

Clarissa Gutierrez Carvalho^{1,2}, Rita C Silveira^{1,3},
Renato Soibelman Procianny^{1,3}

Lesão pulmonar induzida pela ventilação em recém-nascidos prematuros

Ventilator-induced lung injury in preterm infants

1. Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA - Porto Alegre (RS), Brasil.
2. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS - Porto Alegre (RS), Brasil.
3. Departamento de Pediatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS - Porto Alegre (RS), Brasil.

RESUMO

A necessidade de intubação e do uso de ventilação mecânica na prematuridade está relacionada à chamada lesão pulmonar induzida pela ventilação e à consequente displasia broncopulmonar. Busca-se a melhor compreensão dos mecanismos de lesão envolvendo resposta inflamatória mediada pelas citocinas para o desenvolvimento de novas estratégias protetoras. Pesquisou-se na base de dados PubMed, incluindo artigos relevantes, os unitermos "*ventilator induced lung injury preterm*", "*continuous positive airway pressure*", "*preterm*" e "*bronchopulmonary dysplasia*". Dados e informações significativas foram compilados em tópicos, com o objetivo de formar uma visão crítica e plena acerca da lesão induzida pela ventilação e de suas consequências ao prematuro. Foi revisado o papel das citocinas pró-inflamatórias como mediadores da lesão, especialmente interleucinas 6 e 8,

e fator de necrose tumoral alfa. Foram apresentadas evidências em estudos com animais e também em humanos, mostrando que breves períodos de ventilação mecânica são suficientes para a liberação dessas interleucinas inflamatórias. Também foram revisadas outras formas de ventilação mecânica e de ventilação não invasiva, como alternativas protetoras aos modos convencionais. Concluiu-se que o uso de ventilação não invasiva, a intubação com administração precoce de surfactante e a extubação rápida para CPAP nasal, além de estratégias que regulam o volume corrente evitando o volutrauma (como a ventilação com volume garantido), são medidas protetoras da lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica no prematuro.

Descritores: Prematuro; Respiração artificial; Citocinas; Displasia broncopulmonar; Pressão positiva contínua nas vias aéreas; Lesão pulmonar induzida por ventilação mecânica

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 3 de setembro de 2013

Aceito em 11 de outubro de 2013

Autor correspondente:

Rita de Cássia Silveira
Rua Silva Jardim, 1.155, apto. 701
CEP: 90450-017 - Porto Alegre (RS), Brasil
E-mail: rcsilveira@hcpa.ufrgs.br

DOI: 10.5935/0103-507X.20130054

INTRODUÇÃO

Muitos recém-nascidos prematuros com clínica de desconforto respiratório precoce ou doença de membrana hialina respondem bem ao uso de surfactante exógeno; ainda assim, eles podem evoluir rapidamente para falência respiratória, com necessidade de ventilação mecânica invasiva (VM). A necessidade de intubação e do uso de ventilação com pressão positiva está relacionada à chamada lesão pulmonar induzida pela ventilação (do inglês *ventilator-induced lung injury* - VILI). A displasia broncopulmonar (DBP), por sua vez, está diretamente associada com VILI em prematuros. O período imediato após o nascimento prematuro é aquele de maior risco para VILI, pois é o momento em que os pulmões estão parcialmente preenchidos pelo líquido amniótico, não uniformemente aerados e frequentemente deficientes em surfactante.

A DBP é frequente em prematuros de extremo baixo peso, com incidência de 30 a 75% naqueles que pesam <1.000g ao nascimento. Critérios diagnósticos já foram bem estabelecidos.⁽¹⁾ As consequências a longo-prazo incluem doença crônica que pode persistir na vida adulta, com maior suscetibilidade a infecções respiratórias, asma, hipertensão pulmonar, hospitalizações de repetição, atraso no neurodesenvolvimento e mortalidade - com impacto econômico no sistema de saúde.

Este artigo objetivou realizar uma revisão da literatura abrangendo o conhecimento dos mecanismos que levam à VILI e, secundariamente, à DBP.

Revisão não sistemática de literatura realizada na base de dados PubMed, incluindo apenas artigos publicados nos últimos 10 anos e restritos a área da neonatologia, usando os unitermos: "*ventilator induced lung injury preterm*", com 581 resultados, "*continuous positive airway pressure*", "*preterm*", encontrado-se 355 estudos clássicos sobre CPAP nasal, e "*bronchopulmonary dysplasia and preterm*" com 1.065 estudos; sendo 139 estudos com emprego do CPAP e/ou ventilação mecânica. Num primeiro momento, foram revisados os títulos e resumos disponíveis no PubMed. Foram excluídos artigos não referentes ao período neonatal e aqueles apenas sobre DBP, sendo selecionados 100 estudos experimentais e clínicos que abordavam principalmente *ventilator induced lung injury and preterm*. Algumas referências históricas encontradas nesses artigos foram incluídas no texto, que foi organizado em tópicos para melhor compreensão do tema. Foram mantidos na revisão final artigos de grupos com reconhecida experiência em doenças respiratórias neonatais.

