

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:
CIÊNCIAS MÉDICAS**

**ASSOCIAÇÃO DE PROCESSO INFLAMATÓRIO SECUNDÁRIO À VENTILAÇÃO
MECÂNICA EM PACIENTES COM PULMÕES NORMAIS**

ROSELAINÉ PINHEIRO DE OLIVEIRA

ORIENTADOR: Prof. Dr. Gilberto Friedman

TESE DE DOUTORADO

Porto Alegre

2006

SUMÁRIO

1. Agradecimentos.....	5
2. Abreviaturas.....	7
3. Revisão Bibliográfica.....	9
3.1. Introdução.....	9
3.2. Lesão Pulmonar e Ventilação Mecânica.....	9
3.3. Maiores determinantes da lesão pulmonar relacionada à VM.....	10
3.3.1. Relacionados à ventilação mecânica.....	10
3.3.1.1. Barotrauma.....	10
3.3.1.2. Volutrauma.....	11
3.3.1.3. Atelectotrauma.....	12
3.3.1.4. Biotrauma.....	13
3.3.1.4.1. Lesão Pulmonar e Disfunção Orgânica.....	17
3.4. Manifestações da lesão pulmonar relacionada à VM.....	18
3.4.1. Edema pulmonar.....	18
3.4.2. Mudanças morfológicas.....	19
3.5. Mecanismos da lesão pulmonar relacionada à VM.....	19
3.5.1. Cisalhamento (“ <i>Shear stress</i> ”).....	20
3.5.2. Ruptura física (“ <i>Stress failure</i> ”).....	20
3.5.3. Resposta citotóxica/próinflamatória.....	21
3.5.3.1. Papel das células inflamatórias.....	21
3.5.3.2. Papel dos mediadores inflamatórios – CITOQUINAS	21
3.5.3.2.1 Citoquinas e estudos de lesão pulmonar relacionada à VM em pulmões normais..	24
3.5.3.2.1.1. Estudos clínicos.....	24
3.5.3.2.2 Citoquinas e estudos de lesão pulmonar relacionada à VM em pulmões lesados..	26

3.5.3.2.2.1. Estudos clínicos.....	26
3.6. Comentários.....	28
4. Referências Bibliográficas.....	31
5. Objetivo.....	41
6. Artigo em inglês.....	43
7. Artigo em português.....	64
8. Anexos.....	84

1. AGRADECIMENTOS

DEDICO ESTE TRABALHO

Ao meu orientador, Professor Doutor Gilberto Friedman que é um exemplo de conhecimento, dedicação, entusiasmo e, acima de tudo, persistência, qualidades fundamentais para os pesquisadores.

AGRADECIMENTOS

A toda equipe de trabalho da UTI CENTRAL do Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre, médicos contratados, médicos residentes, enfermeiros e técnicos de enfermagem.

À equipe da UTI de Trauma do Hospital de Pronto Socorro (HPS) pelo apoio, especialmente ao Dr. Jairo Trombka, chefe desta UTI. Meu reconhecimento especial ao Dr. Gustavo Coelho Barão e às enfermeiras Ile Pozzebon e Janete Flach pela colaboração fundamental durante o processo de inclusão dos pacientes e da colheita dos dados.

Ao Dr. Jorge Neumann, chefe do laboratório de Imunologia do Complexo Hospitalar Santa Casa e à bióloga Sandra Regina Fernandes, Mestre em Ciências da Saúde, pelo apoio imprescindível no armazenamento do material de pesquisa.

E à bioquímica Martha Bergman Senger pela dosagem das citoquinas.

2. ABREVIATURAS

2. ABREVIATURAS

1. VM = Ventilação mecânica
2. UTI = Unidade de Tratamento Intensivo
3. SDRA = Síndrome da Distrição Respiratória Aguda
4. FiO₂ = Fração inspirada de oxigênio
5. LPIVM = Lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica
6. LPAVM = Lesão pulmonar associada pela ventilação mecânica
7. Ppico = Pressão de pico
8. VC = Volume corrente
9. PEEP = Pressão positiva no final da expiração
10. NEEP = Pressão negativa no final da expiração
11. LBA = Lavado broncoalveolar
12. MIP-2 = Proteína inflamatória dos macrófagos
13. IL= Interleucina
14. FNT - α = Fator de necrose tumoral - alfa
15. ZEEP = Zero de pressão no final da expiração
16. MCP-1 = Proteína-1 quimioatraente dos monócitos
17. LPS = Lipopolissacarídeo
18. DMO = Disfunção múltipla orgânica
19. LPA = Lesão pulmonar aguda
20. FAP = Fator ativador de plaquetas
21. PaCO₂ = Pressão arterial parcial de dióxido de carbono
22. PMN = Polimorfonucleares
23. ICAM-1 = Molécula de adesão intercelular

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Introdução

A ventilação mecânica (VM) invasiva com pressão positiva é utilizada no manejo da insuficiência respiratória aguda e no suporte de vida em diferentes situações clínicas nas Unidades de Tratamento Intensivo (UTI), quando é necessário ter o controle da ventilação para impedir o colapso de outras funções orgânicas.

Os primeiros relatos do uso de VM são do final do século XIX em pacientes anestesiados para procedimentos cirúrgicos, mas sua utilização ganhou importância e foi consolidada na década de 50, durante a epidemia de poliomielite[1].

Embora seja imprescindível, tem-se verificado que o uso de VM pode causar complicações relacionadas tanto a estratégia ventilatória utilizada quanto a presença ou não de doença pulmonar e que as alterações estruturais e funcionais que pode ocasionar são relativamente semelhantes às descritas na Síndrome da Distrição Respiratória Aguda (SDRA) e diferente daquelas encontradas devido às elevadas frações inspiradas de oxigênio (FiO₂).

3.2. Lesão Pulmonar e Ventilação Mecânica

Evidências definitivas de que apenas a VM possa causar lesão pulmonar em seres humanos são difíceis de serem obtidas, haja vista que não é possível fazer pesquisas clínicas nas quais os pacientes sejam expostos a estratégias ventilatórias que sejam agressivas o suficiente para provocar lesão pulmonar. Então, define-se Lesão Pulmonar Induzida pela ventilação mecânica (LPIVM) como a lesão pulmonar aguda que é induzida diretamente pela ventilação mecânica e que é demonstrada em modelos animais. Lesão Pulmonar Associada à ventilação mecânica (LPAVM) é definida como aquela semelhante à descrita em pacientes com dano alveolar difuso que é encontrado na Síndrome da Distrição Respiratória Aguda

(SDRA) [1]. É importante salientar que as evidências obtidas em estudos experimentais com modelos animais e correlacionadas com os resultados em seres humanos, especialmente as pesquisas clínicas que estudam diferentes estratégias na SDRA visando proteger o pulmão, são convincentes de que a lesão pulmonar prévia pode ser agravada pela VM e têm impacto na mortalidade, sendo, portanto, uma entidade clinicamente importante [2,3,4].

3.3. Maiores determinantes da lesão pulmonar relacionada à VM

3.3.1. Relacionados à ventilação mecânica

3.3.1.1. Barotrauma

Inicialmente, a complicação associada à VM era sinônimo de barotrauma, que é o acúmulo de ar nos espaços extra-alveolares decorrentes do aumento de pressão na via aérea e cuja manifestação clínica pode ser enfisema subcutâneo, pneumotórax e/ou pneumomediastino [5]. Vários estudos têm examinado o papel de pressões intratorácicas elevadas na gênese da lesão pulmonar em pacientes submetidos à VM. Em um estudo clássico, Webb e Tierney estudaram ratos saudáveis submetidos à VM por 60 minutos com diferentes pressões de pico (Ppico) [6]. Eles observaram o surgimento de edema pulmonar cuja intensidade e rapidez estavam diretamente relacionadas às Ppico de 30 e 45 cmH₂O. Em pacientes, um estudo retrospectivo demonstrou a associação entre elevadas Ppico na via aérea e barotrauma. Petersen e Baier estudaram 171 pacientes e relataram barotrauma em 43% daqueles que ventilaram com Ppico acima de 70 cmH₂O, enquanto não tiveram tal complicação os pacientes cuja Ppico foi até 50 cmH₂O [7]. Em contra partida, Stewart e colaboradores não encontraram diferenças nas incidências de barotrauma e/ou mortalidade quando compararam, aleatoriamente, volume corrente (VC) de 7-8ml/Kg e 10-15ml/Kg em 120 pacientes com alto risco para desenvolverem SDRA [8].

Vários estudos têm demonstrado que pressão positiva elevada na via aérea não é um fator de risco independente correlacionado com barotrauma [9,10]. Gammon e colaboradores

demonstraram que pneumotórax ocorre em 11,9% dos pacientes ventilados mecanicamente e que o único fator independente correlacionado com tal complicação foi a presença de SDRA [10]. Em um estudo de coorte, Anzueto e colaboradores pesquisaram a incidência e os fatores de risco para barotrauma em pacientes ventilados mecanicamente por mais de 12 horas [9]. A incidência de barotrauma foi de 2,9% e foi associada com doença pulmonar, tanto aguda quanto crônica, enquanto que não houve correlação com os parâmetros ventilatórios utilizados.

Embora a pressão de via aérea seja monitorizada clinicamente, a pressão transpulmonar (pressão alveolar-pressão de pico), que é a força que distende o pulmão, é o fator determinante da lesão pulmonar provocada pela pressão no sistema respiratório [11].

3.3.1.2. Volutrauma

Embora Ppico elevadas possam causar lesão pulmonar adicional, esta também pode ser causada quando volumes elevados sobredistendem alvéolos normais ou lesados. Com o objetivo de diferenciar os efeitos da distensão pulmonar e de aumentos da pressão intratorácica, Dreyfuss e colaboradores submeteram ratos com pulmões normais a três estratégias ventilatórias e avaliaram o papel do volume na lesão pulmonar induzida pela VM [12]. Os animais que foram ventilados com VC e Ppico elevados apresentaram maior aumento da água pulmonar, enquanto nenhum dano pulmonar foi identificado naqueles ventilados com Ppico elevada e VC pequenos. A fim de demonstrar que elevadas pressões nas vias aéreas não foram pré-requisito para o aparecimento de edema pulmonar, os animais ventilados com grandes VC, mas com pressão negativa na via aérea, através da utilização do *pulmão de aço* ("iron lung"), também tiveram edema pulmonar, mesmo com a pressão negativa na via aérea. A conclusão do estudo foi de que o aumento do VC foi o responsável pelo edema pulmonar induzido pela VM e não as elevadas pressões nas vias aéreas. Hernandez e colaboradores também demonstraram que o volume de distensão pulmonar

elevado, e não a pressão de pico inspiratória, foi o determinante de lesão microvascular em animais ventilados mecanicamente [13]. A partir destas observações, foi sugerido o termo “volutrauma” [14].

O reconhecimento de que a hiperdistensão alveolar, mais do que pressão elevada na via aérea proximal é o determinante primário da lesão, constitui uma mudança substancial no entendimento da patogênese das complicações relacionada à VM. Entretanto, é importante salientar que a hiperdistensão alveolar é devida ao aumento da pressão transpulmonar e, então, este tipo de lesão pulmonar pode ser considerada uma forma de barotrauma.

Volutrauma também pode contribuir com lesão adicional em situações de lesão pulmonar prévia [15,16]. Dreyfuss e colaboradores demonstraram o efeito sinérgico de VC elevado no aumento do edema pulmonar em um modelo experimental de lesão pulmonar em animais [16]. Em outro modelo experimental de lesão pulmonar por alteração do surfactante após a lavagem do trato respiratório, foi demonstrado que VC elevado pode adicionar lesão por causar colapso na via aérea proximal [15]. Utilizando microscopia e análise tomográfica, a área alveolar foi mensurada através da relação de volume na expiração e no final da inspiração e com VC crescentes de 7 a 30ml/Kg, sendo que alguns destes animais também foram ventilados com pressão positiva no final da expiração (PEEP) de 7cmH₂O. Os resultados mostraram que houve diminuição significativa da relação da área alveolar apenas no grupo de animais ventilados sem PEEP, ou seja, com o aumento crescente do VC ocorreu o colapso da via aérea o que provocou alçaonamento alveolar, situação que foi corrigida pela PEEP [15].

3.3.1.3. Atelectotrauma

Embora a pressão e/ou volume elevados sejam necessários para provocar lesão pulmonar em animais, existem evidências experimentais de que o colapso persistente ou o colapso fásico de unidades pulmonares edemaciadas, com processo inflamatório subjacente

e depletadas de surfactante, possa causar lesão adicional, fibrose ou retardar o processo de cicatrização. Estes efeitos ocorrem mais freqüentemente, mas não exclusivamente, quando pressões elevadas são utilizadas. Atelectotrauma é o termo que identifica a lesão pulmonar causada pela abertura e fechamento cíclicos dos alvéolos. A aplicação de pressões elevadas na abertura de unidades alveolares colapsadas e/ou a permissão de completo fechamento com reabertura destas unidades pode causar dano estrutural direto, induzir fratura de capilares ou, simplesmente, ser um estímulo mecânico no desencadeamento de processo inflamatório relacionado ao contato persistente das superfícies epiteliais [17]. Taskar e colaboradores testaram a ocorrência de atelectotrauma submetendo coelhos com pulmões normais ao colapso e reabertura cíclicos, através da utilização randomizada de PEEP ou pressão negativa no final da expiração (NEEP), durante 1 hora e mantendo VC de 12 ml/Kg [18]. Os autores demonstraram alterações transitórias, mas significativas, na mecânica pulmonar, com diminuição da complacência e aumentos da resistência e da Ppico naqueles animais submetidos à NEEP [18]. Embora a microscopia ótica tenha demonstrado a preservação da integridade alveolar, houve aumento significativo do clearance de $^{99m\text{Tc}}$ -DTPA nos animais submetidos ao colapso e reabertura cíclicos, comprovando a alteração da permeabilidade da barreira alvéolo-capilar [18].

3.3.1.4. Biotrauma

Conceitualmente as lesões pulmonares descritas acima são mecânicas e causadas por fatores mecânicos. Ultimamente, têm-se evidências de que estes fatores podem levar a injúria celular baseada em mediadores inflamatórios.

Biotrauma é o termo que descreve a injúria bioquímica ou a liberação de mediadores inflamatórios associados à VM com estratégias ventilatórias consideradas lesivas, ou seja, aquelas que permitem recrutamento e desrecrutamento alveolares repetidos e/ou hiperdistensão pulmonar[19,20,21].

A utilização de macrófagos humanos submetidos a hiperdistensão com pressão positiva em uma câmara plástica, mimetizando a VM, resultou em significativa produção de citocinas próinflamatórias, especialmente depois da infusão de endotoxina [22].

Vários estudos experimentais envolvendo pulmões isolados ou intactos de animais de diferentes espécies demonstraram a liberação de uma variedade de mediadores pró-inflamatórios, tais como tromboxano-B₂, fator ativador de plaquetas e várias citocinas [23,24,25,26].

Imai e colaboradores observaram que, em um modelo experimental de lavagem pulmonar, os animais que foram ventilados com alta frequência tiveram uma diminuição significativa na concentração de mediadores no lavado broncoalveolar (LBA), quando comparados com aqueles ventilados de forma convencional [23].

Ricard e colaboradores investigaram a produção de citocinas próinflamatórias, *in vivo* e *ex vivo*, em um modelo experimental com ratos submetidos a duas horas de VM com elevados volumes comparados a pequenos volumes [27]. No modelo *in vivo*, houve aumento significativo de proteínas e de proteína inflamatória dos macrófagos (MIP-2), cuja atividade quimiotática para neutrófilos é comparada a Interleucina-8 (IL-8) nos humanos, no LBA dos animais com VC=42ml/Kg em comparação com os animais ventilados com 7ml/Kg de VC. Por outro lado, não foram detectados níveis de Fator de necrose tumoral-alfa (FNT- α) no LBA neste grupo de animais. Já no modelo *ex vivo*, houve aumento das citocinas inflamatórias no grupo de animais que receberam LPS endovenoso, com concentrações mais elevadas no grupo ventilado com maior VC. Os autores sugerem que apenas a VM com VC elevados não são suficientes para aumentar a produção de citocinas inflamatórias no espaço aéreo em pulmões normais [27].

