

Biotrauma: abordagem da fisiopatologia

Biotrauma: a pathophysiologic approach

Patrícia Tamami Sasaki¹; Renato Lopes de Souza²

1 Formada em Medicina – UMC; Especialização em Terapia Intensiva Pediátrica – Escola Paulista de Medicina; Especialista em Pediatria – Sociedade Brasileira de Pediatria.

2 Professor Doutor responsável pelo internato de Pediatria, do curso de Medicina.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Patrícia Tamami Sasaki
Rua Monsenhor Nuno de Faria Paiva 130 – Mogilar
08773-530 - Mogi das Cruzes – SP [Brasil]

E-mail:
ptsasaki@ig.com.br

RESUMO

A ventilação mecânica é um importante meio de suporte nas unidades de terapia intensiva; no entanto, pode causar diferentes tipos de lesão pulmonar como o barotrauma, o volutrauma, o atelectrauma e o biotrauma. No biotrauma, estratégias ventilatórias não-protetivas levariam a uma hiperativação do sistema imune e à liberação de mediadores inflamatórios, resultando em lesão local e sistêmica, que, por sua vez, pode desencadear quadros de disfunção múltipla de órgãos. Como esse processo ocorre é ainda desconhecido, porém quatro mecanismos têm sido propostos: a) Ruptura da membrana plasmática; b) Rompimento das conexões entre as células endoteliais e epiteliais do pulmão; c) Mecanotransdução; d) Efeitos sobre a vasculatura pulmonar.

Descritores: Biotrauma; Lesão pulmonar; Mediadores inflamatórios; Síndrome do desconforto respiratório agudo.

ABSTRACT

Mechanical ventilation is an important life support tool in the intensive care units; however, it can cause different types of lung injury as barotrauma, volutrauma, atelectrauma and biotrauma. Biotrauma no protective ventilator strategies could induce a hyper activation of the immune system and release of inflammatory mediators leading to local and systemic lesions, causing multiple organ dysfunction. The way it happens is still unknown, but four mechanisms are being related: a) Disruption of the plasma membrane; b) Disruption in the connection of lung endothelial and epithelial cells; c) Mechanotransduction; d) Effect on pulmonary vasculature.

Key words: Acute respiratory distress syndrome; Biotrauma; Inflammatory mediators; Lung injury.

INTRODUÇÃO

A ventilação mecânica é, atualmente, um dos principais meios de suporte para pacientes gravemente enfermos nas unidades de cuidados intensivos^{1, 2}, mas a história desse tipo de ventilação é bastante antiga.

Por volta de 1500, um professor de anatomia, Andréas Vesalius de Pádua, descreveu um procedimento, por meio do qual inseria um tubo de bambu na traquéia de um porco; com o dispositivo, insuflava os pulmões do animal fazendo-o voltar a viver. Tratava-se, portanto, de algo bastante semelhante à atual traqueostomia³.

No entanto, somente em 1800, um dos primeiros respiradores foi patenteado por Alfred Jones. Consistia em uma caixa na qual o paciente ficava sentado somente com a cabeça para fora e, pelo movimento de uma alavanca, a pressão aumentava dentro dela, causando compressão torácica e exalação do ar. A inspiração ocorria quando a alavanca não estava sendo empurrada.

Nessa mesma época, Alfred Woillez desenvolveu outro respirador, no qual as mudanças de pressões eram decorrentes da ação de um fole; além disso, possuía uma régua, que ficava sobre o tórax do paciente para marcar as oscilações durante a expansibilidade torácica. Em 1931, John Emerson aperfeiçoou o respirador de Woillez e, em vez do fole, instalou um motor que causava oscilações de pressão.

A era da ventilação mecânica e de cuidados intensivos teve início durante a epidemia de poliomielite. Lassen, em 1953, observou que os portadores dessa doença (cuja taxa de mortalidade era de 80%) morriam, principalmente, de insuficiência respiratória. Pensando nisso, submeteu esses pacientes à ventilação mecânica nos chamados “pulmões de aço”, reduzindo a taxa de mortalidade para, aproximadamente, 40%³.