A inflamação na origem da doença pulmonar crônica do prematuro

O sistema respiratório do recém-nascido prematuro é mais suscetível a VILI em virtude de algumas características específicas, como menor quantidade de colágeno e elastina, e menor capacidade residual funcional (CRF) resultante de disfunção quantitativa e qualitativa do surfactante pulmonar.⁽²⁾ Como a ramificação e a expansão dos espaços de ar para formar sáculos, o afinamento do mesênquima e a síntese de surfactante por células tipo 2 ocorrem mais tarde na gestação, qualquer dano nos estágios precoces do crescimento pulmonar pode alterar esse processo, com consequências futuras. Além disso, a reação inflamatória pode se associar a crescimento vascular anormal, danificando as vias aéreas distais do pequeno paciente.

Tensão de cisalhamento, volume inspiratório, pressão do ar e alta concentração de oxigênio estão envolvidos na

lesão às células do epitélio respiratório. Ocorre extravasamento de proteínas nas vias aéreas, inibindo a função do surfactante e aumentando a infiltração de células inflamatórias como os neutrófilos. Além disso, a VM pode causar resposta inflamatória sistêmica, com ativação de fagócitos na circulação e ativação de linfócitos T CD4 e CD8, produzindo mediadores inflamatórios.⁽³⁾

Citocinas inflamatórias

As citocinas contribuem para a patogênese de várias doenças por meio da habilidade de induzir à liberação de outros mediadores inflamatórios, recrutar neutrófilos e aumentar a permeabilidade vascular. As citocinas pró-inflamatórias estão envolvidas na patogênese de quase todos os processos de doença no prematuro, principalmente na modulação de danos no Sistema Nervoso Central, nos intestinos e nos pulmões, demonstrando-se aumento dos níveis de citocinas na seps e em formas moderadas a graves de DBP.⁽⁴⁾

Essas citocinas iniciam programas de transcrição em várias outras células que não são imediatamente responsáveis ao insulto inicial e, desse modo, amplificam e estendem a resposta inflamatória. Elas também são responsáveis por atrair células inflamatórias ao sítio de lesão, por meio de *up regulation* da expressão de moléculas de adesão intracelulares (ICAM)⁽⁵⁾ e moléculas de adesão de células vasculares (VCAM).

A inflamação tem impacto direto na integridade do tecido local e, independentemente do fator causador, envolve um grande número de mediadores-chave. A interleucina-6 (IL-6), a IL-1 β e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) são três citocinas de fase aguda expressadas logo em seguida do dano pulmonar. Há aumento da expressão local da IL-8, quimiocina que atrai os neutrófilos ao foco inflamatório, especialmente em recém-nascidos que desenvolveram DBP.⁽⁶⁾

Momento da liberação das citocinas na VILI

A IL-10 é uma citocina de ação anti-inflamatória, cuja expressão é mais tardia após o estímulo de lesão que a expressão da IL-8.⁽⁷⁾ Prematuros podem ter produção deficiente de interleucinas regulatórias, como a IL-10, sendo, assim, mais predispostos a uma resposta inflamatória aumentada e/ou acentuada.⁽⁸⁾

A interação fisiopatológica entre desenvolvimento pulmonar e inflamação foi estudada em modelos animais. A administração intrauterina de endotoxina no líquido amniótico de cordeiros prematuros alterou a expressão de fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), com

remodelamento vascular, o qual precederia a simplificação alveolar.⁽⁹⁾ Experimentos em adultos e *in vitro* mostraram que a distensão alveolar, sozinha, produz resposta pró-inflamatória, aumentando a expressão de IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α , o que provavelmente contribui para a patogênese de displasia.⁽¹⁰⁾ Alisson et al.⁽¹¹⁾ demonstraram experimentalmente que a ventilação intraútero *per se* promove alterações significativas no desenvolvimento pulmonar.

O fator de crescimento transformador beta (TGF- β) encontra-se aumentado no lavado pulmonar de neonatos que desenvolveram DBP.⁽¹²⁾ A importância potencial dessa citocina como alvo terapêutico na DBP foi destacada em um estudo com ratos: uso de anticorpos específicos para neutralizar níveis elevados de TGF- β em pulmões com hiperóxia melhoraria a alveolarização, a deposição de elementos de matriz extracelular e o desenvolvimento microvascular, normalizando o desenvolvimento pulmonar.⁽¹³⁾ De modo semelhante, anticorpos contra quimiocinas específicas neutrofílicas utilizados em ratos expostos a hiperóxia preservaram o desenvolvimento pulmonar normal, o que é consistente com a ideia de que reduzir a inflamação no pós-natal imediato pode resultar em benefícios a longo prazo em neonatos com dano pulmonar.⁽¹⁴⁾

