsky M, R Burger, Ballin A, Cutz E, et al. Effect of granulocyte depletion in a ventilated surfactant-depleted lung. *J Appl Physiol* 1987; 62: 27-33.
- 7-Parker JC, Hernandez LA, Peevy K. Mechanisms of ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med* 1993; 21: 131-43.
- 8-Tremblay L, Valenza V, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious Ventilatory Strategies Increase Cytokines and c-fos mRNA Expression in an Isolated Rat Lung Model. *J Clin Invest* 1997; 99: 944-52.
- 9-Vlahakis NE, Schroeder MA, Limper AH, Hubmayr RD. Stretch induces cytokine release by alveolar epithelial cells in vitro. *Am J Physiol* 1999; 277: L167-73.
- 10-von Bethmann AN, Brasch F, Nüsing R, Vogt K, Volk HD, Müller K-M, et al. Hyperventilation induces release of cytokines from perfused mouse lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 263-72.
- 11-Berg JT, Fu Z, Breen EC, Tran H-C, Mathieu-Costello O, West JB. High lung inflation increases mRNA levels of ECM components and growth factors in lung parenchyma. *J Appl Physiol* 1997; 83: 120-8.
- 12-O'Brodoovich H, Coates G, Marrin M. Effect of inspiratory resistance and PEEP on 99mTc-DTPA clearance. *J Appl Physiol* 1986; 60: 1561-5.
- 13-Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GDPP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a prospective-ventilation strategy on mortality in acute respiratory distress syndrome. *N Eng J Med* 1998; 338: 347-54.
- 14-Dreyfuss D, Basset G, Soler P, Saumon G. Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 880-4.

- 15-Kolobow Theodor, Moretti MP, Fumagalli R, Mascheroni D, Prato P, Chen V, et al. Severe Impairment in Lung Function Induced by High Peak Airway Pressure during Mechanical Ventilation: An Experimental Study. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 312-5.
- 16-Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressures pulmonary edema: respective effects of high airway pressures, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1998; 137: 1159-64.
- 17-Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures: protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110: 556-65.
- 18-Tsuno Kyoji, Miura K, Takeya M, Kolobow T, Morioka T. Histopathologic Pulmonary Changes from Mechanical Ventilation at High Peak Airway Pressures. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1115-20.
- 19-John E, Ermocilla R, Golden J, McDevitt M, Cassady G. Effects of intermittent positive-pressure ventilation on lungs of normal rabbits. *Br J Exp Pathol* 1980; 61: 315-23.
- 20-Dreyfuss D, Soler P, Saumon G. Mechanical Ventilation-induced Pulmonary Edema: Interaction with Previous Lung Alterations. *Crit Care Med* 1995; 151: 1568-75.
- 21-Parker JC, Hernandez LA, Longenecker GL, Peevy K, Johnson W. Lung Edema Caused by High Peak Inspiratory Pressures in Dogs: Role of Increased Microvascular Filtration Pressure and Permeability. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 321-8.
- 22-Carlton DP, Cummings JJ, Scheerer RG, Poulain FR, Bland RD. Lung overexpansion increases pulmonary microvascular protein permeability in young lambs. *J Appl Physiol* 1990; 69: 577-83.
- 23-Cooper JA, Zee HVD, Line BR, Malik AB. Relationship of end-expiratory pressure, lung volume, and ^{99m}Tc-DTPA clearance. *J Appl Physiol* 1987; 63: 1586-90.
- 24-Egan EA, Nelson RM, Olver RE. Lung inflation and alveolar permeability to non-electrolytes in the adult sheep in vivo. *J Physiol* 1976; 260: 409-24.
- 25-Kim KJ, Crandall ED. Effects of lung inflation on alveolar epithelial solute and water transport properties. *J Appl Physiol* 1982; 52: 1498-505.
- 26-Parker JC, Townsley MI, Rippe B, Taylor AE, Thigpen J. Increased microvascular permeability in dog lungs due to high airway pressures. *J Appl Physiol* 1984; 57: 1809-16.
- 27-Veldhuizen RAW, Marcou J, Yao L, McCaig L, Ito Y, Lewis JF. Alveolar surfactant aggregate conversion in ventilated normal and injured rabbits. *Am J Physiol* 1996; 270: L152-8.
- 28-Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, et al. Effect of Mechanical Ventilation on Inflammatory Mediators in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 1999; 282: 54-61.
- 29-Pugin J, Dunn I, Jolliet P, Tassaux D, Magnenant J-L, Laurent PN, et al. Activation of human macrophages by mechanical ventilation in vitro. *Am J Physiol* 1998; 275: L1040-50.
- 30-Dunn I, Pugin J. Mechanical Ventilation of Various Human Lung Cells In Vitro: Identification of the Macrophage as the Main Producer of Inflammatory Mediators. *Chest* 1999; 116 (suppl): 95-7.
- 31-Rannels, DE. Role of physical forces in compensatory growth of the lung. *Am J Physiol* 1989; 257: L179-89.
- 32-Breen EC. Mechanical strain increases type I collagen expression in pulmonary fibroblasts in vitro. *J Appl Physiol* 2000; 88: 203-9.
- 33-Parker JC, Breen EC, West JB. High vascular and airway pressures increase interstitial protein mRNA expression in isolated rat lungs. *J Appl Physiol* 1997; 83: 1697-705.
- 34-Santos CC, Slutsky AS. Cellular Responses to mechanical Stress: Invited Review: Mechanisms of ventilator-induced lung injury: a perspective. *J Appl Physiol* 2000; 89: 1645-55.
- 35-Hernandez LA, Peevy KJ, Moise AA, Parker JC. Chest wall restriction limits high airway pressure-induced lung injury in young rabbits. *J Appl Physiol* 1989; 66: 2364-8.
- 36-Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez-Mondéjar F, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1831-8.
- 37-Dreyfuss D, Saumon G. Role of Tidal Volume, FRC, and End-inspiratory Volume in the Development of Pulmonary Edema following Mechanical Ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1194-203.
- 38-Dreyfuss D, Saumon G. Pressure-Volume Curves: Searching for the Grail or Laying Patients with Adult Respiratory Distress Syndrome on Procrustes' Bed? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 2-3.
- 39-Hotchkiss JR, Jr, Blanch L, Murias G, Adams AB, Olson DA, Wangenstein OD, et al. Effects of Decreased Respiratory Frequency on Ventilator-induced Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 463-8.
- 40-Peevy KJ, Hernandez LA, Moise AA, Parker JC. Barotrauma and microvascular injury in lungs of nonadult rabbits: effect of ventilation pattern. *Crit Care Med* 1990; 18: 634-7.
- 41-Rich PB, Reickert CA, Sawada S, Awad SS, Lynch WR, Johnson KJ, et al. Effect of Rate and Inspiratory Flow on Ventilator-Induced Lung Injury. *J Trauma* 2000; 49: 903-11. ■