Como existe controvérsia sobre o quanto a VM com altos volumes de ar corrente pode causar lesão em pulmões normais, Wilson e colaboradores desenvolveram um estudo em ratos que foram submetidos à VC em torno de 35ml/Kg comparados a animais ventilados

com VC em torno de 9ml/Kg durante até 180 minutos [28]. Elevados volumes produziram diminuição da complacência do sistema respiratório, a formação de membrana hialina e o aumento da concentração de proteínas no LBA. O aumento do FNT- α no LBA foi encontrado na fase inicial da lesão pulmonar, mas não nos estágios tardios. Por outro lado, MIP-2 foi aumentada no LBA de todos os animais ventilados com altos volumes [28]. O aumento transitório do FNT- α pode explicar a controvérsia que envolve o papel das citocinas no desenvolvimento da LPIVM.

Yoshikawa e colaboradores utilizaram pulmões isolados e perfundidos ou intactos de ratos que foram submetidos à VM com Ppico em torno de 27cmH₂O em comparação a pressão de pico de 10cmH₂O [29]. Naqueles que ventilaram com volumes elevados, mesmo nos animais intactos, houve um aumento precoce da permeabilidade vascular, que foi medida pela concentração de albumina no LBA. Nestes mesmos animais, não foram detectados FNT- α no LBA após duas horas de experimento e houve aumento de MIP-2 em alguns animais. No grupo dos pulmões isolados e perfundidos houve aumento das citocinas próinflamatórias, tais como FNT- α , IL-1, IL-6 e MIP-2 [29].

Brégeon e colaboradores investigaram o potencial de indução de reação inflamatória pela VM utilizando VC=10ml/Kg e zero de pressão no final da expiração (ZEEP) em coelhos e os comparou com os animais que ventilaram espontaneamente e com os animais que não foram ventilados [30]. Depois de 6 horas de experimento nos três grupos os pulmões foram removidos para medida da relação *wet-to-dry* (W/D) e foi feito LBA. Os animais que foram ventilados apresentaram maior relação W/D. O LBA dos animais ventilados mecanicamente apresentava maior contagem de macrófagos do que o dos animais que ventilaram espontaneamente. A VM induziu a expressão das citocinas FNT- α e IL1 β e da concentração de proteína-1 quimioatraente dos monócitos (MCP-1) [30].

A hiperventilação, tanto com pressão positiva quanto com pressão negativa, levando a um aumento de, aproximadamente, 2,5 vezes a pressão transpulmonar normal, resultou no aumento significativo da expressão de FNT- α e da IL-6 no perfusato de pulmões isolados de ratos [24].

Outro estudo experimental examinou a hipótese de que estratégias ventilatórias lesivas ao pulmão podem alterar a expressão e distribuição pulmonar de FNT- α e IL-6 [20]. Após a morte dos animais (ratos), os pulmões foram imediatamente preservados e randomizados para ventilar com VC=7ml/Kg e PEEP=3cmH₂O; VC=15ml/Kg e PEEP=3cmH₂O; VC=40ml/Kg e ZEEP; VC=15ml/Kg e ZEEP). Enquanto uma expressão mínima de FNT- α e IL-6 foi encontrada no grupo ventilado com VC e PEEP baixos, a expressão das citocinas foi significativamente maior nos outros grupos, aumento este que foi dependente da estratégia e da duração da VM [20].

O mesmo grupo de pesquisadores examinou os efeitos de diferentes estratégias ventilatórias, durante 2 horas, na concentração de citocinas no fluido do LBA em pulmões isolados (*ex vivo*) de ratos, na presença ou ausência de sepse induzida pela administração de lipopolissacarídeo (LPS) [19]. Ventilação com elevados VC (40 ml/Kg) e com ZEEP resultou em considerável aumento de FNT- α , IL-1 β e IL-6, assim como provocou a morte dos animais em 1 hora de estudo. Aqueles ventilados com PEEP de 10 cmH₂O e VC de 15 ml/Kg apresentaram menor liberação de citocinas no espaço alveolar.

Estudos com modelos animais de LPiVM demonstraram que a administração de anticorpos para FNT- α ou de antagonista do receptor da IL-1 atenuaram a lesão pulmonar, demonstrando o importante papel destes mediadores [31,32,33].

3.3.1.4.1. Lesão Pulmonar e Disfunção Orgânica

Como a vasculatura pulmonar é extensa, recebe inteiramente o débito cardíaco e, também, serve como um grande reservatório para os neutrófilos periféricos, os pulmões tornam-se órgãos importantes no potencial de exacerbação da resposta inflamatória local e sistêmica [17]. Como demonstrado por alguns investigadores, os mediadores inflamatórios que normalmente permaneceriam compartimentalizados no espaço alveolar ganham a circulação sistêmica após lesão pulmonar [25,34].

Em modelos animais de lesão pulmonar, a utilização de estratégias ventilatórias que combinavam VC ou Ppico elevadas e ZEEP, foram associadas com aumento de citocinas tanto no LBA quanto no plasma [25,35].

Como a presença dos mediadores inflamatórios na circulação sistêmica tem um papel crucial na fisiopatologia da disfunção múltipla orgânica (DMO) e choque, a VM pode ampliar o processo inflamatório pulmonar e a importância do biotrauma está diretamente relacionada a esta capacidade de translocação sistêmica de mediadores inflamatórios ou até mesmo de endotoxina liberados no tecido pulmonar [36].

Após a instilação de *E. coli* no trato respiratório de cachorros, Nahum e colaboradores encontraram uma incidência maior de bacteremia quando foi empregada a estratégia ventilatória com baixa PEEP (3cmH₂O) e uma elevada pressão transpulmonar (35cmH₂O), quando comparada com uma pressão transpulmonar similar e com 10 cmH₂O de PEEP ou com pressão transpulmonar baixa (15cmH₂O) [37]. Outro estudo demonstrou que uma estratégia ventilatória não protetora foi associada com translocação de endotoxina em modelo experimental de lesão pulmonar [36].

O grau e a duração do processo inflamatório pulmonar, especialmente em pulmões já lesados, pode correlacionar-se com a pior evolução dos pacientes, como demonstrado por Meduri e colaboradores, em pacientes com SDRA precoce e elevação persistente de citocinas, tanto no soro quanto no LBA [38].

Embora os estudos ainda não sejam conclusivos, estes achados suportam a hipótese de que a resposta inflamatória pulmonar relacionada à VM possa contribuir para o desenvolvimento de DMO e, conseqüentemente, afetar a evolução do paciente.

3.4. Manifestações da lesão pulmonar relacionada à VM

Embora a complicação mais freqüentemente relacionada à VM seja o acúmulo de ar extra-alveolar, cuja manifestação mais grave é o pneumotórax hipertensivo, também podem ocorrer outras alterações funcionais e morfológicas sutis, mas de importância não desprezível.

3.4.1. Edema pulmonar

O surgimento de edema pulmonar induzido pela VM é um achado importante e atribuído, principalmente, às alterações na permeabilidade da barreira alvéolo-capilar (inativação do surfactante, alterações celulares e liberação de mediadores inflamatórios) [6,39,40]. Através de microscopia eletrônica, as alterações endoteliais são detectáveis após poucos minutos em ratos ventilados com altas pressões na via aérea e precedem às alterações epiteliais [6,41]. Também pequenos aumentos na pressão transmural microvascular podem adicionar efeitos na permeabilidade já alterada e piorar a gravidade do edema [40].

Parker e colaboradores determinaram o quanto a Ppico elevada pode aumentar a permeabilidade vascular [42]. Os autores submeteram ratos a diferentes pressões de pico com e sem gadolínio, que é um potente inibidor dos canais endoteliais ativados pelo estiramento. No grupo controle, houve um aumento significativo do edema pulmonar enquanto que no grupo que recebeu gadolínio não houve alterações no coeficiente de filtração capilar, demonstrando que a permeabilidade microvascular pulmonar é ativamente modulada pela resposta celular à injúria mecânica.

Em pequenos animais, as graves e rápidas alterações na permeabilidade pulmonar e as lesões estruturais demonstradas com volume e pressão elevados foram atribuídas à lesão mecânica direta [6,41,43].

3.4.2. Mudanças morfológicas

As mudanças agudas estruturais, que são provocadas pela VM considerada “lesiva”, têm sido mais bem definidas em modelos com pequenos animais. Inicialmente, o edema ocorre na bainha perivascular progredindo para os espaços intersticial e alveolar [6,41]. As alterações endoteliais são detectadas, após poucos minutos, por microscopia eletrônica em ratos ventilados com altas pressões na via aérea e precedem as alterações epiteliais [6,41]. Algumas células endoteliais são focalmente separadas da membrana basal, formando bolhas intracapilares. Eventualmente, a lesão alveolar difusa é evidente, com a superfície epitelial grosseiramente rompida em algumas áreas e com a destruição, apenas, das células tipo I [12,40]. Animais de maior porte têm sido utilizados a fim de estudar os efeitos da VM a longo prazo. Em modelo experimental (porcos) de pneumonia, depois de 2 a 3 dias de VM, ocorreu dilatação bronquiolar nas regiões consolidadas [44]. Também foi confirmada a presença de reação inflamatória relacionada à VM com elevadas Ppico ou VC, através do acúmulo de neutrófilos nos pulmões e de lesão epitelial grave com a formação de membrana hialina [45,46].

3.5. Mecanismos da lesão pulmonar relacionada à VM

As forças mecânicas aplicadas durante a VM podem lesar o pulmão devido ao mecanismo denominado cisalhamento (*shear stress*), a ruptura física dos tecidos e células (*stress failure*) e através da ativação de respostas citotóxicas ou próinflamatórias, alterações estas que estão relacionadas.

3.5.1. Cisalhamento (“*Shear stress*”)

É o estresse mecânico que ocorre quando o ar se move na superfície da célula gerando uma força paralela à membrana e induzindo a distorção celular [47]. Em pulmões lesados, o mecanismo de cisalhamento está relacionado ao fechamento e a abertura cíclica das pequenas vias aéreas, induzidos pelo recrutamento e desrecrutamento alveolares [48].

Este mecanismo ganha importância devido às características anatômicas do pulmão, pois as paredes dos alvéolos adjacentes e dos bronquíolos terminais são compartilhadas, o que provoca a transmissão das forças aplicadas na unidade pulmonar. Este fenômeno, conhecido como *interdependência*, é importante na manutenção da uniformidade da área alveolar e da função do surfactante [49]. Em condições de expansão uniforme, todas as unidades alveolares estão sujeitas a pressões trans-alveolares (pressão alveolar menos a pressão pleural) semelhantes. Entretanto, se a expansão pulmonar é desigual, ocorre aumento das forças de tração exercidas nas paredes adjacentes aos alvéolos colapsados, além de serem aplicadas a uma área menor. Estas forças promoverão re-expansão pulmonar às custas de grande e potencialmente perigoso estresse na interface das unidades envolvidas, onde uma pressão transpulmonar de 30cmH₂O pode atingir até 140 cmH₂O nestas circunstâncias [49].

3.5.2. Ruptura física (“*Stress failure*”)

Como a membrana alvéolo-capilar é extremamente fina (0.2-0.4 μm), os capilares pulmonares estão expostos à pressão que é exercida nos alvéolos e, quando esta pressão é excessiva, leva a falência por estresse mecânico (*stress failure*) [50,51]. Em coelhos, o *stress failure* ocorre com pressão transmural capilar de 40 mmHg e as lesões endoteliais microscópicas, assim como a ruptura epitelial, são semelhantes às aquelas causadas pela ventilação com altos volumes [50]. A barreira alvéolo-capilar é mais susceptível ao *stress failure* com volumes elevados, provavelmente devido ao aumento da força longitudinal que

age nos capilares pulmonares [51]. As forças geradas pela VM também podem interagir com as geradas pela perfusão vascular pulmonar e ampliar a lesão pulmonar. Pulmões isolados de coelhos que foram ventilados com Ppico de 30 cmH₂O apresentaram maior edema e hemorragia quando perfundidos com altas pressões na artéria pulmonar do que quando perfundidos com baixas pressões [52].

3.5.3. Resposta citotóxica/próinflamatória

3.5.3.1. Papel das células inflamatórias

Animais ventilados de forma convencional e submetidos à lavagem pulmonar desenvolveram hipoxemia e tiveram grande número de neutrófilos no tecido pulmonar, enquanto que àqueles que foram depletados de neutrófilos antes do experimento, apresentaram melhora da oxigenação [45]. Estes dados sugerem que os neutrófilos também têm um papel importante na lesão pulmonar relacionada à VM.

Utilizando modelo experimental (ratos) de lesão pulmonar induzida pela instilação de ácido, os autores demonstraram que a VM com volumes baixos comparados com altos volumes e mesmo nível de PEEP (10cmH₂O) diminuiu o grau de edema pulmonar por atenuar a lesão do epitélio alveolar e do endotélio [53].

3.5.3.2. Papel dos mediadores inflamatórios – CITOQUINAS

O desencadeamento e a propagação do processo inflamatório com conseqüente lesão pulmonar requer a interação do parênquima pulmonar e das células inflamatórias. Este processo ocorre através das citocinas [54]. Citocinas são proteínas solúveis, biologicamente ativas, cujo peso molecular varia entre 6.000 a 60.000 e que são produzidas tanto por células inflamatórias quanto por não inflamatórias [55]. Exercem seus efeitos em concentrações tão baixas quanto 10⁻¹⁰ a 10⁻¹⁵ mol/L, tanto com ação parácrina (células adjacentes) quanto autócrina (células que as produzem) e através da ligação específica e

competitiva nos receptores da membrana celular, através dos quais “traduzem” seus efeitos biológicos [54]. Entre as citocinas mais importantes e mais estudadas no desenvolvimento de lesão pulmonar aguda (LPA) estão o FNT- α e a IL-8.

O FNT- α é produzido principalmente pelos fagócitos mononucleares e, devido ao seu potente efeito próinflamatório, tem sido considerado um importante e precoce mediador na LPA [54,55]. Entre seus efeitos está o aumento da produção e liberação dos neutrófilos na medula óssea e o estímulo da produção de IL-8 pelos macrófagos e pelas células epiteliais e mesenquimais [54,55]. Sua concentração no tecido pulmonar aumenta rapidamente após estímulo inflamatório [55].

A importância do papel do FNT- α na patogênese da LPIVM foi demonstrada no estudo experimental com coelhos que foram submetidos à VM com VC=12-15ml/Kg durante várias horas, suficientes para provocar lesão pulmonar caracterizada por microatelectasias difusas, edema pulmonar, infiltração de neutrófilos e formação de membrana hialina com aumento significativo dos níveis de FNT- α no LBA destes animais [31]. Em contrapartida, os animais que receberam pré-tratamento com instilação traqueal de anticorpos anti-FNT- α e também submetidos à VM nos mesmos parâmetros já descritos, tiveram melhora da oxigenação e da complacência, redução da infiltração de leucócitos e atenuação dos achados patológicos [31].

A ventilação de pulmões isolados de ratos com VC de 20ml/Kg e ZEEP resultou em disfunção do surfactante e aumento da concentração de FNT- α e IL-6 no LBA dos animais [56].

Outro estudo experimental com ratos demonstrou que os animais submetidos à VM com elevados VC apresentaram hipoxemia, edema pulmonar, maior contagem de células totais e de neutrófilos, assim como maior concentração de FNT- α , tanto no tecido pulmonar quanto no soro [57].

Outro mediador inflamatório importante na lesão pulmonar induzida pela VM é a IL-8, uma citocina quimioatraente e cuja síntese ocorre nas células epiteliais e endoteliais, nos fibroblastos e nos monócitos e neutrófilos que são ativados por LPS, FNT- α e IL-1 [54]. Age recrutando neutrófilos e células inflamatórias nas áreas de inflamação ativa e, como age nas mesmas células que as produzem, também amplificam a resposta celular [58]. Como foi evidenciado em pacientes de risco para desenvolver SDRA, o macrófago alveolar é uma importante fonte de IL-8, mesmo antes do influxo de neutrófilos [59]. Belperio e colaboradores demonstraram que ratos ventilados com VC baixos (6ml/Kg) ou VC elevados (12ml/Kg) apresentaram maior ativação dos neutrófilos quando comparados com o grupo controle de animais que ventilaram espontaneamente e esta ativação foi proporcional ao estiramento provocado pela estratégia ventilatória [60]. Esta lesão provocada pelos volumes pulmonares elevados foi associada ao aumento dos níveis de CXCL2 e seus receptores, uma citocina que é o equivalente da IL-8 dos seres humanos [60]. O bloqueio da CXCL2 e seus receptores não induziu a ativação dos neutrófilos e atenuou a LPIVM. Estes dados suportam a relação de causa e efeito entre a pressão exercida, a produção de IL-8, a ativação de neutrófilos e LPIVM.