Existem controvérsias a respeito do exato momento de liberação dessas citocinas na resposta inflamatória pulmonar. Quinn et al.⁽¹⁵⁾ ventilaram ratos adultos por 2 horas e detectaram que os níveis de IL-8 em lavado broncoalveolar eram os mesmos que nos controles, mas, 4 horas depois, aumentavam bastante, sugerindo uma expressão mais tardia de citocinas no lavado broncoalveolar. Hillman et al.⁽¹⁶⁾ demonstraram em cordeiros que a ventilação breve por 15 minutos induzia ao aumento das citocinas nos pulmões. Capoluongo et al.⁽¹⁷⁾ reportaram que as citocinas séricas nos dias 1, 3 e 5 em lactentes em ventilação oscilatória de alta frequência eram menores do que naqueles em ventilação mandatória intermitente. A VM por 1 hora em humanos adultos sem doença pulmonar prévia não causou mudanças nos níveis de mediadores inflamatórios.⁽¹⁸⁾

Os estudos em prematuros muito pequenos que documentam a inflamação sistêmica associada à ventilação têm sido limitados a um número reduzido de sujeitos e de mediadores inflamatórios. Estudo realizado pelo nosso grupo de pesquisa⁽¹⁹⁾ com recém-nascidos a termo e prematuros tardios mostrou que a VM, como um estímulo único e mesmo por curto período, induziria à liberação plasmática de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-8 e TNF- α) em recém-nascidos 2 horas após serem submetidos à ventilação, sugerindo que a cascata de eventos que leva

à inflamação pulmonar e ao remodelamento nos neonatos possa começar dentro de 2 horas após a intubação. Nos pacientes desse estudo, a IL-10 reduziu de modo significativo após as 2 horas de ventilação. Dessa forma, demonstramos, neste estudo - e em dados não publicados - uma coexpressão de citocinas ativadoras e desativadoras. Importante salientar o dado recente de que a IL-10 em baixos níveis foi associada com DBP em prematuros.⁽⁸⁾ Esses achados suportam o uso de estratégias que evitem a intubação e a ventilação com pressão positiva sempre que possível, mesmo que difícil de ser evitada em neonatos muito prematuros.

Outros mecanismos de lesão relacionados

Os prematuros frequentemente necessitam de ajuda para iniciar a respiração, pois líquido amniótico residual e deficiência de surfactante podem impedir o estabelecimento da CRF. O uso de VM para estabelecer CRF pode piorar as condições do pulmão por meio dos mesmos mecanismos de agressão descritos anteriormente como as lesões ao endotélio capilar, ao epitélio alveolar e à membrana basal, resultando em extravasamento de fluidos, proteínas e sangue para o interior das vias aéreas, dos alvéolos e do interstício pulmonar, com consequente inibição do surfactante e da ativação das respostas inflamatórias local e sistêmica.⁽²⁰⁾

Os mecanismos diretos e conhecidos da agressão promovida pela VM são barotrauma, volutrauma, atelectrauma e, mais recentemente, o biotrauma.

O barotrauma ocorre quando a ventilação é realizada com pressões altas, havendo, desse modo, um maior risco de síndromes de escape de ar, como enfisema intersticial, pneumotórax ou pneumomediastino, que culminam na ativação da cascata inflamatória. A ventilação no recém-nascido é geralmente ciclada a tempo e limitada a pressão, sem controlar o volume de gás fornecido aos pulmões; entretanto, estudos em animais demonstraram que são as mudanças no volume pulmonar, e não na pressão gerada no interior das vias aéreas, que determinam a lesão pulmonar.⁽²¹⁾

Volutrauma é quando ocorre insuflação pulmonar inadequada, consequente à hiperexpansão do parênquima pulmonar - localizada ou generalizada. Foi demonstrado que os pulmões são lesados se inflados a um volume maior que a capacidade pulmonar total, resultando em lesão estrutural alveolar por estiramento, migração dos leucócitos para os pulmões, aumento da permeabilidade capilar pulmonar, com edema tanto intersticial como alveolar.

Contudo, a lesão também ocorre em volumes correntes (V_t) menores, que podem hiperdistender as porções ventiladas de um pulmão parcialmente colabado. A lesão por hiperdistensão estimula a produção de citocinas pulmonares, incluindo a IL-6 e a IL-8, conforme foi demonstrado em estudo com cordeiros⁽²²⁾ submetidos a V_t elevado por curto período e depois deixados em V_t mais fisiológicos - os níveis ficavam mais baixos se o V_t utilizado fosse mais baixo. Em recém-nascidos, as lesões por hiperdistensão podem instalar-se mesmo com poucas ventilações utilizando grande V_t e por períodos tão curtos quanto 30 minutos, indicando a importância da reanimação em sala de parto, com uso de PEEP adequada.⁽²³⁾

O atelectrauma é resultado da pouca expansão do parênquima pulmonar, regional ou total. A lesão pulmonar está associada à instabilidade alveolar: com os sucessivos episódios de reabertura e colapamento das paredes alveolares, ocorre lise de elementos estruturais, que compõem o interstício pulmonar - desencadeando resposta inflamatória local e sistêmica. Modelos de deficiência de surfactante demonstraram que a ventilação mecânica com baixos volumes resulta na liberação de citocinas e no início da cascata inflamatória, como no volutrauma.⁽²⁴⁾

O biotrauma é a liberação de fatores inflamatórios secundários a lesões físicas encontradas tanto no volutrauma como no atelectrauma. É o responsável pela amplificação das lesões pulmonares mecânicas iniciais e também por lesões em órgãos à distância.⁽²⁵⁾ A lesão pulmonar aumenta o número de células e de mediadores inflamatórios na circulação sistêmica, permitindo também a translocação bacteriana e a liberação de endotoxinas do espaço aéreo, o que agrava o processo inflamatório pulmonar.

Assim, a ventilação pulmonar promove inflamação e lesão direta ao pulmão do prematuro. Há a necessidade de determinar estratégias preventivas de lesão induzida pela ventilação.

Prevenção da lesão pulmonar

Evidências em animais sugerem que a inflamação pulmonar devido à VM possa levar à morbidade respiratória em longo prazo.^(11,26,27) O uso de V_t alto e sem PEEP resultou em aumento da concentração de citocinas no pulmão do rato.⁽²⁶⁾ Por outro lado, estudo em cordeiros testou o uso de insuflação pulmonar sustentada previamente ao uso de VM, com intuito de melhorar o recrutamento e estabelecimento da CRF, o que, por si só, foi suficiente para elevar as citocinas pró-inflamatórias.⁽²⁷⁾ A VM gentil em carneiros recém-nascidos, mesmo por curto período de

tempo, resultou em recrutamento de neutrófilos nos pulmões, com expressão de citocinas pró-inflamatórias, com morfologia pulmonar alterada semelhante a displasia.⁽¹¹⁾ Esses achados, somados ao observado em recém-nascidos humanos,⁽¹⁹⁾ justificam a procura por outras modalidades de ventilação, como a ventilação não invasiva e o emprego precoce de CPAP na sala de parto - estratégias promissoras na prevenção da lesão induzida pela VM em prematuros extremos.^(28,29)

VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA NA PREVENÇÃO DA LESÃO PULMONAR

CPAP nasal

Embora dados da rede NEOCOSUR⁽³⁰⁾ não tenham demonstrado uma redução das taxas de DBP, o efeito de facilitar o início da respiração espontânea, manter recrutamento alveolar com pressão positiva contínua e reduzir a utilização de VM em pré-termos são ações protetoras do uso do CPAP. Em alguns estudos epidemiológicos, a substituição da VM pelo uso de CPAP nasal foi associada à redução da DBP.^(31,32) Assim, há um interesse renovado no uso do mesmo para facilitar o início da respiração espontânea e reduzir a VM em pré-termos.

Tem-se demonstrado a fácil aplicação do CPAP nasal precoce.⁽³³⁾ Seu uso reduz a necessidade de VM e é frequentemente usado para facilitar a extubação e tratar a apneia da prematuridade. Um grande estudo clínico, que randomizou 610 recém-nascidos entre 25 e 28 semanas em sala de parto para uso de CPAP precoce *versus* intubação com VM no 5º minuto de vida (estudo COIN), não mostrou redução de incidência de DBP ou mortalidade no grupo CPAP.⁽²⁸⁾ Quando o CPAP foi usado na fase aguda da angústia respiratória, mostrou reduzir o tempo de dependência do O_2 e de ventilação.

Sabe-se que o surfactante pode ser efetivamente administrado a recém-nascidos em CPAP nasal com período breve de intubação, seguido de rápida extubação ao CPAP nasal, processo chamado de INSURE (IN: *intubation*, SUR: *surfactant* e E: *extubation*). Essa técnica visa reduzir a exposição à VM dos pacientes com indicação de surfactante exógeno para o tratamento da disfunção respiratória aguda grave. Meta-análise publicada em 2007⁽³⁴⁾ comparou INSURE precoce com o uso tardio de surfactante e VM contínua, demonstrando que o procedimento precoce foi associado a menor necessidade posterior de VM, menor incidência de DBP e menores taxas de síndromes de escape de ar. Tendo em vista esses dados, observa-se

que a técnica de intubação, com administração precoce de surfactante e extubação rápida para CPAP nasal, é uma medida protetora da lesão pulmonar induzida pela VM.

Os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelos efeitos benéficos do CPAP não foram avaliados; especula-se que a redução das taxas de DBP ocorra apenas por se estar evitando a ventilação agressiva com alto Vt e hiperventilação não advertida.

Os efeitos do CPAP na inflamação pulmonar só foram demonstrados em animais. Mesmo dados experimentais são controversos: cordeiros pré-termo submetidos ao uso de CPAP traqueal apresentaram, 2 horas após uso, níveis de citocinas ligeiramente menores em relação aqueles submetidos à VM.⁽³⁵⁾ Por outro lado, Polglase et al.,⁽³⁶⁾ em modelo experimental de estímulo inflamatório do tipo o lipopolissacarídeo bacteriano, não encontraram menor resposta inflamatória pelo uso de CPAP, sugerindo um efeito limitado do uso do CPAP quando aos pulmões imaturos soma-se uma lesão infecciosa. Esse estudo avaliou o efeito do CPAP traqueal e não CPAP nasal, o que permite especular que o estímulo da pressão positiva contínua na traqueia promove uma ação inflamatória direta ao pulmão, com elevação de citocinas inflamatórias.