Para determinar o efeito da lesão pulmonar induzida por ácido na função do epitélio alveolar e, também, determinar o quanto anticorpo anti-IL-8 atenua esta lesão, Modelska e colaboradores instilaram ácido clorídrico nos pulmões de coelhos e administraram anticorpo anti-IL-8 ou solução salina intravenosa cinco minutos antes da instilação do ácido [61]. O pré-tratamento com anti-IL-8 reduziu significativamente o transporte de proteínas através do epitélio alveolar e restaurou o clearance do fluido alveolar [61].

Os constituintes celulares da barreira alvéolo-capilar são importantes na produção de IL-8 e no conseqüente recrutamento pulmonar dos leucócitos. Esta interação parece ocorrer através da habilidade dos macrófagos alveolares em estimular a produção de

citoquinas como FNT- α e IL-1 e, então, induzir a expressão genética de IL-8 pelas células epiteliais tipo II [62].

Por outro lado, a formação do complexo α_2 -macroglobulina/IL-8 pode interferir na mensuração da IL-8 e concentrações de α_2 -macroglobulina e de α_2 -macroglobulina/IL-8 foram significativamente maiores no fluido pulmonar dos pacientes com SDRA do que nos pacientes com edema pulmonar hidrostático [63]. Como uma quantidade substancial de IL-8 esta ligada a α_2 -macroglobulina, os métodos padrão que medem a IL-8 livre podem subestimar significativamente a concentração da IL-8 biologicamente ativa na via aérea distal.

3.5.3.2.1. Citoquinas e estudos de lesão pulmonar relacionada à VM em pulmões normais

3.5.3.2.1.1. Estudos clínicos

São escassos os estudos clínicos que avaliaram os efeitos de diferentes estratégias ventilatórias e a ocorrência de LPAVM em pulmões normais. Wrigge e colaboradores compararam o efeito de VM com altos volumes (VC=15ml/Kg) e ZEEP ou baixos volumes (VC=6ml/Kg) com PEEP de 10cmH₂O ou em ZEEP, na liberação de citoquinas na circulação sistêmica de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca e que tinham pulmões normais [64]. Após uma hora, os níveis plasmáticos de citoquinas permaneceram baixos em todos os grupos [64]. É importante ressaltar o curto período de tempo do estudo, o que pode ter influenciado no resultado.

O mesmo grupo de pesquisadores estudou o efeito de VM com VC elevado (12-15ml/Kg) ou VC baixo (6ml/Kg), durante 3 horas, em pacientes submetidos à cirurgia abdominal ou torácica [65]. Os mediadores inflamatórios mensurados no plasma, entre eles FNT- α e IL-8, aumentaram mais no grupo de pacientes submetidos à cirurgia abdominal do

que o grupo da cirurgia torácica, embora as diferenças tenham sido pequenas. Entretanto, não houve diferença entre as concentrações das citocinas medidas no aspirado traqueal que foi obtido apenas no final do estudo.

Em outro estudo, Wrigge e colaboradores examinaram o papel protetor de VM com VC=6ml/Kg em comparação com VC=12ml/Kg na resposta inflamatória pulmonar induzida por cirurgia cardíaca [66]. Na amostra do mini-LBA, apenas os níveis do FNT- α foram significativamente maiores no grupo de VC elevado ($p=0,01$).

Também em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica, uma estratégia ventilatória com VC elevado e PEEP baixa foi associada com aumentos significativos de citocinas, tanto no plasma quanto no LBA, imediatamente após a cirurgia e após 6 horas de VM, diferentemente dos pacientes que foram ventilados com VC baixo e PEEP de 10 cmH₂O [67]. Estes resultados demonstram que a VM pode ser um coadjuvante capaz de influenciar na resposta inflamatória que ocorre em associação à cirurgia cardíaca.

Em contrapartida, Koner e colaboradores avaliaram os efeitos de três diferentes estratégias ventilatórias na função pulmonar e na liberação sistêmica de citocinas em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica [68]. Os pacientes foram ventilados com estratégia protetora (VC=6ml/Kg; FR=15mrpm; PEEP=15cmH₂O), estratégia convencional com PEEP (VC=10ml/Kg; FR=9mrpm; PEEP=5cmH₂O) ou estratégia convencional sem PEEP (VC=10ml/Kg; FR=9mrpm; ZEEP). Embora a oxigenação tenha sido maior no grupo de pacientes ventilados com PEEP, independente do VC utilizado, não foram encontradas diferenças nas concentrações sistêmicas do FNT- α e da IL-6 entre os três grupos [68].

Schilling e colaboradores demonstraram aumento de elementos pró-inflamatórios no LBA (citocinas, células alveolares, albumina e elastase) em pacientes submetidos à cirurgia torácica aberta e ventilados tanto com VC baixo (5ml/Kg) quanto VC elevado (10ml/Kg) [69]. Porém, apenas as concentrações de FNT- α e da molécula de adesão intercelular (ICAM-1)

foram significativamente menores somente no grupo ventilado com VC baixo, o que parece indicar que, embora VM possa induzir lesão epitelial e resposta pró-inflamatória, a redução do VC pode ter efeito benéfico neste processo.

O conjunto destes estudos indica que não foi possível demonstrar lesão pulmonar induzida pela ventilação em pacientes com pulmões normais. Contudo, na impossibilidade de se utilizar uma estratégia ventilatória muito agressiva semelhante aos estudos em modelos animais, o tempo de VM pode ter sido pequeno para induzir lesão com uma agressão ventilatória de menor intensidade.

Diferentemente, um estudo de Tsangaris e colaboradores avaliando o efeito da VM prolongada (duas semanas) em pacientes sem lesão pulmonar aguda, demonstraram que é possível induzir lesão pulmonar. Eles realizaram LBA em 36 horas, no final da primeira semana e no final da segunda semana de VM com VC=8-10ml/Kg e PEEP=3-5cmH₂O [70]. O total de proteínas no LBA aumentou tanto na primeira quanto na segunda semana, enquanto que a presença de fosfolípidos diminuiu. Agregados de surfactante e marcadores inflamatórios, tais como fator ativador de plaquetas (FAP), FAP-aldolase e neutrófilos, significativamente aumentaram depois da primeira semana, mas diminuíram parcialmente depois de duas semanas de VM [70]. Apesar destes resultados reforçarem a hipótese de que VM pode estar associada a alterações dos marcadores inflamatórios pulmonares em pacientes sem lesão pulmonar aguda, o estudo não foi desenhado para excluir potenciais fatores confundidores, tais como microaspirações, embolia ou toxicidade do oxigênio relacionados especialmente ao tempo prolongado de VM.

3.5.3.2.2 Citoquinas e estudos de lesão pulmonar relacionada à VM em pulmões lesados

3.5.3.2.2.1. Estudos clínicos

O conjunto dos estudos experimentais e clínicos tanto em pulmões normais ou lesados sugere que uma estratégia ventilatória menos agressiva pode diminuir a lesão pulmonar relacionada à VM.

Amato e colaboradores demonstraram que a utilização de uma estratégia ventilatória protetora visando manter o pulmão “aberto” (open lung approach) pode diminuir a mortalidade de pacientes críticos. Naquele estudo, foram utilizados um VC entre 4 à 6ml/Kg e PEEP acima do ponto de inflexão inferior da curva pressão x volume (curva PxV) em comparação com VC de 12 ml/Kg e a menor PEEP para manter uma oxigenação > 90%. Os autores observaram uma melhora na função pulmonar (relação PaO_2/FiO_2), da complacência estática pulmonar, maior chance de desmame da VM e mortalidade significativamente menor nos pacientes ventilados com a estratégia protetora [2].

Posteriormente, um grande estudo multicêntrico em pacientes com SDRA comparou uma estratégia de redução do VC e combinações pré-especificadas de FiO_2 e PEEP e demonstrou uma redução significativa da mortalidade no grupo de pacientes ventilados com a estratégia considerada protetora [4]. Esta mesma estratégia ventilatória foi associada com atenuação mais rápida da resposta inflamatória, demonstrada pela redução de 26% (95%IC 12-37) na concentração de IL-6 e de 12% (95%IC 1-23) na concentração de IL-8 nos pacientes ventilados com volumes baixos (VC=6ml/Kg) quando comparados com os pacientes ventilados com VC=12ml/Kg [71].

Ranieri e colaboradores também comprovaram os benefícios de uma estratégia protetora sobre a lesão inflamatória pulmonar ao demonstrarem que, após 36 horas de estudo, houve diminuição na concentração citocinas inflamatórias (FNT- α e IL-1 β) no LBA de pacientes com SDRA que foram ventilados com parâmetros baseados nos pontos inferior e superior da curva PxV [72]. Por outro lado, a concentração destas citocinas aumentou no decorrer do estudo no grupo de pacientes que foram ventilados com VC suficientes para manter a pressão arterial parcial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) entre 35 e 40 mmHg e a

PEEP com o objetivo de otimizar a saturação de oxigênio com a menor fração inspirada de oxigênio possível.

Em um estudo com 29 pacientes com risco de desenvolver SDRA, a presença de maior concentração de IL-8 no LBA na internação hospitalar foi significativamente correlacionada com o desenvolvimento da síndrome, enquanto que não houve diferença na concentração plasmática da citocina entre os pacientes estudados e os que desenvolveram SDRA [59].

A demonstração de que VM pode modular a ativação de leucócitos e a resposta inflamatória pulmonar foi feita através de um estudo onde polimorfonucleares (PMN) humanos foram incubados no LBA de pacientes com SDRA [73]. Os pacientes foram ventilados de forma convencional ou com estratégia protetora. No grupo controle, o LBA que foi coletado 36 horas após o início do estudo apresentou maior ativação de PMN, assim como correlação significativa com os níveis de IL-6 e o número de disfunções orgânicas. Por outro lado, no grupo ventilado com estratégia protetora não houveram mudanças nas variáveis analisadas [73].

3.6. Comentários

Embora existam evidências experimentais e clínicas de que a VM induz ou adiciona lesão pulmonar na SDRA, ainda não existem evidências suficientes na literatura se este fenômeno está presente em seres humanos sem doença pulmonar. É prática clínica a utilização de VC elevados, sem ou com PEEP “fisiológica”, em diferentes situações de insuficiência ventilatória (ex: doenças neurológicas, neuromusculares, trans-operatório e pós-operatório, etc...) em pacientes com pulmões considerados normais. Ainda que os estudos em animais com pulmões normais utilizaram estratégias ventilatórias muito agressivas para demonstrar lesão pulmonar causada pela VM, seria razoável especular se este fenômeno

não poderia ocorrer nos pacientes criticamente doentes que ficam em VM por um período maior de tempo.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

4. Referências Bibliográficas

1. Duarte PAD, Bueno PCS, Bueno CE, Llages CM, Beppu OS. *Lesão Pulmonar Induzida pela Ventilação Mecânica (LPIVM)*. in *Ventilação Mecânica*, C.R.R.d. Carvalho, Editor. 2000, Atheneu: São Paulo. p. 291-310.
2. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GPP, Filho GL, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CRR. *Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the Acute Respiratory Distress Syndrome*. N Engl J Med, 1998. **338**(1): p. 347-354.
3. Slutsky, A. *Lung Injury Caused by Mechanical Ventilation*. Chest, 1999. **116**(1Suppl 1): p. 9S-15S.
4. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2000. **342**(18): p. 1301-1308.
5. Pierson D. *Barotrauma and bronchopleural fistula*. Principles and Practice Of Mechanical Ventilation., ed. M.J. Tobin. 1994, New York. 813-836.
6. 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**(1): p. 556-565.
7. Petersen HP, Baier H. *Incidence of pulmonary barotrauma in a medical ICU*. Crit Care Med, 1983. **11**(1): p. 67-69.
8. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, Granton JT, Hodder RV, Lapinsky SE, Mazer CD, McLean RF, Rogovein TS, Schouten BD, Todd TRJ, Slutsky AS and The Pressure- and Volume-limited Ventilation Strategy Group. *Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for Acute Respiratory Distress Syndrome*. N Engl J Med, 1998. **338**(16): p. 355-361.

9. Anzueto A, Frutos-Vivar F, Esteban A, Alía I, Brochard L, Stewart T, Benito S, Tobin MJ, Elizalde J, Palizas F, David CM, Pimentel J, Gonzales M, Soto L, D'Empaire G, Pelosi P. *Incidence, risk factor and outcome of barotrauma in mechanically ventilated patients*. Intensive Care Med, 2004. **30**: p. 612-619.
10. Gammon RB, Shin MS, Groves Jr RH, Hardin JM, Hsu C, Buchalter SE. *Clinical risk factors for pulmonary barotrauma: a multivariate analysis*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **152**(4): p. 1235-1240.
11. Slutsky, A. *Ventilator-induced lung injury: from barotrauma to bio-trauma*. Respiratory Care, 2005. **50**(5): p. 646-659.
12. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. *High inflation pressure pulmonary edema: respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure*. Am Rev Respir Dis, 1988. **137**(1): p. 1159-1164.
13. 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**(5): p. 2364-2368.
14. Dreyfuss D, Soler P, Saumon G. *Barotrauma is volutrauma, but which volume is the one responsible?* Intensive Care Med, 1992. **18**(1): p. 139-141.
15. Park BJ, McCan UG, Nieman GF, Becker AS, Paskanik AM, Gatto LA, Schiller HJ. *Volutrauma causes proximal airway damage in acute lung injury*. Crit Care Med, 1999. **27**(12): p. A126.
16. Dreyfuss D, Soler P, Saumon G. *Mechanical ventilation-induced pulmonary edema. Interaction with previous lung alterations*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **151**(5): p. 1568-1575.
17. Sugiura M, McCulloch P, Wren S, Dawson RH, Froese AB. *Ventilator pattern influences neutrophil influx and activation in atelectasis-prone rabbit lung*. J Appl Physiol, 1994. **77**(1): p. 1355-1365.

18. Taskar V, John J, Evander E, Wollmer P, Robertson B, Jonson B. *Healthy lungs tolerate repetitive collapse and reopening during short periods of mechanical ventilation*. Acta Anaesthesiol Scand, 1995. **39**(1): p. 370-376.
19. Tremblay LN, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. *Injurious Ventilatory Strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model*. J Clin Invest, 1997. **99**(15): p. 944-952.
20. Tremblay LN, Miatto D, Hamid Q, Govindarajan A, Slutsky AS. *Injurious ventilation induces widespread pulmonary epithelial expression of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 messenger RNA*. Crit Care Med, 2002. **30**(18): p. 1693-1700.
21. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K et al. *Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury*. Am Rev Respir Dis, 1994. **149**(1): p. 1327-1334.
22. Pugin J, Dunn I, Jolliet P, Tassaux D, Magnenat JL, Nicod LP, Chevrolet JC. *Activation of human macrophages by mechanical ventilation in vitro*. Am J Physiol, 1998. **275**(16): p. L1040-1050.
23. Imai Y, Kawano T, Miyasaka K, Takata M, Imai T, Okuyama K. *Inflammatory chemical mediators during conventional ventilation and during high frequency oscillatory ventilation*. Am J Respir Crit Care Med, 1994. **150**(6 Pt 1): p. 1550-1554.
24. von Bethmann AN, Brasch F, Nusing R, Vogt K, Volk HD, Muller KM, Wendel A, Uhlig S. *Hyperventilation induces release of cytokines from perfused mouse lung*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **1998**(11571263-272).
25. Chiumello D, Pristine G, Slutsky AS. *Mechanical ventilation affects local and systemic cytokines in an animal model of acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **160**(11): p. 109-116.
26. Held HD, Boettcher S, Hamann L, Uhlig S. *Ventilation-induced chemokine and cytokine release is associated with activation of nuclear factor-kB and is blocked by steroids*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **163**(1): p. 711-716.

27. Ricard JD, Dreyfuss D, Saumon G. *Production of inflammatory cytokines in ventilator-induced lung injury: a reappraisal.* Am J Respir Crit Care Med, 2001. **163**(15): p. 1176-1180.
28. Wilson MR, Choudhury S, Goddard ME, O'Dea KP, Nicholson AG, Takata M. *High tidal volume upregulates intrapulmonary cytokines in an in vivo mouse model of ventilator-induced lung injury.* J Appl Physiol, 2003. **95**(1): p. 1385-1393.
29. Yoshikawa S, King JA, Lausch RN, Penton AM, Eyal FG, Parker JC. *Acute ventilator-induced vascular permeability and cytokine responses in isolated and in situ mouse lungs.* J Appl Physiol, 2004. **97**(1): p. 2190-2199.
30. Brégeon F, Roch A, Delpierre S, Ghigo E, Autillo-Touati A, Kajikawa O, Martin TR, Pugin J, Portugal H, Auffray JP, Jammes Y. *Conventional mechanical ventilation of healthy lungs induced pro-inflammatory cytokine gene transcription.* Respiratory Physiology & Neurobiology, 2002. **132**(1): p. 191-203.
31. Imai Y, Kawano T, Iwamoto S, Nakagawa S, Takata M, Miyasaka K. *Intratracheal anti-tumor necrosis factor- α antibody attenuates ventilator-induced lung injury in rabbits.* J Appl Physiol, 1999. **87**(12): p. 510-515.
32. Narimanbekov IO, Rozycki HJ. *Effect of IL-1 blockade on inflammatory manifestations of acute ventilator-induced lung injury in a rabbit model.* Exp Lung Res, 1995. **21**(2): p. 239-254.
33. Plötz FB, van Vught H., Heijnen CJ. *Ventilator-induced lung inflammation: is it always harmful?* Intensive Care Med, 1999. **25**: p. 236.
34. Tutor JD, Mason CM, Dobard E, Beckerman RC, Summer WR, Nelson S. *Loss of compartmentalization of alveolar tumor necrosis factor after lung injury.* Am J Respir Crit Care Med, 1994. **149**(15): p. 1107-1111.
35. Haitzma JJ, Uhlig S, Göggel R, Verbrugge SJ, Lachmann U, Lachmann B. *Ventilator-induced lung injury leads to loss of alveolar and systemic*

- compartmentalization of tumor necrosis factor-alpha*. Intensive Care Med, 2000. **26**(1): p. 1515-1522.
36. Murphy DB, Cregg N, Tremblay L, Engelberts D, Laffey JG, Slutsky AS, Romaschin A, Kavanagh BP. *Adverse ventilatory strategy causes pulmonary-to-systemic translocation of endotoxin*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **162**(11): p. 27-33.
37. Nahum A, Hoyt J, Schmitz L, Moody JMS, Shapiro R, Marini JJ. *Effect of mechanical ventilation strategy on dissemination of intratracheally instilled Escherichia coli in dogs*. Crit Care Med, 1997. **25**(10): p. 1733-1743.
38. Meduri GU, Kohler G, Headley S, Tolley E, Stentz F, Postlethwaite A. *Inflammatory cytokines in the BAL of patients with ARDS. Persistent elevation over time predicts poor outcome*. Chest, 1995. **108**: p. 1303-1314.
39. Kolobow T, Moretti MP, Fumagalli R, Mascheroni D, Prato P, Chen V, Joris M. *Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation. An experimental study*. Am Rev Respir Dis, 1987. **135**(2): p. 312-315.
40. Dreyfuss D, Saumon G. *Ventilator-induced Lung Injury. Lessons from Experimental Studies*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **157**(1): p. 294-323.
41. 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**(1): p. 880-884.
42. Parker JC, Ivey CL, Tucker JA. *Gadolinium prevents high airway pressure-induced permeability increases in isolated rat lungs*. J Appl Physiol, 1998. **84**(14): p. 1113-1118.
43. Dreyfuss D, Soler P, Saumon G. *Spontaneous resolution of pulmonary edema caused by short periods of cyclic overinflation*. J Appl Physiol, 1992. **72**(1): p. 2081-2089.

44. Goldstein I, Bughalo MT, Marquette CH, Lenaour G, Lu Q, Rouby JJ and the Experimental ICU Study Group. *Mechanical ventilation-induced air-space enlargement during experimental pneumonia in piglets*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **163**(1): p. 958-964.
45. Kawano T, Mori S, Cybulsky M, Burger R, Ballin A, Cutz E, Bryan AC. *Effect of granulocyte depletion in a ventilated surfactant-depleted lung*. J Appl Physiol, 1987. **62**(11): p. 27-33.
46. Tsuno K, Miura K, Takeya M, Kolobow T, Morioka T. *Histopatologic pulmonary changes from mechanical ventilation at high peak airway pressures*. Am Rev Respir Dis, 1991. **143**(1): p. 1115-1120.
47. Sibilla S, Tredici S, Porro GA, Irace M, Guglielmi M, Nicolini G, Tredici G, Valenza F. *Equal increases in respiratory system elastance reflect similar lung damage in experimental ventilator-induced lung injury*. Intensive Care Med, 2002. **28**(1): p. 196-203.
48. Hotchkiss JR, Simonson D, Marek DJ, et al. *Pulmonary microvascular fracture in a patient with acute respiratory distress syndrome*. Crit Care Med, 2002. **30**: p. 2368-2370.
49. Mead J, Takishima T, Leith D. *Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity*. J Appl Physiol, 1970. **28**: p. 596-608.
50. Tsukimoto K, Mathieu-Costello O, Prediletto R, Elliott AR, West JB. *Ultrastructural appearances of pulmonary capillaries at high transmural pressures*. J Appl Physiol, 1991. **71**(2): p. 573-582.
51. Fu Z, Costello ML, Tsukimoto K, Prediletto R, Elliott AR, Mathieu-Costello O, West JB. *High lung volume increases stress failure in pulmonary capillaries*. J Appl Physiol, 1992. **73**(1): p. 123-133.

52. Broccard AF, Hotchkiss JR, Kuwayama N, Olson DA, Jamal S, Wangenstein DO, Marini JJ. *Consequences of vascular flow on lung injury induced by mechanical ventilation*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **157**(1): p. 1935-1942.
53. Frank JA, Gutierrez JA, Jones KD, Allen L, Dobbs L, Matthay MA. *Low tidal volume reduces epithelial and endothelial injury in acid-injured rat lungs*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**(1): p. 242-249.
54. Sethi JM, Waxman AB. *Mediators of Acute Lung Injury: A Review*. Clin Pulm Med, 2001. **8**(14): p. 214-225.
55. Pittet JF, Mackersie RC, Martin TR, Matthay MA. *Biological markers of acute lung injury: prognostic and pathogenic significance*. Am J Respir Crit Care Med, 1997. **155**(1): p. 1187-1205.
56. Veldhuizen RAW, Slutsky A, Joseph M, McCaig L. *Effects of mechanical ventilation of isolated mouse lungs on surfactant and inflammatory cytokines*. Eur Respir J, 2001. **17**(1): p. 488-494.
57. Bueno PC, Bueno CE, Santos ML, Oliveira-Junior I Jr, Salomao R, Pinheiro BV, Beppu OS. *Ventilation with high tidal volume induces inflammatory lung injury*. Braz J Med Biol Res., 2002. **35**(12): p. 191-198.
58. Gattinoni L, Carlesso E, Cadringer P, Valenza F, Vagginelli F, Chiumello D. *Physical and biological triggers of ventilator-induced lung injury and its prevention*. Eur Respir J, 2003. **22**(1Suppl. 47): p. 15s–25s.
59. Donnelly SC, Haslett C, Strieter RM, Kunkel SL, Walz A, Robertson CR, Carter DC, Pollok AJ, Grant IS. *Interleukin-8 and development of adult respiratory distress syndrome in at-risk patient groups*. Lancet, 1993. **341**(1): p. 643-647.
60. Belperio JA, Keane MP, Burdick MD, Londhe V, Xue YY, Li K, Phillips RJ, Strieter RM. *Critical role for CXCR2 and CXCR2 ligands during the pathogenesis of ventilator-induced lung injury*. J Clin Invest, 2002. **110**(1): p. 1703–1716.

61. Modelska K, Pittet J, Folkesson HG, Broaddus VC, Matthay MA. *Acid-induced Lung Injury. Protective effect of anti-interleukin-8 pretreatment on alveolar epithelial barrier function in rabbits.* Am J Respir Crit Care Med, 1999. **160**(1): p. 1450-1456.
62. Standiford TJ, Kunkel SL, Basha MA, Chensue SW, Lynch JP, Toews GB, Westwick J, Strieter RM. *Interleukin-8 gene expression by a pulmonary epithelial cell line. A model for cytokine networks in the lung.* J Clin Invest, 1990. **86**(1): p. 1945-1953.
63. Kurdowska AK, Geiser TK, Alden SM, Dziadek BR, Noble JM, Nuckton TJ, Matthay MA. *Activity of pulmonary edema fluid interleukin-8 bound to alpha 2-macroglobulin in patients with acute lung injury.* Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2002. **282**(15): p. L1092-1098.
64. Wrigge H, Zinserling J, Stuber F, von Spiegel T, Hering R, Wetegrove S, Hoeft A, Putensen C. *Effects of mechanical ventilation on release of cytokines into systemic circulation in patients with normal pulmonary function.* Anesthesiology, 2000. **93**(16): p. 1413-1417.
65. Wrigge H, Uhlig U, Zinserling J, Behrends-Callsen E, Ottersbach G, Fischer M, Uhlig S, Putensen C. *The effects of different ventilatory settings on pulmonary and systemic inflammatory responses during major surgery.* Anesth Analg, 2004. **98**: p. 775-781.
66. Wrigge H, Uhlig U, Baumgarten G, Menzenbach J, Zinserling J, Ernst M, Drömann D, Welz A, Uhlig S, Putensen C. *Mechanical ventilation strategies and inflammatory responses to cardiac surgery: a prospective randomized clinical trial.* Intensive Care Med, 2005. **31**: p. 1379-1387.
67. Zupancich E, Paparella D, Turani F, Munch C, Rossi A, Massaccesi S, Ranieri M. *Mechanical ventilation affects inflammatory mediators in patients undergoing*

- cardiopulmonary bypass for cardiac surgery: a randomized clinical trial.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2005. **130**: p. 378-383.
68. Koner O, Celebi S, Balci H, Cetin G, Karaoglu K, Cakar N. *Effects of protective and conventional mechanical ventilation on pulmonary function and systemic cytokine release after cardiopulmonary bypass.* Intensive Care Med, 2004. **30**: p. 620-626.
69. Schilling T, Kozian A, Huth C, Bühling F, Kretzschmar M, Welte T, Hachenberg T. *The pulmonary immune effects of mechanical ventilation in patients undergoing thoracic surgery.* Anesth Analg, 2005. **101**: p. 957-965.
70. Tsangaris I, Lekka ME, Kitsioulis E, Constantopoulos S, Nakos G. *Bronchoalveolar lavage alterations during prolonged ventilation of patients without acute lung injury.* Eur Respir J, 2003. **21**(1): p. 495-501.
71. Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, Matthay MA, Ancukiewicz M, Bernard GR, Wheeler AP, NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network. *Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury.* Crit Care Med, 2005. **33**(11): p. 1-6.
72. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella D, DeTullio R, Dayer JM, Brienza A, Bruno F, Slutsky AS. *Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome.* JAMA, 1999. **282**(11): p. 54-61.
73. Zhang H, Downey GP, Suter PM, Slutsky AS, Ranieri VM. *Conventional mechanical ventilation is associated with bronchoalveolar lavage-induced activation of polymorphonuclear leukocytes: a possible mechanism to explain the systemic consequences of ventilator-induced lung injury in patients with ARDS.* Anesthesiology, 2002. **97**(16): p. 1426-1433.

5. OBJETIVO

5. OBJETIVO

Examinar a hipótese de que ventilação mecânica com altos volumes e PEEP baixa, mesmo em pacientes com pulmões considerados normais e por curto período de tempo, podem desencadear processo inflamatório pulmonar.

6. ARTIGO EM INGLÊS

**MECHANICAL VENTILATION WITH HIGH TIDAL VOLUME INDUCES INFLAMMATION
IN PATIENTS WITHOUT LUNG DISEASE**

^{1,2}Roselaine P. Oliveira, MD

¹Marcio Hetzel, MD

^{1,2}Gilberto Friedman, MD, PhD

¹Central Intensive Care Unit – Complexo Hospitalar Santa Casa

²Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Programa de Pós-graduação em medicina:
ciências médicas
Porto Alegre-Brazil

Address for correspondence: Prof. Gilberto Friedman

Rua Fernandes Vieira 181/601
90035-091, Porto Alegre, Brasil
Tel/Fax: 00.55.51.3116649
gfried@portoweb.com.br

ABSTRACT

Objective: To compare the effects of a protective versus a conventional ventilatory strategy, on systemic and in lung production of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-8 (IL-8) in patients without lung disease.

Design: Prospective control-randomized study.

Setting: One trauma and one general adult intensive care unit of two different university hospitals.

Patients: Twenty patients admitted to the intensive care unit without lung disease and submitted to mechanical ventilation.

Interventions: Patients were randomized to receive mechanical ventilation either with tidal volume (VT) of 10-12 ml/kg ideal body weight (high VT group) or with VT of 5-7 ml/kg ideal body weight (low VT group) with an O₂ inspiratory fraction (FIO₂) enough to keep arterial oxygen saturation > 90% with positive end-expiratory pressure (PEEP) \leq 5 cmH₂O during 12 hours after admission to the study.

Measurements and Results: TNF- α and IL-8 concentrations were measured in the blood and in the bronchoalveolar lavage (BAL) at admission and after 12 hours of study observation time. At admission or after 12 hours there were no differences on blood TNF- α and IL-8 between the two groups. BAL TNF- α increase in the high VT group and decrease in the low VT group (p=NS). BAL IL-8 values increased in the high VT group and became greater than in the low VT group (41.00[10.50-210.00] pg/ml vs. 327.95[50.00-1000.00] pg/ml; p=0.016).

Conclusion: A high VT strategy may induce mechanical ventilation lung injury even in normal lungs.

KEY WORDS Lung injury • Cytokines • Mechanical ventilation

INTRODUCTION:

Clinical studies suggest that mechanical ventilation can modify inflammatory responses in patients with acute lung injury. In such patients, with existing pulmonary and systemic inflammation, ventilation with tidal volumes (VT) of 10–15 mL/kg ideal body weight and low-to-moderate levels of positive end expiratory pressure (PEEP) was associated with increased intraalveolar and systemic levels of inflammatory mediators [1]. In contrast, mechanical ventilation with moderate-to-high levels of PEEP and low VT of approximately 6 mL/kg ideal body weight assured adequate gas exchange, decreased intraalveolar and systemic mediator levels, and improved outcome [1,2,3,4]. Experimental data suggest that mechanical ventilation with higher VT and zero end-expiratory pressure (ZEEP) induces not only cytokine release but also translocation of cytokines from the lungs to the systemic circulation and even vice versa [5]. In addition, inflammatory responses to mechanical stress caused by mechanical ventilation were aggravated by inflammatory co-stimulation.

In contrast to patients with acute lung injury having a continuing systemic inflammatory reaction, short-term mechanical ventilation alone of adult patients with healthy lungs seems to not induce a systemic inflammatory response [6]. One observational study by Tsangaris et al. has showed that a lung inflammatory response could be induced after conventional and prolonged mechanical ventilation in a mixed population of critically ill patients [7]. Thus, it is not known whether mechanical ventilation alone during a longer time and using moderate to high VT could induce production of a pulmonary or/and a systemic inflammatory response.

We hypothesized that, in patients with normal lungs, mechanical ventilation with high VT does induce a release of cytokines in the lungs and into the systemic circulation once the duration of MV is prolonged. To test this hypothesis, we measured proinflammatory cytokines in the plasma and in the bronchoalveolar lavage (BAL) of

patients with healthy lungs while they were mechanically ventilated with lung-protective or conventional strategies.

Grant CAPES-PROF, Faculdade de Medicina - Federal University of Rio Grande do Sul.

PATIENTS, MATERIAL AND METHODS

Patient criteria

Twenty patients admitted to a clinical-surgical (Complexo Hospitalar Santa Casa) and trauma (Hospital de Pronto Socorro) ICU were enrolled in a randomized and prospective study. Absence of lung disease was defined by the following clinical criteria: (a) no evidence of respiratory infection (white blood cell count $<10 \times 10^3/\mu\text{l}$, temperature $> 38^\circ\text{C}$, purulent sputum), (b) normal Rx thorax, (c) $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ ratio > 300 and (d) a normal clinical respiratory history.