Estudamos prematuros entre 28 e 35 semanas de idade gestacional com disfunção respiratória precoce moderada, sendo o CPAP nasal a primeira modalidade ventilatória, ainda dentro das primeiras 6 horas de vida; foram encontrados valores significativamente menores de citocinas pró-inflamatórias após 2 horas após a instituição do CPAP, demonstrando que essa estratégia é protetora de VILI (dados ainda não publicados).

Alguns recém-nascidos submetidos ao uso de CPAP precoce desenvolvem insuficiência respiratória devido à doença pulmonar em evolução, apneia da prematuridade ou atelectasia progressiva. As taxas de falha na extubação com o uso de CPAP são de 25 a 40% nos neonatos de baixo peso de nascimento.⁽³⁷⁾ Novas técnicas de administração de surfactante sob uso de CPAP sem a necessidade de introdução de um tubo endotraqueal estão sendo implementadas (*minimally-invasive surfactant therapy* - MIST) com sucesso.⁽³⁸⁾ Outros esforços para reduzir essa falha incluem a ventilação nasal de pressão positiva intermitente (NIPPV), que pode proporcionar suporte o suficiente para evitar a intubação em algumas crianças.

VENTILAÇÃO NASAL DE PRESSÃO POSITIVA INTERMITENTE

O uso de NIPPV está bem estabelecido em muitas condições pediátricas e adultas. Costuma ser realizada por

meio de máscaras ou peças nasais que podem ser longas ou curtas, únicas ou em ambas narinas, sincronizando ou não com a inspiração do recém-nascido. Outros termos utilizados para essa modalidade ventilatória são: CPAP com pressão de pico, ventilação sincronizada mandatória intermitente nasofaríngea (NP-SIMV) e pressão positiva em vias aéreas binível nasal (N-BiPAP).⁽³⁹⁾

Usaremos a nomina "ventilação nasal de pressão positiva intermitente" nesta revisão. Essa modalidade ventilatória proporciona dois níveis de pressão que se alternam, modificando a CRF do neonato e recrutando alvéolos instáveis ou prevenindo seu colapso, com a geração de Vt pela pressão delta entre dois níveis pressóricos, que alivia o trabalho respiratório. Outras hipóteses de funcionamento da NIPPV são o aumento da dilatação faríngea, com melhora do *drive* respiratório, indução do reflexo paradoxal de Head e aumento da pressão média de via aérea, permitindo o recrutamento alveolar, e o aumento do Vt e do volume minuto.⁽³⁹⁾

Dois ensaios clínicos randomizados revelaram que a NIPPV precoce reduziu a necessidade de intubação dentro das primeiras 72 horas de vida quando comparada com CPAP nasal: Kugelman et al.⁽⁴⁰⁾ acharam diferença significativa, mas com falha da NIPPV associada com mais baixos pesos de nascimento e, subsequentemente, Sai Sunil Kishore et al.⁽⁴¹⁾ demonstraram que a evolução para VM com 48 horas foi significativamente menor dentre os recém-nascidos no grupo NIPPV (13,5 *versus* 35,9%).

Bhandari et al.⁽⁴²⁾ avaliaram NIPPV sincronizada e encontraram menos desfechos de displasia ou morte no grupo NIPPV comparado com VM. O impacto do CPAP nasal, comparado com NIPPV sincronizada na incidência de displasia, foi avaliado em um grande estudo retrospectivo, com pré-termos ao redor de 1.250g. No subgrupo daqueles nascidos com 500 a 750g, o NIPPV foi associado com redução na incidência de DBP (p=0,01), assim como DBP e morte (p=0,01), quando em comparação com o CPAP.⁽⁴³⁾ Esses resultados sugerem que NIPPV seja aplicável e efetiva, e que resulte em menor incidência de displasia em comparação com a VM.

Estudo brasileiro, avaliando como desfecho a necessidade de intubação de resgate, sugeriu que a NIPPV é aplicável, segura e pode ter efeitos benéficos quando comparada com CPAP nasal, especialmente para recém-nascidos com peso de nascimento maior que 1000g.⁽⁴⁴⁾ A literatura é falha em estudos que possam avaliar qual o modo de suporte respiratório não invasivo precoce (logo após nascer) ou primário (após a intubação breve e uso de surfactante) pode afetar a DBP e desfechos a longo prazo.

Foi encontrado apenas um estudo avaliando as citocinas inflamatórias em prematuros entre 28 e 35 semanas submetidos a CPAP nasal ou NIPPV,⁽⁴⁵⁾ não havendo diferença nos níveis de interleucinas entre os dois grupos no 1º e no 7º dias de vida. Por outro lado, os prematuros que usaram NIPPV tiveram alta mais precoce.