Approval of Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre and Hospital de Pronto Socorro Ethics Committees for the study protocol was obtained and all patients (or next of kin) gave written informed consent before inclusion in the study.

All patients were 16 years old or over and expected to stay alive for more than one day. All patients required mechanical ventilation for at least 12 hours and were hemodynamically stable ($\text{MAP} > 65$ mmHg, $\text{HR} < 100$ beats/min, diuresis > 1 ml/kg/h, no catecholamine requirement or fluid challenge). Patients were entered into the study as soon as they fulfilled the inclusion criteria.

Disease severity was scored with the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II scoring system [8]. The two groups of patients did not differ significantly in demographic or clinical data (table 1).

Measurements and study protocol

Immediately after ICU admission twenty patients (16 men, 4 women, median age of 49 yrs) were randomly (sealed envelopes) assigned to receive mechanical ventilation either with VT of 10-12 ml/kg ideal body weight (high VT group, n=10) or with VT of 5-7 ml/kg ideal body weight (low VT group, n=10) with an inspiratory fraction of oxygen (FIO₂) set at the minimal level at which an arterial oxygen saturation of > 90% and minimal PEEP (4-5cmH₂O). Baseline blood and BAL samples for tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and interleukin-8 (IL-8) measurements were taken. Ventilator rate was adjusted to maintain PaCO₂ between 35 and 45 mmHg and pH higher than 7.25. Additional blood and BAL samples were obtained 12 h after randomization for comparison. All patients remained supine throughout the study period. The following ventilatory variables were measured at baseline and 12 hours: tidal volume (VT), minute ventilation (VE), inspiratory time (TI), expiratory time (TE), positive end-expiratory pressure (PEEP), peak inspiratory pressure (P_{peak}), plateau pressure (P_{plateau}).

All patients received sedation and analgesia to keep them comfortable while on mechanical ventilation.

Bronchoalveolar lavage (BAL)

BAL or mini BAL was performed instilling 100 ml sterile isotonic saline (five aliquots) in segments of the right lower lobe and sequentially suctioned; 30%–50% of which aliquot was recovered. The first aliquot was discharged. During bronchoscopy FIO₂ was kept at 100%. Lavage fluids were filtered through sterile gauze filters, collected on ice, and immediately centrifuged at 1500g for 10 min. Supernatant aliquots were kept frozen at –40°C for subsequent analysis.

Blood measurements

Venous ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) blood samples of 10 ml were obtained and immediately centrifuged at 1500g for 10 min; the plasma was aspirated and stored at -40°C.

Cytokines measurements

Commercially available ELISA assays were used to measure BAL and plasma levels of human interleukin (IL) 8, tumor necrosis factor alpha (TNF- α) (R&D Systems, Minneapolis, Minn., USA). All enzyme-linked immunosorbent assays were performed according to the manufacturers' guidelines. All samples of one patient were analyzed in the same assay run. The samples were measured in duplicates. The sensitivities of the test kits were as follows: IL-8: 1,5 pg/mL and TNF alfa: 0,5 pg/mL.

Statistical analysis

The required sample size was calculated from previous studies on ventilatory strategies in patients during major surgeries. To detect differences in the time course of plasma TNF and IL-8 between the ventilatory settings with respect to the two groups with the given two-tailed parallel design at a significance level of 5% ($\alpha=0.05$) with a probability of 80% ($b=0.20$) based on an estimated difference of 0.76 of the parameter's mean standard deviation the number of patients to be studied in each group was 10. Results are expressed as mean \pm standard deviation or median (25-75% percentiles). Data were analyzed using a t-test. Because distribution of blood and BAL cytokines data differed significantly from normal these data were analyzed by the nonparametric Mann-Whitney U test. Differences were considered to be statistically significant at the level of $p<0.05$.

Results

Ventilatory variables are shown in Table 2. There were no differences in any ventilatory variable at baseline (data not shown). As expected, immediately after setting the randomized ventilatory strategy, VT, plateau pressure and peak pressure became higher in the high VT group throughout the 12 h observation time.

Arterial blood gases are presented in Table 3. The SaO₂, PaO₂ and PaO₂/FIO₂ ratio did not differ significantly between the high and low VT groups. Although not significantly, PaCO₂ and HCO₃ values were lower in the high VT group enough to keep pH values stable after 12 h.

Blood cytokine levels were similar between the two ventilatory strategies at admission and after 12h of observation time (Figure 1). Blood IL-8 concentrations showed a trend to decrease in the low VT group (45.15 [19.80-95.00] vs. 21.15 [8.30-40.00], p=NS) and remained stable in the high VT group (45.60 [23.10-740.00] vs. 44.00 [20.90-145.00], p=NS). TNF- α was detected in the BAL fluid for only six patients in each group. After 12 h of mechanical ventilation TNF- α levels in BAL fluid increased in the high VT group (1.72[0.83-12.50] vs. 22.1[8.87-99.65], p=NS) but decreased in the low VT group (12.37 [8.33-39.65] vs. 6.58[3.40-16.20], p=NS). BAL fluid IL-8 concentrations were detected in all patients. IL-8 values in the BAL fluid increased in the high VT (41.00 [10.50-210.00] vs. 327.95 [50.00-1000.00], p=0.016) but remained stable in the low VT group 96.00 [49.00-553.97] vs. 81.85 [32.00-500.00], p=NS) after 12 hours (Figure 2).

Table 1. Demographic and clinical data.

PATIENT	SEX	AGE (years)	VT	APACHE II	DIAGNÓSIS
1	M	71	HIGH	21	PO CISTECTOMY
2	M	61	LOW	8	PO ESOPHAGECTOMY
3	M	78	LOW	14	PO ESOPHAGECTOMY
4	M	48	HIGH	10	PO AORTIC BYPASS
5	M	27	LOW	27	PO DUODENAL ULCER PERFURATION
6	M	37	LOW	4	PO COLECISTECTOMY
7	M	53	HIGH	9	PO DUODENALPANCREATECTOMY
8	F	66	HIGH	18	PO ENTERECTOMY
9	M	22	HIGH	2	PO MICROGNATISM
10	F	72	HIGH	22	HEAMORRAGIC STROKE
11	F	26	LOW	17	HEAMORRAGIC STROKE
12	M	25	LOW	16	HEAD TRAUMA
13	M	35	HIGH	6	HEAD TRAUMA
14	M	57	LOW	15	HEAD TRAUMA
15	M	35	LOW	14	HEAD TRAUMA
16	M	68	HIGH	28	COMA
17	F	30	HIGH	22	HEAD TRAUMA
18	M	30	LOW	6	HEAMORRAGIC STROKE
19	M	54	LOW	11	HEAD TRAUMA
20	M	59	HIGH	22	ISCHEMIC STROKE

M, masculine; F, female; VT, tidal volume;

Table 2. Ventilatory Parameters

	GROUP	TIME	
		Zero	12 h
VT (ml)	HIGH	813.70±147.46*	889.50±164.05*
	LOW	476.40±87.741	480.50±95.11
PEAK PRESSURE (cmH ₂ O)	HIGH	29.80±8.74*	29.6±7.39*
	LOW	17.90±2.80	17.60±3.34
PLATEAU			
PRESSURE (cmH ₂ O)	HIGH	28.90±8.71*	28.60±7.32*
	LOW	17.10±3.03	16.70±3.26
PEEP (cmH ₂ O)	HIGH	4.30±0.48	4.30±0.48
	LOW	4.50±0.52	4.50±0.52
FIO₂ (%)	HIGH	52.50±25.41	48.50±19.58
	LOW	41.00±2.10	41.00±2.10

VT, tidal volume; PEEP, positive end expiratory pressure; FIO₂, inspiratory fraction of oxygen.

*p < 0.001 between groups

Table 3. Arterial blood gases.

		TIME	
		Zero	12 h
pH	HIGH	7.38±0.04	7.41±0.06
	LOW	7.39±0.05	7.40±0.04
PaO₂ (mmHg)	HIGH	143.60±30.52	133.70±32.92
	LOW	146.00±81.83	119.80±28.76
PaCO₂ (mmHg)	HIGH	34.40±7.32	26.60±5.60
	LOW	30.29±8.28	31.45±7.18
HCO₃ (mmol/L)	HIGH	20.80±6.01	17.89±5.56
	LOW	19.71±4.58	21.42±5.56
SaO₂ (%)	HIGH	98.00±2.58	98.30±2.16
	LOW	97.60±2.27	97.90±2.18

PaO₂, arterial oxygen tension; PaCO₂, partial pressure of carbon dioxide; HCO₃, bicarbonate; SaO₂, arterial oxygen saturation; VT, tidal volume.

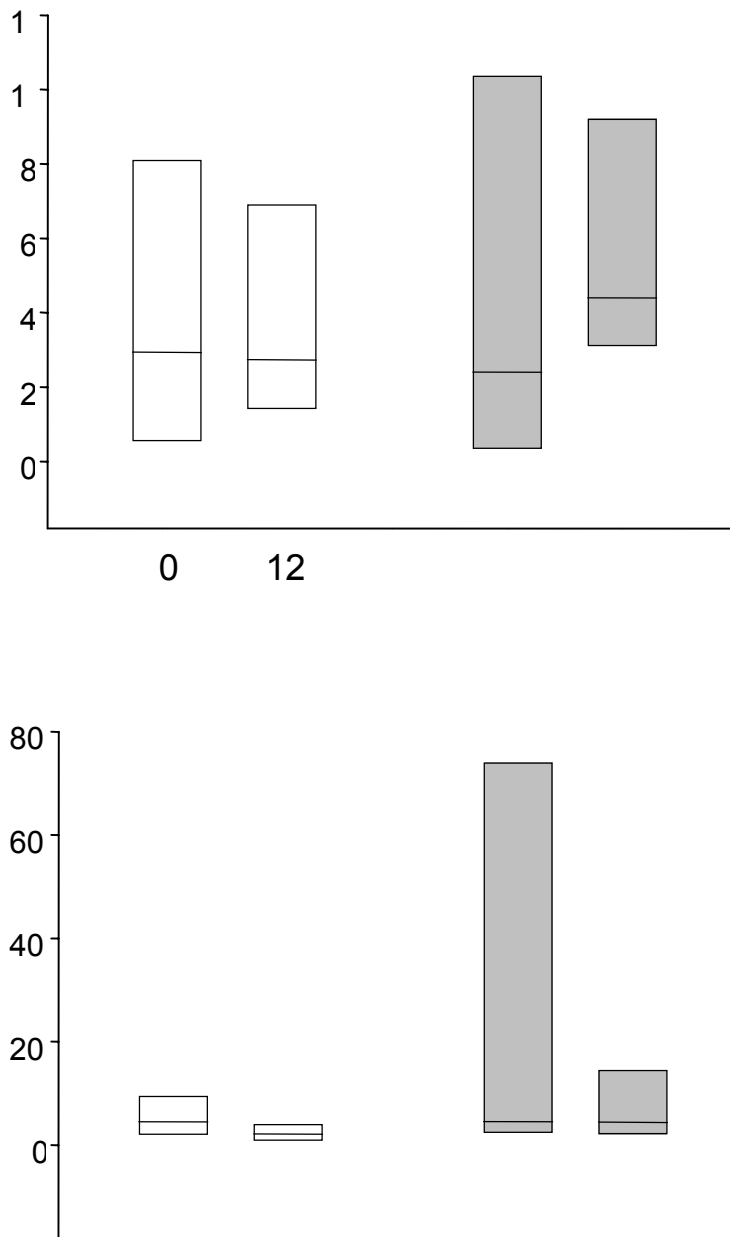


Figure 1. Time course of plasma TNF- α and IL-8 levels. The box plot lines indicate the median and the 25th and 75th percentiles.

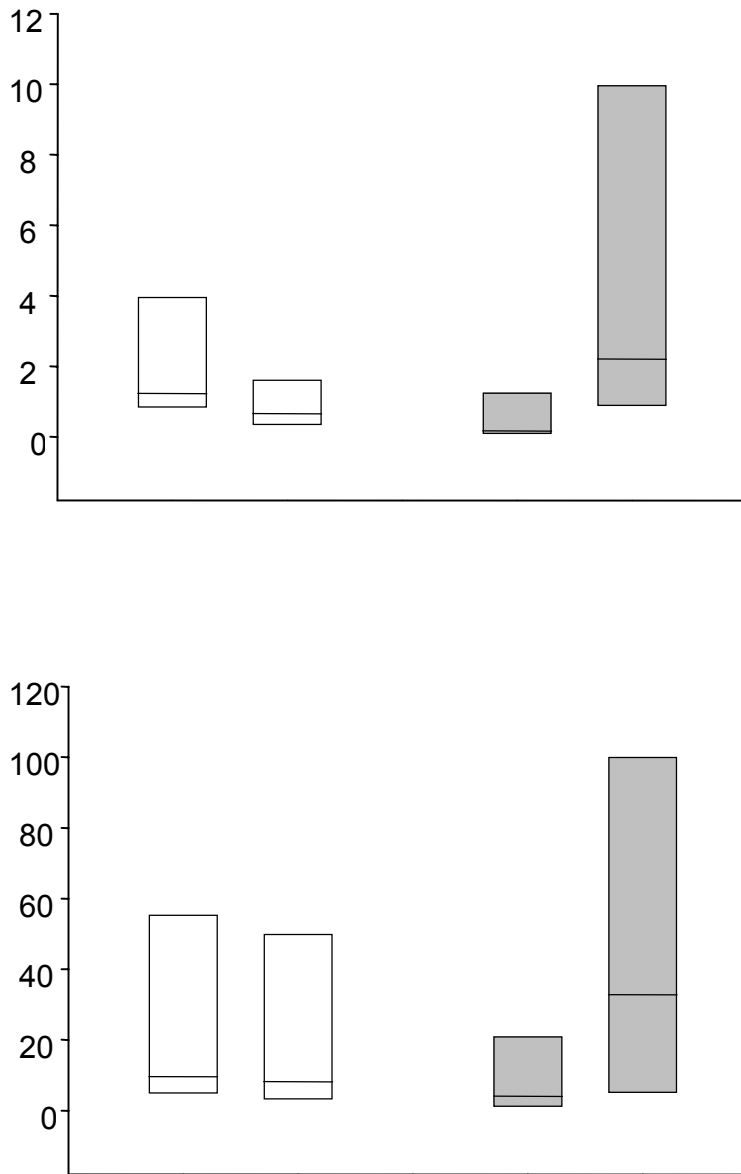


Figure 2. Time course of bronchoalveolar lavage TNF- α and IL-8 levels. The box plot lines indicate the median and the 25th and 75th percentiles. The IL-8 levels were significantly different after 12 hours for the high VT group.

Discussion

Mechanical ventilation in patients without lung disease is usually provided by using a VT around 10 ml/Kg ideal body weight and a low PEEP. Based on experimental data, mechanical ventilation with high VT has been claimed to overdistend functional lung units and contribute to direct lung damage [9]. Few studies addressed the effects of mechanical ventilation using a high VT strategy on pulmonary inflammatory response in patients without lung disease [6,10,11,12]. This study was designed to evaluate the effects of a protective (low VT) versus a conventional (high VT) ventilatory strategy on systemic and in lung production of tumor necrosis factor- α and interleukin-8 in patients without lung disease. The major finding of the present study is that TNF- α and, particularly, IL-8 values increased in the BAL fluid in patients ventilated with high VT.

Our study like others showed only minor effects of mechanical ventilation on pulmonary inflammation. However, we observed significantly and consistently higher levels of IL-8 and a tendency towards higher TNF- α levels in the BAL fluid of patients ventilated with high VT. Particularly, BAL fluid IL-8 concentration increased for 7 patients, remained stable for one patient and it was above the higher sensitivity level for two patients in the high VT group. On the contrary, BAL fluid IL-8 concentration decreased for three patients remained stable for four patients, increased for two patients and was above the higher sensitivity level for one patient in the low VT group. The non-uniform distribution of these data also suggests individual differences in the inflammatory responses.

In patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome, mechanical ventilation with low VT ventilation of 6 ml/kg ideal body weight with moderate or high levels of PEEP has been observed to decrease mortality in acute lung injury or the acute respiratory distress syndrome when compared to mechanical ventilation with high VT of at least 12 ml/kg ideal body weight [3,4,13]. The ARDSnet trial and other studies found that low VT ventilation was associated with lower pulmonary and/or systemic inflammatory

mediator concentrations [1,2,4]. In contrast, different clinical studies using short periods of mechanical ventilation up to 6h in patients with normal lungs does not alter plasma levels of inflammatory mediators [6]. The present work extends these studies to patients without lung injury. Although our protocol prolonged the ventilation time to 12 hours, we did not observe significant differences in systemic inflammatory markers. This is in line with recently reported findings showing no effect of mechanical ventilator settings on mild to moderate systemic inflammatory responses during major surgery [6,14].

Nevertheless our findings seem to be in accordance to basic research demonstrating initiation of inflammatory responses to injurious ventilatory strategies using high VT and low PEEP [1,15,16, 17]. High VT mechanical ventilation resulted in increased production of proinflammatory cytokines within a few hours whereas low VT and high PEEP ventilatory strategies were associated with reduced or no change mediator levels in the BAL fluid. Whereas in small animal models mechanical ventilation with sufficiently high VT alone is able to trigger an inflammatory response, the somewhat conflicting observations in adults with and without previous pulmonary inflammation may be explained by a two-hit model. According to this model, pulmonary inflammation must already be present (first hit) for injurious mechanical ventilation (second hit) to aggravate the inflammatory response. The physiological basis for such a two-hit model may be given by the fact that lungs from acute respiratory distress syndrome patients are inhomogeneously injured, so that the healthy alveoli may overinflate because the atelectatic alveoli produce no counterpressure [18,19]. This hypothesis is supported by several experimental studies showing increased inflammatory responses to high VT mechanical ventilation after an inflammatory first hit [15,18,20,21].

Our study has advantages and disadvantages. The main advantages are that the study design assured minimization of patients' individual risk for being compromised by ventilatory strategies or diagnostic procedures. We did not include patients with

independent predictors for development of acute respiratory distress syndrome (ARDS; incidence <0.5%) such as shock and multiple transfusions [22]. In addition, considering that ARDS has been found not to occur before the second postoperative day in epidemiological studies, the likelihood of one of our selected patients developing ARDS within 12 h was by design very unlikely and was indeed not observed in any patient during the clinical course [22].

According to this and because to our knowledge there is no evidence that ventilation with a VT of 12 ml/kg ideal body weight causes harm to adult patients with normal lungs, it was not explicitly stated in the patient information and consent forms approved by our ethical review board that ventilation with a VT of 12 ml/kg is associated with poorer outcome variables in patients with acute lung injury or ARDS [4,6,12,14,23]. Although all our patients were informed about risk factors which may be associated with either ventilatory strategy before they agreed to participate, whether mention this in our consent form may be matter of debate. Furthermore, a VT of 10-12 ml/kg is often considered as “standard of care” during and immediately after surgical procedures for many anaesthesiologists in the hospitals involved in the study. Ethical issues of using “standard of care” vs. protocol groups in low and high VT ventilation studies have been discussed elsewhere [24,25].

BAL is considered a safe procedure even in patients with acute lung injury or ARDS. BAL itself has been shown to increase in plasma cytokines [26]. We measured plasma cytokines immediately before each BAL and they were 12 h apart and our results did not show any influence of the procedure in IL-8 or TNF concentrations. In accordance, Terashima et al. did not find any increase in plasma TNF or IL-8 in healthy volunteers after 4 h of BAL [27].

The two mechanical ventilation strategies resulted in comparable arterial oxygenation, which was mildly impaired after the initial cause of hospitalization. Despite the

higher ventilatory rate PaCO₂ was higher in the low VT group and acidosis was aggravated in the low VT group. Hypercapnia in the low VT ventilation group has been suggested to have lung protective effects by itself and may have contributed to the observed differences in inflammatory responses [28].

Other question is if the aspect of exposure to volatile anesthetics and surgery in some patients could be responsible for the observed changes in the inflammatory response? However, there is little evidence to support the concept of clinically relevant immune modulation by anesthetics during major surgery [29]. In any case, the number of surgical patients was 4 in low VT group and 5 in the high VT group.

In conclusion, mechanical ventilation with higher VT for 12 h in patients with normal lungs resulted in pulmonary production of inflammatory mediators. The finding that patients with elevated BAL cytokines levels, immediately before initiation of the protocol, showed higher IL-8 and slightly higher TNF- α plasma levels during higher VT ventilation provides further support to the potential for injurious mechanical ventilation even in patients with previous normal lungs. Based on our study, we recommend preferring a protective ventilatory strategy.

References

1. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella D, DeTullio R, Dayer JM, Brienza A, Bruno F, Slutsky AS. *Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome*. JAMA, 1999. **282**(11): p. 54-61.
2. Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, Matthay MA, Ancukiewicz M, Bernard GR, Wheeler AP, NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network. *Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury*. Crit Care Med, 2005. **33**(11): p. 1-6.

3. Amato MBP, Barbas CSV., Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GPP, Filho GL, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CRR. *Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the Acute Respiratory Distress Syndrome*. N Engl J Med, 1998. **338**(1): p. 347-354.
4. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2000. **342**(18): p. 1301-1308.
5. Haitsma JJ, Uhlig S, Göggel R, Verbrugge SJ, Lachmann U, Lachmann B. *Ventilator-induced lung injury leads to loss of alveolar and systemic compartmentalization of tumor necrosis factor-alpha*. Intensive Care Med, 2000. **26**(1): p. 1515-1522.
6. Wrigge H, Zinserling J, Stuber F, von Spiegel T, Hering R, Wetegrove S, Hoeft A, Putensen C. *Effects of mechanical ventilation on release of cytokines into systemic circulation in patients with normal pulmonary function*. Anesthesiology, 2000. **93**(16): p. 1413-1417.
7. Tsangaris I, Lekka ME, Kitsioulis E, Constantopoulos S, Nakos G. *Bronchoalveolar lavage alterations during prolonged ventilation of patients without acute lung injury*. Eur Respir J, 2003. **21**(1): p. 495-501.
8. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. *APACHE II: a severity of disease classification system*. Crit Care Med, 1985. **13**: p. 818-829.
9. Dreyfuss D, Saumon G. *Ventilator-induced Lung Injury. Lessons from Experimental Studies*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **157**(1): p. 294-323.
10. Wrigge H, Uhlig U, Baumgarten G, Menzenbach J, Zinserling J, Ernst M, Drömann D, Welz A, Uhlig S, Putensen C. *Mechanical ventilation strategies and inflammatory responses to cardiac surgery: a prospective randomized clinical trial*. Intensive Care Med, 2005. **31**: p. 1379-1387.

11. Zupancich E, Paparella D, Turani F, Munch C, Rossi A, Massaccesi S, Ranieri M. *Mechanical ventilation affects inflammatory mediators in patients undergoing cardiopulmonary bypass for cardiac surgery: a randomized clinical trial.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2005. **130**: p. 378-383.
12. Koner O, Celebi S, Balci H, Cetin G, Karaoglu K, Cakar N. *Effects of protective and conventional mechanical ventilation on pulmonary function and systemic cytokine release after cardiopulmonary bypass.* Intensive Care Med, 2004. **30**: p. 620-626.
13. Hickling KG, Henderson SJ. *Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome.* Intensive Care Med, 1990. **16**: p. 372-377.
14. Wrigge H, Uhlig U, Zinserling J, Behrends-Callsen E, Ottersbach G, Fischer M, Uhlig S, Putensen C. *The effects of different ventilatory settings on pulmonary and systemic inflammatory responses during major surgery.* Anesth Analg, 2004. **98**: p. 775-781.
15. Tremblay LN, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. *Injurious Ventilatory Strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model.* J Clin Invest, 1997. **99**(15): p. 944-952.
16. von Bethmann AN, Brasch F, Nusing R, Vogt K, Volk HD, Muller KM, Wendel A, Uhlig S. *Hyperventilation induces release of cytokines from perfused mouse lung.* Am J Respir Crit Care Med, 1998. **198**(11571263-272).
17. Pugin J, Dunn I, Jolliet P, Tassaux D, Magnenat JL, Nicod LP, Chevrolet JC. *Activation of human macrophages by mechanical ventilation in vitro.* Am J Physiol, 1998. **275**(16): p. L1040-1050.
18. Gattinoni L, Bombino M, Pelosi P, et al. *Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome.* JAMA, 1994. **271**: p. 1772-1779.

19. Uhlig S, Uhlig U. *Molecular mechanisms of pro-inflammatory responses in overventilated lungs*. Recent Res Dev Respir Crit Care Med, 2001. **1**: p. 49-58.
20. Chiumello D, Pristine G, Slutsky AS. *Mechanical ventilation affects local and systemic cytokines in an animal model of acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **160**(11): p. 109-116.
21. Held HD, Boettcher S, Hamann L, Uhlig S. *Ventilation-induced chemokine and cytokine release is associated with activation of nuclear factor- κ B and is blocked by steroids*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **163**(1): p. 711-716.
22. Milot J, Perron J, Lacasse Y, Letourneau L, Cartier PC, Maltais F. *Incidence and predictors of ARDS after cardiac surgery*. Chest, 2001. **119**: p. 884-888.
23. American Thoracic Society of Intensive Care Medicine and the Société de Réanimation de Langue Française. *International consensus conferences in intensive care medicine. Ventilator-associated lung injury in ARDS*. Intensive Care Med, 1999. **25**(1): p. 1444-1452.
24. Miller FG, Silverman HJ. *The ethical relevance of the standard of care in the design of clinical trials*. Am J Respir Crit Care Med, 2004. **169**: p. 562-564.
25. Brower RG, Bernard G, Morris A. *Ethics and standard of care in clinical trials*. Am J Respir Crit Care Med, 2004. **170**: p. 198-199.
26. Krause A, Hohberg B, Heine F, John M, Burmester GR, Witt C. *Cytokines derived from alveolar macrophages induce fever after bronchoscopy and bronchoalveolar lavage*. Am J Respir Crit Care Med, 1997. **155**(5): p. 1793-1797.
27. Terashima T, Amakawa K, Matsumaru A, van Eden S, Hogg JC, Yamaguchi K. *BAL induces an increase in peripheral blood neutrophils and cytokine levels in healthy volunteers and patients with pneumonia*. Chest, 2001. **119**: p. 1724-1729.
28. Laffey JG, O'Croinin D, McLoughlin P, Kavanagh BP. *Permissive hypercapnia - role in protective lung ventilatory strategies*. Intensive Care Med, 2004. **30**: p. 347-356.

29. Galley HF, DiMatteo MA, Webster NR. *Immunomodulation by anaesthetic, sedative and analgesic agents: Does it matter?* Intensive Care Med, 2000. **26**: p. 267-274.

7. ARTIGO EM PORTUGUÊS

**VENTILAÇÃO MECÂNICA COM ALTOS VOLUMES CORRENTES INDUZ
INFLAMAÇÃO EM PACIENTES COM PULMÕES NORMAIS**

^{1,2}Roselaine P. Oliveira, MD

¹Marcio Hetzel, MD

^{1,2}Gilberto Friedman, MD, PhD

¹Unidade de Tratamento Intensivo Central – Complexo Hospitalar Santa Casa

²Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Programa de Pós-graduação em medicina:
ciências médicas
Porto Alegre-Brasil

Endereço para correspondência: Prof. Gilberto Friedman
Rua Fernandes Vieira 181/601
90035-091, Porto Alegre, Brasil
Tel/Fax: 00.55.51.3116649
gfried@portoweb.com.br

RESUMO

Objetivo: Comparar os efeitos de uma estratégia ventilatória protetora com uma estratégia convencional na produção sistêmica e pulmonar do fator de necrose tumoral- α (FNT- α) e da interleucina-8 (IL-8) em pacientes sem doença pulmonar.

Desenho: Estudo prospectivo, controlado e randomizado.

Local: Uma unidade de tratamento intensivo (UTI) de trauma e uma UTI geral em dois hospitais-escola.

Pacientes: Vinte (20) pacientes sem doença pulmonar que foram admitidos na UTI e que necessitavam de ventilação mecânica (VM) invasiva.

Intervenções: Os pacientes foram randomizados para receber VM com volume corrente (VC) de 10-12 ml/kg de peso ideal (grupo do VC alto) ou com VC de 5-7 ml/kg de peso ideal (grupo do VC baixo), uma fração inspirada de oxigênio (FiO_2) necessária para manter a saturação arterial de oxigênio (SaO_2) > 90% e pressão positiva no final da expiração (PEEP) \leq 5 cmH₂O durante 12 horas depois da admissão no estudo.

Medidas e resultados: Foram medidas as concentrações do FNT- α e da IL-8, tanto no sangue quanto no lavado broncoalveolar (LBA), na admissão e 12 horas após a entrada no estudo. Não foram encontradas diferenças nas concentrações plasmáticas do FNT- α e da IL-8 entre os grupos, tanto na admissão quanto após 12 horas. Os níveis do FNT- α aumentaram no LBA nos pacientes ventilados com VC alto e diminuíram no grupo do VC baixo ($p=NS$). Os níveis da IL-8 foram significativamente maiores no grupo ventilado com VC alto e permaneceram maiores do que os do grupo ventilado com VC baixo (41,00[10,50-210,00] pg/ml vs. 327,95[50,00-1000,00] pg/ml; $p=0,016$).

Conclusão: A utilização de uma estratégia ventilatória com VC alto pode induzir lesão pulmonar, mesmo em pacientes com pulmões normais.

Palavras-chave: Lesão pulmonar • Citoquinas • Ventilação Mecânica

INTRODUÇÃO:

Os estudos clínicos sugerem que a ventilação mecânica pode modificar a resposta inflamatória em pacientes com lesão pulmonar aguda. Nestes pacientes, cujo processo inflamatório sistêmico e pulmonar já existe, a ventilação com VC de 10–15 mL/kg de peso ideal e baixos níveis de PEEP foi associada com o aumento sistêmico e intralveolar de mediadores inflamatórios [1]. Contrariamente, os pacientes ventilados com PEEP elevada e VC baixo, aproximadamente 6 mL/kg de peso ideal, apresentaram trocas gasosas adequadas, uma diminuição dos níveis sistêmicos e alveolares de mediadores inflamatórios e melhor evolução [1,2,3,4]. Os dados experimentais sugerem que a VM com VC elevado e zero de pressão no final da expiração (ZEEP) induzem a liberação e a translocação de citocinas dos pulmões para a circulação sistêmica e vice-versa [5]. Além disto, a resposta inflamatória ao estresse mecânico causado pela VM foi agravada por co-estimulação inflamatória.

Diferentemente dos pacientes com lesão pulmonar aguda, que já têm um processo inflamatório sistêmico, apenas a VM por pouco tempo não parece induzir uma reação inflamatória sistêmica em pacientes com pulmões normais [6]. Apenas um estudo observacional de Tsangaris e colaboradores mostrou que a VM convencional e prolongada pode induzir uma resposta inflamatória pulmonar em uma população mista de pacientes críticos [7]. Então, ainda não conhecemos o quanto apenas a VM, durante um período prolongado e utilizando moderados ou elevados VC, pode induzir a resposta inflamatória pulmonar e/ou sistêmica.

Assim, a nossa hipótese é de que, em pacientes com pulmões normais, a VM prolongada e com VC elevado induz a liberação pulmonar e sistêmica de citocinas. Para testar esta hipótese, nós mensuramos as citocinas pró-inflamatórias no plasma e no LBA de pacientes sem doença pulmonar e que foram ventilados com estratégia protetora ou com estratégia convencional.

Subvenção CAPES-PROF, Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

PACIENTES, MATERIAL E MÉTODOS

Critérios dos pacientes

Vinte pacientes admitidos em uma UTI clínico-cirúrgica (Complexo Hospitalar Santa Casa) e uma UTI de trauma (Hospital de Pronto Socorro) foram arrolados em um estudo prospectivo e randomizado. A ausência de doença pulmonar foi definida pelos seguintes critérios: (a) sem evidência de infecção respiratória (contagem de leucócitos $<10 \times 10^3/\mu\text{l}$, temperatura axilar $> 38^{\circ}\text{C}$, escarro purulento), (b) radiograma de tórax normal, (c) relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$ e (d) história clínica respiratória normal.

O protocolo de estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre e do Hospital de Pronto Socorro e o Consentimento Informado foi obtido para todos os pacientes (ou de seu familiar mais próximo) antes da inclusão do paciente no estudo.