OUTROS TIPOS DE VM E SEU EFEITO NA INFLAMAÇÃO PULMONAR

Ventilação de alta frequência

A ventilação de oscilação de alta frequência (HFOV) é desenvolvida de forma a evitar as grandes mudanças em pressão e volume, observadas durante a VM convencional. Teoricamente, é mais eficiente em recrutar áreas de atelectasia, especialmente no neonato com deficiência de surfactante. Quando comparada à VM convencional, foi demonstrado que ambas as modalidades são equivalentes quanto à mortalidade e à incidência de hemorragia periventricular.⁽⁴⁶⁾

O tratamento precoce com HFOV é associado a uma redução na inflamação pulmonar mediada por citocinas (médias mais baixas de IL-8 no grupo HFOV), em comparação com ventilação com pressão de suporte (PSV) associada à ventilação com volume garantido em pré-termos com desconforto respiratório precoce.⁽⁴⁷⁾

Novos tipos de VM protetoras

A VM limitada por pressão, que libera uma pressão inspiratória de pico (PIP) fixa, é a que tem sido tradicionalmente utilizada para controlar a paCO_2 ; nesse método, o V_t varia de forma ampla. Os estudos realizados com VM convencional de diversos tipos não conseguiram demonstrar diferenças consistentes quanto à DBP e à mortalidade.⁽⁴⁸⁾ Ventilação mecânica convencional sincronizada (SIMV) com pressões inspiratórias baixas, afim de ventilar o recém-nascido de uma maneira gentil dentro das possibilidades locais, é uma estratégia empregada em diversos locais. Contudo, controlar o V_t , ao invés da PIP, parece uma estratégia mais lógica para ventilar pré-termos.

A ventilação com volume pré-selecionado (VPS) proporciona um V_t que permanece constante dentro de cada insuflação, reduzindo o risco de volutrauma. Uma revisão sistemática⁽⁴⁹⁾ comparou os dois tipos de VM em 556 prematuros, demonstrando que a VPS foi associada à redução significativa dos desfechos combinados de

morte e DBP, e hemorragia grau 3-4 ou leucomalácia, mas redução de DBP sozinha foi de significância estatística *borderline*.

A ventilação por volume garantido (VVG) é um modo volume-controlado, ciclado a tempo ou fluxo e limitado à pressão, que controla o V_t expirado, proporciona ajustes da PIP, a cada respiração, para atingir o V_t determinado, e que vem sendo usado em 80% das unidades de terapia intensiva (UTI) terciárias da Austrália e países nórdicos que utilizam VPS.⁽⁵⁰⁾ O aparelho analisa o V_t de uma respiração prévia, usando o fluxo expiratório para levar em conta qualquer extravasamento e, assim, ajustar a pressão e obter o V_t alvo. Controlando o V_t expirado, esse modo é menos influenciado pelo escape do tubo e pode ser usado com escapes de até 50%. Conforme a complacência do pulmão do recém-nascido melhora, a PIP necessária para fornecer um volume alvo cai, permitindo um autodesma-me das pressões fornecidas para o neonato.

O efeito na inflamação pulmonar mediada pelas citocinas nesses outros modos de ventilação não é descrito.

COMENTÁRIOS

Os modos de ventilação não invasivos são técnicas já não tão recentes no nosso meio, mas que parecem promissoras, por se tratarem de modalidade com menor resposta inflamatória e com um possível papel protetor na lesão pulmonar.

A técnica de intubação com administração precoce de surfactante e extubação rápida para CPAP nasal é uma medida protetora da lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica no prematuro. Além disso, estratégias que regulam o volume corrente, evitando o volutrauma - ventilação com volume pré-selecionado, especialmente a ventilação com volume garantido, parecem reduzir a taxa de displasia broncopulmonar.

Uma nova compreensão dos mecanismos de lesão envolvendo resposta inflamatória mediada pelas citocinas está possibilitando o desenvolvimento de novas estratégias protetoras; pequenos passos para o estudo de fatores de prevenção da displasia broncopulmonar.

AGRADECIMENTOS

Pró-Reitoria de Pós-Graduação da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS, e Fundo de Incentivo a Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA.

ABSTRACT

In preterm infants, the need for intubation and mechanical ventilation is associated with ventilator-induced lung injuries and subsequent bronchopulmonary dysplasia. The aim of the present review was to improve the understanding of the mechanisms of injury that involve cytokine-mediated inflammation to contribute to the development of new preventive strategies. Relevant articles were retrieved from the PubMed database using the search terms "ventilator-induced lung injury preterm", "continuous positive airway pressure", "preterm", and "bronchopulmonary dysplasia". The resulting data and other relevant information were divided into several topics to ensure a thorough, critical view of ventilation-induced lung injury and its consequences in preterm infants. The role of pro-inflammatory cytokines (particularly interleukins 6 and 8 and tumor necrosis factor alpha) as mediators

of lung injury was assessed. Evidence from studies conducted with animals and human newborns is described. This evidence shows that brief periods of mechanical ventilation is sufficient to induce the release of pro-inflammatory cytokines. Other forms of mechanical and non-invasive ventilation were also analyzed as protective alternatives to conventional mechanical ventilation. It was concluded that non-invasive ventilation, intubation followed by early surfactant administration and quick extubation for nasal continuous positive airway pressure, and strategies that regulate tidal volume and avoid volutrauma (such as volume guarantee ventilation) protect against ventilator-induced lung injury in preterm infants.

Keywords: Infant, preterm; Respiration, artificial; Cytokines; Bronchopulmonary dysplasia; Continuous positive airway pressure; Ventilator-induced lung injury

REFERÊNCIAS

1. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1723-9.
2. Rebello CM, Proença RS, Troster EJ, Jobe AH. Terapia com surfactante pulmonar exógeno - o que é estabelecido e o que precisamos determinar. *J Pediatr (Rio J).* 2002;78(Supl 2):S215-26.
3. Melville JM, Moss TJ. The immune consequences of preterm birth. *Front Neurosci.* 2013;7:79.
4. Lista G, Castoldi F, Fontana P, Reali R, Reggiani A, Bianchi S, et al. Lung inflammation in preterm infants with respiratory distress syndrome: effects of ventilation with different tidal volumes. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(4):357-63.
5. Kotecha S, Silverman M, Shaw RJ, Klein N. Soluble L-selectin concentration in bronchoalveolar lavage fluid obtained from infants who develop chronic lung disease of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998;78(2):F143-7.
6. Kotecha S, Chan B, Azam N, Silverman M, Shaw RJ. Increase in interleukin-8 and soluble intercellular adhesion molecule-1 in bronchoalveolar lavage fluid from premature infants who develop chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995;72(2):F90-6.
7. de Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, de Vries JE. Interleukin 10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med.* 1991;174(5):1209-20.
8. Beresford MW, Shaw NJ. Detectable IL-8 and IL-10 in bronchoalveolar lavage fluid from preterm infants ventilated for respiratory distress syndrome. *Pediatr Res.* 2002;52(6):973-8.
9. Kramer BW, Kallapur S, Newnham J, Jobe AH. Prenatal inflammation and lung development. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14(1):2-7.
10. Frank JA, Parsons PE, Matthay MA. Pathogenetic significance of biological markers of ventilator-associated lung injury in experimental and clinical studies. *Chest.* 2006;130(6):1906-14.
11. Allison BJ, Crossley KJ, Flecknoe SJ, Davis PG, Morley CJ, Harding R, et al. Ventilation of the very immature lung in utero induces injury and BPD-like changes in lung structure in fetal sheep. *Pediatr Res.* 2008;64(4):387-92.
12. Kotecha S, Wangoo A, Silverman M, Shaw RJ. Increase in the concentration of transforming growth factor beta-1 in bronchoalveolar lavage fluid before development of chronic lung disease of prematurity. *J Pediatr.* 1996;128(4):464-9.
13. Nakanishi H, Sugiura T, Streisand JB, Lonning SM, Roberts JD Jr. TGF-beta neutralizing antibodies improve pulmonary alveologenesis and vasculogenesis in the injured newborn lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007;293(1):L151-61.
14. Auten RL, Richardson RM, White JR, Mason SN, Vozzelli MA, Whorton MH. Nonpeptide CXCR2 antagonist prevents neutrophil accumulation in hyperoxia-exposed newborn rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;299(1):90-5.
15. Quinn DA, Mouffarrej RK, Volokhov A, Hales CA. Interactions of lung stretch, hyperoxia, and MIP-2 production in ventilator-induced lung injury. *J Appl Physiol.* 2002;93(2):517-25.
16. Hillman NH, Moss TJ, Kallapur SG, Bachurski C, Pillow JJ, Polglase GR, et al. Brief, large tidal volume ventilation initiates lung injury and a systemic response in fetal sheep. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(6):575-81.
17. Capoluongo E, Vento G, Santonocito C, Matassa PG, Vaccarella C, Giardina B, et al. Comparison of serum levels of seven cytokines in premature newborns undergoing different ventilatory procedures: high frequency oscillatory ventilation or synchronized intermittent mandatory ventilation. *Eur Cytokine Netw.* 2005;16(3):199-205.
18. Wrigge H, Zinserling J, Stüber F, von Spiegel T, Hering R, Wetegrove S, et al. Effects of mechanical ventilation on release of cytokines into systemic circulation in patients with normal pulmonary function. *Anesthesiology.* 2000;93(6):1413-7.
19. Bohrer B, Silveira RC, Neto EC, Procianny RS. Mechanical ventilation of newborns infant changes in plasma pro- and anti-inflammatory cytokines. *J Pediatr.* 2010;156(1):16-9.
20. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(1):294-323.
21. Auten RL, Vozzelli M, Clark RH. Volutrauma. What is it, and how do we avoid it? *Clin Perinatol.* 2001;28(3):505-15.
22. Wallace MJ, Probyn ME, Zahra VA, Crossley K, Cole TJ, Davis PG, et al. Early biomarkers and potential mediators of ventilation-induced lung injury in very preterm lambs. *Respir Res.* 2009;10:19.
23. Stenson BJ, Boyle DW, Szyld EG. Initial ventilation strategies during newborn resuscitation. *Clin Perinatol.* 2006;33(1):65-82, vi-vii.
24. Froese AB, McCulloch PR, Sugiura M, Vaclavik S, Possmayer F, Moller F. Optimizing alveolar expansion prolongs the effectiveness of exogenous surfactant therapy in the adult rabbit. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148(3):569-77.
25. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, de Perrot M, Fischer S, Edwards V, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 2003;289(16):2104-12.