Todos os pacientes tinham 16 anos ou mais e tinham expectativa de estarem vivos por mais que um dia. Todos os pacientes necessitaram VM por, pelo menos, 12 horas e estavam hemodinamicamente estáveis ($\text{PAM} > 65$ mmHg, $\text{FC} < 100$ bpm, diurese > 1 ml/kg/h, sem requerer catecolaminas ou desafio hídrico). Os pacientes entraram no estudo logo que preencheram os critérios de inclusão.

A gravidade da doença foi medida pelo escore Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II [8]. Os dados demográficos e clínicos dos dois grupos de pacientes não foram significativamente diferentes (Tabela 1).

Medidas e protocolo de estudo

Imediatamente após a admissão na UTI, vinte pacientes (16 homens, 4 mulheres, idade mediana de 49 anos) foram randomizados (envelopes lacrados) para receber VM com VC de 10-12 ml/kg de peso ideal (grupo do VC alto, n=10) ou com VC de 5-7 ml/kg de peso ideal (grupo do VC baixo, n=10) com FiO_2 ajustada para manter uma $SaO_2 > 90\%$ e PEEP baixa (4-5cmH₂O). Também foram obtidas amostras de sangue e do LBA para as medidas do FNT- α e da IL-8. O ventilador foi ajustado para manter a $PaCO_2$ entre 35 e 45 mmHg e o pH maior que 7,25. Para comparação, amostras adicionais de sangue e do LBA foram obtidas 12 horas após a randomização. Todos os pacientes permaneceram na posição supina durante todo o período do estudo. As seguintes variáveis ventilatórias foram medidas no início do estudo (tempo zero) e após 12 horas: volume corrente (VC), volume minuto (VE), tempo inspiratório (TI), tempo expiratório (TE), pressão positiva no final da expiração (PEEP), pressão inspiratória de pico (Ppico), pressão de platô (Pplatô).

Todos os pacientes receberam sedação e analgesia com o objetivo de permanecerem confortáveis em ventilação mecânica.

Lavado broncoalveolar (LBA)

Foi realizado o LBA ou o mini-LBA através da instilação de 100 ml de solução salina isotônica estéril (cinco alíquotas de 20 ml) nos segmentos do lobo inferior direito e sucessivamente aspirados; 30%–50% de cada alíquota foi recuperado. A primeira alíquota foi desprezada. Durante a broncoscopia a FiO_2 foi mantida em 100%. Os fluidos recuperados no lavado foram filtrados em gaze estéril e armazenadas no gelo até a centrifugação que foi realizada imediatamente à 1500g por 10 min. O sobrenadante das alíquotas foram mantidos congelados à $-40^\circ C$ para a análise posterior.

Amostras de sangue

Foram obtidas amostras de sangue venoso (10 ml), que foram coletadas em frascos com ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) e imediatamente centrifugadas à 1500g durante 10 min; o plasma foi aspirado e armazenado à -40°C.

Medidas das citocinas

Foram utilizados os testes comercialmente disponíveis de ELISA para a medida dos níveis da IL-8 humana e do FNT- α , tanto no plasma quanto no LBA (R&D Systems, Minneapolis, Minn., USA). Todos os testes foram realizados de acordo com as normas do fabricante. Todas as amostras de um paciente foram analisadas no mesmo período e foram feitas em duplicata. A sensibilidade dos kits de teste são as seguintes: IL-8: 1,5 pg/mL e TNF- α : 0,5 pg/mL.

Análise estatística

O tamanho da amostra foi calculado a partir dos estudos prévios que avaliaram diferentes estratégias ventilatórias em pacientes submetidos a grande cirurgia. Para detectar as diferenças no tempo nos níveis plasmáticos do FNT- α e da IL-8 entre as estratégias ventilatórias nos dois grupos, considerando o desenho paralelo bi-caudal para uma significância de 5% ($\alpha=0,05$) e probabilidade de 80% ($\beta=0,20$) e baseando-se na diferença estimada de 0,76 do desvio padrão médio dos parâmetros, o número de sujeitos a serem estudados em cada grupo foi de 10. Os resultados são relatados como média \pm desvio padrão ou mediana (percentis 25%-75%). Os dados foram analisados utilizando um teste t. Como os dados das citocinas no sangue e no LBA não tiveram distribuição normal, foram analisados com teste não-paramétrico Mann-Whitney. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas com um $p<0,05$.

Resultados

As variáveis ventilatórias são mostradas na Tabela 2. Não foram encontradas diferenças nas variáveis ventilatórias medidas no início do estudo (tempo zero) (dados não mostrados). Como esperado, imediatamente após a randomização da estratégia ventilatória, o VC, a Pplatô e a Ppico foram maiores no grupo do VC alto assim como durante todo o período de estudo (12 horas).

Os gases arteriais são mostrados na Tabela 3. A SaO₂, a PaO₂ e a relação PaO₂/FiO₂ não foram estatisticamente diferentes entre os grupos. No grupo do VC alto, os valores da PaCO₂ e do HCO₃ foram menores e suficientes para manter estáveis os valores do pH depois de 12 horas, embora sem significância estatística.

Os níveis séricos das citocinas foram similares entre as duas estratégias ventilatórias na admissão e depois de 12 horas de estudo (Figura 1). As concentrações séricas de IL-8 mostraram uma tendência a diminuir no grupo do VC baixo (45,15 [19,80-95,00] vs. 21,15 [8,30-40,00], p=NS) e permaneceram estáveis no grupo do VC alto (45,60 [23,10-740,00] vs. 44,00 [20,90-145,00], p=NS). O FNT- α foi detectado no fluido do LBA em apenas seis pacientes em cada grupo. Depois de 12 horas de VM os níveis do FNT- α no fluido do LBA aumentaram no grupo do VC alto (1,72[0,83-12,50] vs. 22,1[8,87-99,65], p=NS), mas diminuíram no grupo do VC baixo (12,37 [8,33-39,65] vs. 6,58[3,40-16,20], p=NS). As concentrações da IL-8 no fluido do LBA foram detectadas em todos os pacientes. Os níveis da IL-8 no fluido do LBA aumentaram significativamente no grupo do VC alto (41,00 [10,50-210,00] vs. 327,95 [50,00-1000,00], p=0,016), mas permaneceram estáveis no grupo do VC baixo 96,000 [49,00-553,97] vs. 81,85 [32,00-500,00], p=NS) depois de 12 horas (Figura 2).

Tabela 1. Dados demográficos e clínicos

PACIENTE	GÊNERO	IDADE (anos)	VC	APACHE II	DIAGNÓSTICO
1	M	71	ALTO	21	PO CISTECTOMIA
2	M	61	BAIXO	8	PO ESOFAGECTOMIA
3	M	78	BAIXO	14	PO ESOFAGECTOMIA
4	M	48	ALTO	10	PO BYPASS AO
5	M	27	BAIXO	27	PO ULCERA
6	M	37	BAIXO	4	PO COLECISTECTOMIA
7	M	53	ALTO	9	PO DPT
8	F	66	ALTO	18	PO ENTERECTOMIA
9	M	22	ALTO	2	PO MICROGNATISMO
10	F	72	ALTO	22	AVE HEMORRÁGICO
11	F	26	BAIXO	17	AVE HEMORRÁGICO
12	M	25	BAIXO	16	TCE
13	M	35	ALTO	6	TCE
14	M	57	BAIXO	15	TCE
15	M	35	BAIXO	14	TCE
16	M	68	ALTO	28	COMA
17	F	30	ALTO	22	TCE
18	M	30	BAIXO	6	AVE HEMORRÁGICO
19	M	54	BAIXO	11	TCE
20	M	59	ALTO	22	AVE ISQUÊMICO

M, masculino; F, feminino; VC, volume corrente; PO, pós-operatório; DPT, duodenopancreatectomia; AVE, acidente vascular encefálico; TCE, traumatismo crânio-encefálico.

Tabela 2. Parâmetros ventilatórios

	GRUPO	TEMPO	
		Zero	12 h
VC (ml)	ALTO	813,70±147,46*	889,50±164,05*
	BAIXO	476,40±87,741	480,50±95,11
Ppico (cmH ₂ O)	ALTO	29,80±8,74*	29,6±7,39*
	BAIXO	17,90±2,80	17,60±3,34
Pplatô (cmH ₂ O)	ALTO	28,90±8,71*	28,60±7,32*
	BAIXO	17,10±3,03	16,70±3,26
PEEP (cmH ₂ O)	ALTO	4,30±0,48	4,30±0,48
	BAIXO	4,50±0,52	4,50±0,52
FiO₂ (%)	ALTO	52,50±25,41	48,50±19,58
	BAIXO	41,00±2,10	41,00±2,10

VC, volume corrente; PPico, pressão de pico; Pplatô, pressão de platô; PEEP, pressão positiva no final da expiração; FiO₂, fração inspirada de oxigênio. * **p < 0,001 entre os grupos**

Tabela 3. Dados gasométricos

	GRUPO	TEMPO	
		Zero	12 h
pH	ALTO	7,38±0,04	7,41±0,06
	BAIXO	7,39±0,05	7,40±0,04
PaO₂ (mmHg)	ALTO	143,60±30,52	133,70±32,92
	BAIXO	146,00±81,83	119,80±28,76
PaCO₂ (mmHg)	ALTO	34,40±7,32	26,60±5,60
	BAIXO	30,29±8,28	31,45±7,18
HCO₃ (mmol/L)	ALTO	20,80±6,01	17,89±5,56
	BAIXO	19,71±4,58	21,42±5,56
SaO₂ (%)	ALTO	98,00±2,58	98,30±2,16
	BAIXO	97,60±2,27	97,90±2,18

PaCO₂, pressão arterial do dióxido de carbono; PaO₂, pressão arterial de oxigênio; HCO₃, bicarbonato; SaO₂, saturação arterial de oxigênio; VC, volume corrente.

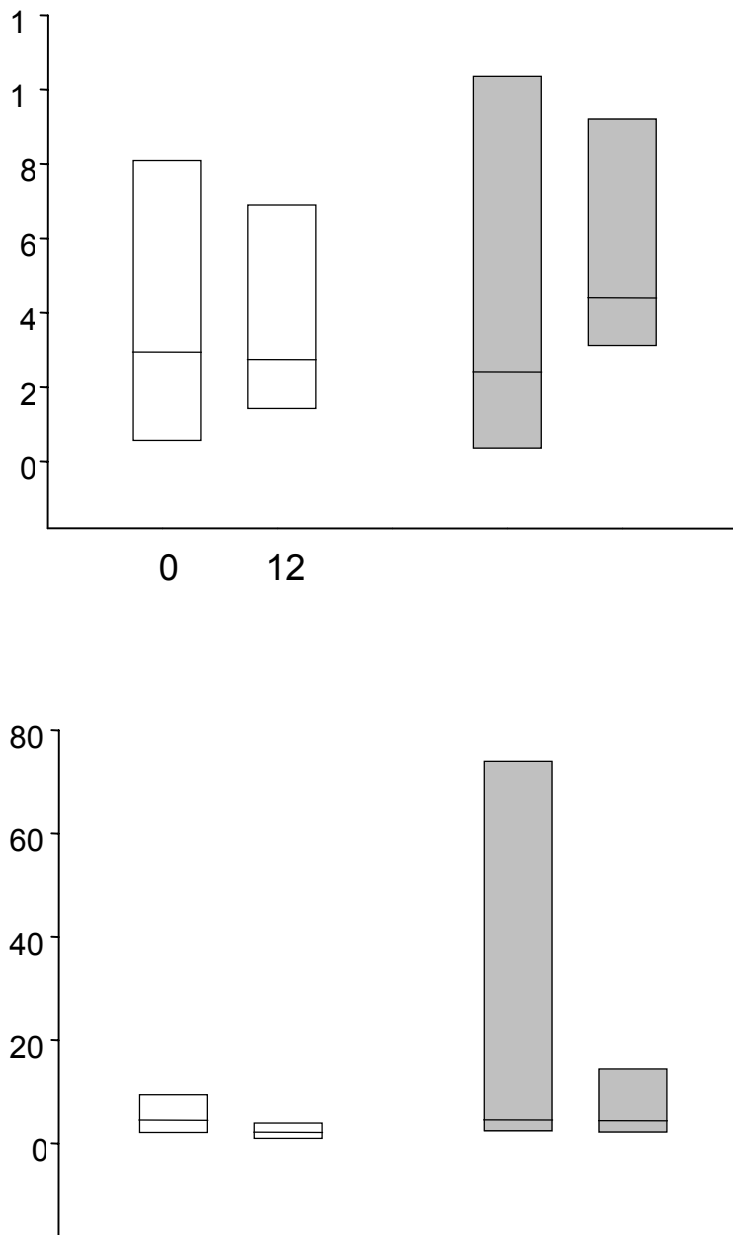


Figura 1. Curso temporal dos níveis plasmáticos do FNT- α e da IL-8. As linhas do gráfico de caixas indicam a mediana e os percentis 25% e 75%.

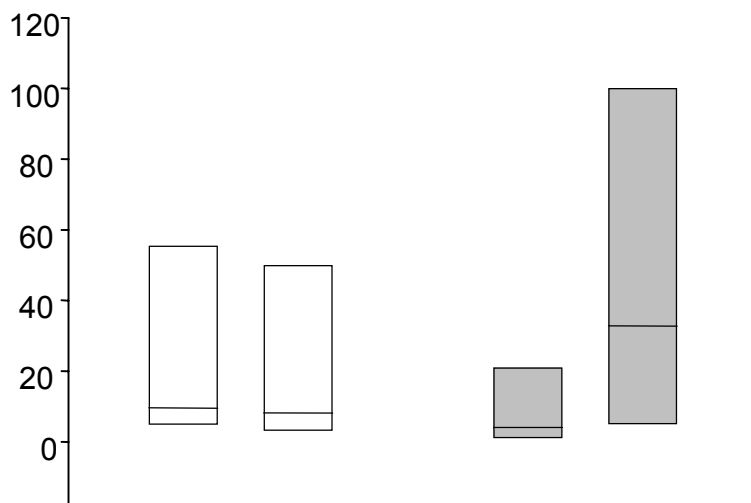
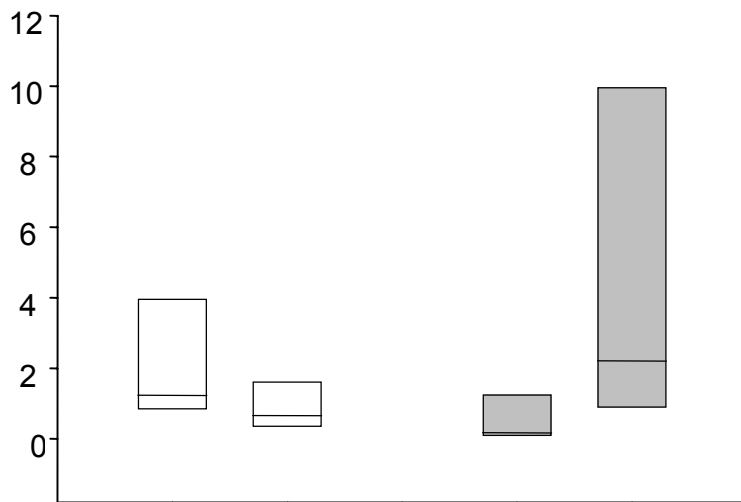


Figura 2. Curso temporal dos níveis de FNT- α e da IL-8 no lavado broncoalveolar. As linhas do gráfico de caixas indicam a mediana e os percentis 25% e 75%. Os níveis da IL-8 foram significativamente diferentes depois de 12 horas no grupo do volume corrente alto.

Discussão

Nos pacientes sem doença pulmonar, a ventilação mecânica é usualmente ajustada com VC em torno de 10 ml/Kg de peso ideal e PEEP baixa. Com base em estudos experimentais, a utilização de VC elevado tem sido associado com sobredistensão de unidades pulmonares, o que contribui para o surgimento de lesão pulmonar [9]. Existem poucos estudos direcionados aos efeitos da VM com VC elevado e conseqüente resposta inflamatória pulmonar em pacientes sem doença pulmonar [6,10,11,12]. Este estudo foi desenhado para avaliar os efeitos de uma estratégia protetora (VC baixo) “versus” uma estratégia ventilatória convencional (VC alto) e o impacto na produção sistêmica e pulmonar do FNT- α e da interleucina-8 em pacientes sem doença pulmonar. O maior achado do presente estudo é que houve aumento da concentração do FNT- α e, particularmente, da IL-8 no fluido do LBA nos pacientes ventilados com VC elevado.