26. Tremblay L, Valenza F, 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(5):944-52.
27. Hillman NH, Kemp MW, Noble PB, Kallapur SG, Jobe AH. Sustained inflation at birth did not protect preterm fetal sheep from lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2013;305(6):L446-53.
28. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB; COIN Trial Investigators. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med.* 2008;358(7):700-8. Erratum in *N Engl J Med.* 2008;358(14):1529.
29. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Lupton AR, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2010;362(21):1970-9. Erratum in *N Engl J Med.* 2010;362(23):2235.
30. Tapia JL, Urzua S, Bancalari A, Meritano J, Torres G, Fabres J, Toro CA, Rivera F, Cespedes E, Burgos JF, Mariani G, Roldan L, Silvera F, Gonzalez A, Dominguez A; South American Neocosur Network. Randomized trial of early bubble continuous positive airway pressure for very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2012;161(1):75-80.
31. Aly H, Milner JD, Patel K, El-Mohandes AA. Does the experience with the use of nasal continuous positive airway pressure improve over time in extremely low birth weight infants? *Pediatrics.* 2004;114(3):697-702.
32. Te Pas AB, Lopriore E, Engbers MJ, Walther FJ. Early respiratory management of respiratory distress syndrome in very preterm infants and bronchopulmonary dysplasia: a case-control study. *PLoS One.* 2007;2(2):e192.
33. Finer N, Carlo WA, Duara S, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, Kandeler S, Poole WK; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Delivery room continuous positive airway pressure/positive end-expiratory pressure in extremely low birth weight infants: a feasibility trial. *Pediatrics.* 2004;114(3):651-7.
34. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD003063.
35. Jobe AH, Kramer BW, Moss TJ, Newham JP, Ikegami M. Decreased indicators of lung injury with continuous positive expiratory pressure in preterm lambs. *Pediatr Res.* 2002;52(3):387-92.
36. Polglase GR, Hillman NH, Ball MK, Kramer BW, Kallapur SG, Jobe AH, et al. Lung and systemic inflammation in preterm lambs on continuous positive airway pressure or conventional ventilation. *Pediatr Res.* 2009;65(1):67-71.
37. Davis PG, Henderson-Smart DJ. Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD000143. Review.
38. Dargaville PA, Aiyappan A, Cornelius A, Williams C, De Paoli AG. Preliminary evaluation of a new technique of minimally invasive surfactant therapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(4):F243-8.
39. Owen LS, Marley CJ, Davis PG. Neonatal nasal intermittent positive pressure ventilation: what do we know in 2007? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(5):F414-8.
40. Kugelman A, Feferkorn I, Riskin A, Chistyakov I, Kaufman B, Bader D. Nasal intermittent mandatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome: a randomized, controlled, prospective study. *J Pediatr.* 2007;150(5):521-6. 526.e1.
41. Sai Sunil Kishore M, Dutta S, Kumar P. Early nasal intermittent positive pressure ventilation versus continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr.* 2009;98(9):1412-5.
42. Bhandari V, Gavino RG, Nedrelow JH, Pallela P, Salvador A, Ehrenkranz RA, et al. A randomized controlled trial of synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation in RDS. *J Perinatol.* 2007;27(11):697-703.
43. Bhandari V, Finer NN, Ehrenkranz RA, Saha S, Das A, Walsh MC, Engle WA, VanMeurs KP; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Synchronized nasal intermittent positive-pressure ventilation and neonatal outcomes. *Pediatrics.* 2009;124(2):517-26.
44. Meneses J, Bhandari V, Alves JG, Herrmann D. Noninvasive ventilation for respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2011;127(2):300-7.
45. Lista G, Castoldi F, Fontana P, Daniele I, Caviglioli F, Rossi S, et al. Nasal continuous positive airway pressure (CPAP) versus bi-level nasal CPAP in preterm babies with respiratory distress syndrome: a randomized control trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010;95(2):F85-9.
46. Courtney SE, Durand DJ, Asselin JM, Hudak ML, Aschner JL, Shoemaker CT; Neonatal Ventilation Study Group. High-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med.* 2002;347(9):643-52.
47. Dani C, Bertini G, Pezzati M, Filippi L, Pratesi S, Caviglioli C, et al. Effects of pressure support ventilation plus volume guarantee vs. high-frequency oscillatory ventilation on lung inflammation in preterm infants. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(3):242-9.
48. van Kaam AH, Rimensberger PC. Lung-protective ventilation strategies in neonatology: what do we know--what do we need to know? *Crit Care Med.* 2007;35(3):925-31.
49. Wheeler KI, Klingenberg C, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology.* 2011;100(3):219-27. Review.
50. van Kaam AH, Rimensberger PC, Borensztajn D, De Jaegere AP; Neovent Study Group. Ventilation practices in the neonatal intensive care unit: a cross-sectional study. *J Pediatr.* 2010;157(5):767-71. e1-3.