Nosso estudo demonstrou pequenos efeitos da ventilação mecânica no processo inflamatório pulmonar. Entretanto, nós observamos um aumento significativo e consistente nos níveis de IL-8 e uma tendência de aumento nos níveis de FNT- α no fluido do LBA nos pacientes ventilados com VC alto. Particularmente, a concentração de IL-8 no fluido do LBA aumentou em 7 pacientes, permaneceu estável em um paciente e aumentou além do limite superior de sensibilidade em dois pacientes do grupo ventilado com VC elevado. Contrariamente, a concentração da IL-8 no fluido do LBA diminuiu em três pacientes, permaneceu estável em quatro pacientes, aumentou em dois pacientes e foi acima do limite superior de sensibilidade em um paciente do grupo ventilado com VC baixo. A distribuição não uniforme dos dados sugere que existem diferenças individuais na resposta inflamatória.

Em pacientes com Lesão Pulmonar Aguda (LPA) ou com Síndrome da Distrição Respiratória Aguda (SDRA) a ventilação com VC baixo (6 ml/kg de peso ideal) e com níveis moderados ou altos de PEEP tem sido associada com a diminuição da mortalidade

quando comparados com os pacientes ventilados com VC alto (em torno de 12 ml/kg de peso ideal) [3,4,13]. Um grande ensaio clínico multicêntrico (The ARDSnet trial) e outros estudos demonstraram que a utilização de VC baixo foi associada com menores concentrações pulmonares e sistêmicas de mediadores inflamatórios [1,2,4]. Diferentemente, outro estudo clínico, que analisou a VM em pacientes com pulmões normais por curto período de tempo (mais que 6 horas), não demonstrou alterações nas concentrações plasmáticas de mediadores inflamatórios [6]. O presente estudo ampliou o tempo de estudo em pacientes sem doença pulmonar. Embora nosso protocolo tenha estudado os pacientes durante 12 horas de ventilação mecânica, nós não observamos diferenças significativas nos níveis plasmáticos dos marcadores inflamatórios. Este achado está em acordo com os recentes achados de que a VM causa pouco efeito na resposta inflamatória sistêmica em pacientes submetidos a grande cirurgia [6,14].

Nossos achados também são semelhantes aos da pesquisa básica que demonstram o início da resposta inflamatória em decorrência da utilização de estratégias ventilatórias deletérias, ou seja, com VC elevado e PEEP baixa [1,15,16,17]. A ventilação com VC alto resultou em aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias após poucas horas, enquanto que ventilação com VC baixo e PEEP elevada foi associada com redução ou sem mudanças nos níveis de mediadores inflamatórios no fluido do LBA. Enquanto que em modelos com pequenos animais apenas a VM com VC suficientemente elevado é capaz de desencadear a resposta inflamatória, em adultos, com ou sem processo inflamatório pulmonar prévio, existem algumas observações conflitantes que podem ser explicadas pelo modelo “two-hit”. De acordo com este modelo, a inflamação pulmonar já deve estar presente (“first hit”) para que a ventilação mecânica (“second hit”) agrave a resposta inflamatória. As bases fisiológicas para este modelo pode ser dada pelo fato de que, nos pacientes com SDRA, os pulmões são lesados de forma heterogênea, que os alvéolos normais podem hiperinsuflar e que os alvéolos atelectasiados podem

produzir uma contrapressão [18,19]. Esta hipótese é suportada por vários estudos experimentais que demonstram um aumento da resposta inflamatória com VC elevado depois de um primeiro estímulo inflamatório ("first hit") [15,18,20,21].

Nosso estudo tem vantagens e desvantagens. As principais vantagens são que o estudo foi desenhado para minimizar o risco individual dos pacientes, tanto com relação às estratégias ventilatórias quanto aos procedimentos diagnósticos. Nós não incluímos pacientes com preditores independentes para o desenvolvimento de SDRA (incidência <0,5%) tais como choque e múltiplas transfusões [22]. Além disso, considerando que, em estudos epidemiológicos, a SDRA não ocorre antes do segundo dia do pós-operatório, é improvável que nossos pacientes desenvolvessem esta síndrome dentro das 12 horas do estudo [22].

Também, como não existem evidências de que a ventilação com VC de 12 ml/kg de peso ideal causa lesão em pacientes adultos com pulmões considerados normais, não foi explicitamente citada no consentimento que foi aprovado pelos comitês de ética, a informação de que a VM com VC elevado está associada com piores desfechos em pacientes com LPA ou SDRA [4,6,12,14,23]. Embora todos os nossos pacientes tenham sido previamente informados dos riscos que poderiam estar associados às estratégias ventilatórias, a forma como foram referidos em nosso consentimento pode ser questionado. Além do mais, VC de 10-12 ml/kg é freqüentemente considerado como um padrão durante e imediatamente após procedimentos cirúrgicos pelos anestesistas dos hospitais envolvidos no estudo. As questões éticas pela utilização de ventilação com VC considerado padrão (alto) versus o grupo do protocolo (VC baixo) foram discutidos em outra parte do texto [24,25].

A realização do LBA é considerado um procedimento seguro, mesmo em pacientes com LPA ou SDRA. O LBA, por si só, pode ser um estímulo ao aumento das citocinas plasmáticas[26]. Nós medimos as concentrações plasmáticas das citocinas

imediatamente antes da realização do LBA e 12 horas após e nossos resultados não mostram qualquer influência do procedimento nas concentrações da IL-8 e do FNT- α . De acordo com Terashima e colaboradores, a realização do LBA não foi associada com aumentos nas concentrações plasmáticas de TNF ou de IL-8, após 4 horas do procedimento em voluntários normais [27].

As duas estratégias ventilatórias resultaram em comparáveis oxigenação arterial, que foram levemente diminuídas depois da causa inicial da hospitalização. Apesar da maior frequência respiratória, a PaCO₂ foi maior no grupo do VC alto e a acidose foi agravada no grupo do VC baixo. A hipercapnia que ocorreu no grupo do VC baixo, tem sido associada a efeitos pulmonares protetores por si mesmo e por contribuir na resposta inflamatória [28].

Outra questão é o potencial papel dos anestésicos voláteis nas mudanças da resposta inflamatória nos pacientes cirúrgicos. Entretanto, existem escassas evidências sobre a relevância clínica da modulação imunológica destes anestésicos em cirurgias de grande porte [29]. De qualquer forma, foram incluídos 4 pacientes cirúrgicos no grupo do VC baixo e 5 pacientes cirúrgicos no grupo do VC alto.

Em resumo, a ventilação mecânica com volume corrente alto durante 12 horas em pacientes com pulmões normais, resultou na produção pulmonar de mediadores inflamatórios. O achado de que os pacientes com elevados níveis de citocinas no LBA, demonstrado pelas maiores concentrações da IL-8 e leve aumento dos níveis séricos do FNT- α durante a ventilação com VC elevado, suportam a hipótese do potencial de lesão pulmonar devido à ventilação mecânica, mesmo em pacientes com pulmões previamente normais. Com base neste estudo, nós recomendamos a preferência por utilizar uma estratégia protetora.

Referências

1. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella D, DeTullio R, Dayer JM, Brienza A, Bruno F, Slutsky AS. *Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome*. JAMA, 1999. **282**(11): p. 54-61.
2. Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, Matthay MA, Ancukiewicz M, Bernard GR, Wheeler AP, NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network. *Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury*. Crit Care Med, 2005. **33**(11): p. 1-6.
3. Amato MBP, Barbas CSV., Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GPP, Filho GL, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CRR. *Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the Acute Respiratory Distress Syndrome*. N Engl J Med, 1998. **338**(1): p. 347-354.
4. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2000. **342**(18): p. 1301-1308.
5. Haitsma JJ, Uhlig S, Göggel R, Verbrugge SJ, Lachmann U, Lachmann B. *Ventilator-induced lung injury leads to loss of alveolar and systemic compartmentalization of tumor necrosis factor-alpha*. Intensive Care Med, 2000. **26**(1): p. 1515-1522.
6. Wrigge H, Zinserling J, Stuber F, von Spiegel T, Hering R, Wetegrove S, Hoefft A, Putensen C. *Effects of mechanical ventilation on release of cytokines into systemic circulation in patients with normal pulmonary function*. Anesthesiology, 2000. **93**(16): p. 1413-1417.
7. Tsangaris I, Lekka ME, Kitsioulis E, Constantopoulos S, Nakos G. *Bronchoalveolar lavage alterations during prolonged ventilation of patients without acute lung injury*. Eur Respir J, 2003. **21**(1): p. 495-501.

8. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. *APACHE II: a severity of disease classification system*. Crit Care Med, 1985. **13**: p. 818-829.
9. Dreyfuss D, Saumon G. *Ventilator-induced Lung Injury. Lessons from Experimental Studies*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **157**(1): p. 294–323.
10. Wrigge H, Uhlig U, Baumgarten G, Menzenbach J, Zinserling J, Ernst M, Drömann D, Welz A, Uhlig S, Putensen C. *Mechanical ventilation strategies and inflammatory responses to cardiac surgery: a prospective randomized clinical trial*. Intensive Care Med, 2005. **31**: p. 1379-1387.
11. Zupancich E, Paparella D, Turani F, Munch C, Rossi A, Massaccesi S, Ranieri M. *Mechanical ventilation affects inflammatory mediators in patients undergoing cardiopulmonary bypass for cardiac surgery: a randomized clinical trial*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005. **130**: p. 378-383.
12. Koner O, Celebi S, Balci H, Cetin G, Karaoglu K, Cakar N. *Effects of protective and conventional mechanical ventilation on pulmonary function and systemic cytokine release after cardiopulmonary bypass*. Intensive Care Med, 2004. **30**: p. 620-626.
13. Hickling KG, Henderson SJ. *Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome*. Intensive Care Med, 1990. **16**: p. 372-377.
14. Wrigge H, Uhlig U, Zinserling J, Behrends-Callsen E, Ottersbach G, Fischer M, Uhlig S, Putensen C. *The effects of different ventilatory settings on pulmonary and systemic inflammatory responses during major surgery*. Anesth Analg, 2004. **98**: p. 775-781.
15. Tremblay LN, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. *Injurious Ventilatory Strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model*. J Clin Invest, 1997. **99**(15): p. 944–952.

16. von Bethmann AN, Brasch F, Nusing R, Vogt K, Volk HD, Muller KM, Wendel A, Uhlig S. *Hyperventilation induces release of cytokines from perfused mouse lung*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **1998**(11571263-272).
17. Pugin J, Dunn I, Jolliet P, Tassaux D, Magnenat JL, Nicod LP, Chevrolet JC. *Activation of human macrophages by mechanical ventilation in vitro*. Am J Physiol, 1998. **275**(16): p. L1040-1050.
18. Gattinoni L, Bombino M, Pelosi P, et al. *Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome*. JAMA, 1994. **271**: p. 1772-1779.
19. Uhlig S, Uhlig U. *Molecular mechanisms of pro-inflammatory responses in overventilated lungs*. Recent Res Dev Respir Crit Care Med, 2001. **1**: p. 49-58.
20. Chiumello D, Pristine G, Slutsky AS. *Mechanical ventilation affects local and systemic cytokines in an animal model of acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **160**(11): p. 109-116.
21. Held HD, Boettcher S, Hamann L, Uhlig S. *Ventilation-induced chemokine and cytokine release is associated with activation of nuclear factor-kB and is blocked by steroids*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **163**(1): p. 711-716.
22. Milot J, Perron J, Lacasse Y, Letourneau L, Cartier PC, Maltais F. *Incidence and predictors of ARDS after cardiac surgery*. Chest, 2001. **119**: p. 884-888.
23. American Thoracic Society of Intensive Care Medicine and the Société de Réanimation de Langue Française. *International consensus conferences in intensive care medicine. Ventilator-associated lung injury in ARDS*. Intensive Care Med, 1999. **25**(1): p. 1444-1452.
24. Miller FG, Silverman HJ. *The ethical relevance of the standard of care in the design of clinical trials*. Am J Respir Crit Care Med, 2004. **169**: p. 562-564.

25. Brower RG, Bernard G, Morris A. *Ethics and standard of care in clinical trials*. Am J Respir Crit Care Med, 2004. **170**: p. 198-199.
26. Krause A, Hohberg B, Heine F, John M, Burmester GR, Witt C. *Cytokines derived from alveolar macrophages induce fever after bronchoscopy and bronchoalveolar lavage*. Am J Respir Crit Care Med, 1997. **155**(5): p. 1793-1797.
27. Terashima T, Amakawa K, Matsumaru A, van Eden S, Hogg JC, Yamaguchi K. *BAL induces an increase in peripheral blood neutrophils and cytokine levels in healthy volunteers and patients with pneumonia*. Chest, 2001. **119**: p. 1724-1729.
28. Laffey JG, O'Croinin D, McLoughlin P, Kavanagh BP. *Permissive hypercapnia-role in protective lung ventilatory strategies*. Intensive Care Med, 2004. **30**: p. 347-356.
29. Galley HF, DiMatteo MA, Webster NR. *Immunomodulation by anaesthetic, sedative and analgesic agents:Does it matter?* Intensive Care Med, 2000. **26**: p. 267-274.

8. ANEXOS

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:
CIÊNCIAS MÉDICAS**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Autorização para participar do projeto de pesquisa: ASSOCIAÇÃO DE PROCESSO INFLAMATÓRIO EM PULMÕES NORMAIS SECUNDÁRIO À VENTILAÇÃO MECÂNICA

Devido a doença que o seu familiar tem, vai permanecer em ventilação mecânica, ou seja, na máquina para respirar, durante algumas horas e/ou durante alguns dias.

Nas primeiras 12 (doze) horas que estiver na máquina para respirar, os médicos irão coletar dois tipos de material para exame. Um deles é amostra de sangue e o outro é amostra de líquido do pulmão. Este líquido do pulmão é obtido através de colocação e retirada imediata de pequena quantidade de soro fisiológico. Estes dois exames serão feitos somente duas vezes, ou seja, logo que chegar na UTI e após 12 horas do início da ventilação mecânica. A retirada de sangue não será feita apenas para a pesquisa, mas, também, para a realização dos exames que são normalmente necessários em pacientes internados na UTI. O exame do pulmão pode alterar, momentaneamente, a função pulmonar. Porém, também é um exame feito com frequência em pacientes com ventilação mecânica e é sempre realizado pelos médicos treinados. Tanto antes deste período quanto depois, o paciente continuará recebendo o tratamento que precisa, sem qualquer alteração.

Como acontece de forma habitual nestas situações, o paciente estará sedado, ou seja, dormindo sob efeito de remédios que eliminam a dor e / ou qualquer sensação de desconforto.

Sempre poderá haver desistência da participação deste projeto em qualquer momento. Sua decisão de não participar ou de deixar o projeto depois de iniciado não interferirá no atendimento de seu familiar/você.

Os médicos responsáveis podem excluir o paciente do projeto quando julgarem necessário, visando sempre o melhor benefício do tratamento dos pacientes.

Todas as informações obtidas no projeto podem ser publicadas em revistas médicas com finalidade científica, mantendo-se o sigilo pessoal.

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS - INFORMAÇÃO

Declaro ter lido (ou que me foi lido) as informações acima antes de assinar este formulário. Foi-me dada ampla oportunidade de fazer perguntas, esclarecendo plenamente minhas dúvidas. Por este instrumento meu familiar toma parte do presente projeto científico.

Pesquisadora responsável: Roselaine Pinheiro de Oliveira
Telefones: (51) 32148081 / (51) 99856755

Assinatura do responsável:

Grau de parentesco:

Data:

FOLHA DE FLUXO

1. NOME: _____
 2. PRONTUÁRIO: _____
 3. IDADE: ____ 4. SEXO: ____ 5. RAÇA: ____
 6. DIAGNÓSTICO: _____
 7. APACHE II: _____ 8. PESO: _____ Kg
 9. VM – GRUPO: ____ 10. N°: _____

Parâmetros Ventilatórios

	BASAL	12 HORAS
VOLUME CORRENTE		
PPICO		
PPLATÔ		
FR		
FiO ₂		
PEEP		
SaO ₂		

Gasometria arterial

	BASAL	12 HORAS
pH		
PcO ₂		
PaO ₂		
HCO ₃		
SaO ₂		

Citoquinas

	BASAL	12 HORAS
FNT- α		
IL-8		