Nos últimos 40 anos, a importância da ventilação mecânica tem sido indiscutível^{2, 4, 6}, especialmente após a primeira descrição da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), feita em 1967. A síndrome é atualmente definida, segundo o Consenso Americano-Europeu de 1994,

como quadro de início agudo, com infiltrado bilateral em radiografia de tórax compatível com edema pulmonar, pressão de artéria pulmonar menor que 18mmHg, ou sem evidências clínicas de hipertensão no átrio esquerdo, e hipoxemia, em que a relação entre a pressão parcial de oxigênio e a da fração inspirada de oxigênio (PaO₂/FiO₂) é menor do que 200. Aqueles em que a relação PaO₂/FiO₂ é menor que 300, diz-se que são portadores de lesão pulmonar aguda (LPA)⁷.

Os pacientes com quadro de SDRA, LPA ou outras patologias que levam à insuficiência respiratória necessitam da ventilação mecânica como meio de suporte de vida. Entretanto, observou-se que, apesar dos benefícios, poderia causar diferentes tipos de lesão pulmonar.

Inicialmente, observou-se que ventilações com altas pressões levavam ao chamado barotrauma⁶. Conhecido havia mais de 50 anos, ele resultaria do aumento transitório no gradiente de pressão entre a parede alveolar e a do vaso sanguíneo, permitindo ao ar acesso através do interstício, progredindo pela parede dos brônquios, chegando ao mediastino. Existem várias formas de manifestação do barotrauma: pneumomediastino, enfisema subcutâneo, pneumotórax, pneumopericárdio, pneumoperitônio e enfisema pulmonar intersticial¹. Acredita-se que ele não resulte do aumento da pressão da via aérea em si, mas de distensão localizada e associada a uma patologia pulmonar de base^{7, 9}.

Constatou-se que altos volumes correntes também poderiam induzir lesão pela distensão alveolar excessiva: o volutrauma, relacionado a picos de pressão inspiratória. O que se observa é um dano alveolar difuso, um edema pulmonar, aumento da permeabilidade capilar e uma ruptura das conexões entre as células do epitélio pulmonar^{1, 8}.

Outra modalidade de lesão descrita – atelectrauma – é decorrente da abertura e fechamento das unidades alveolares de modo repetitivo, resultante de ventilações que utilizam baixas pressões expiratórias finais associadas a picos elevados de pressão inspiratória, levando ao colapso as unidades pulmonares^{1, 8}.

Nos últimos dez anos, um novo tipo de lesão tem sido alvo de estudos. Sabe-se que, na SDRA, a taxa de mortalidade aproxima-se dos 30%; entretanto, a principal causa de óbitos desses pacientes não é a hipoxemia, mas a disfunção de múltiplos órgãos, especialmente hepática e renal^{4, 6, 8, 10, 13}.

Tem-se proposto que as estratégias de ventilação utilizadas para manter troca gasosa eficiente nos pacientes com SDRA ou LPA levariam à liberação de mediadores pró-inflamatórios, produzindo lesão local e sistêmica, pela ativação de células inflamatórias, liberação de mediadores químicos e “hiperativação” do sistema imune, evento denominado biotrauma^{1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11}. Essa hipótese é reforçada pela observação de infiltrados neutrofílicos nos alvéolos, aumento nos níveis de citocinas tanto no lavado broncoalveolar quanto na circulação sistêmica nos pacientes ventilados com altos volumes correntes^{12, 13}.

Apesar de descritos separadamente, é importante lembrar que barotrauma, volutrauma, atelectrauma e biotrauma são processos relacionados¹⁰. No biotrauma, diferentes mecanismos ainda não exatamente conhecidos estariam envolvidos, no entanto, todos resultariam em aumento de mediadores inflamatórios que atuariam, de forma local e sistêmica, provocando a disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (DMOS), podendo levar o paciente à morte¹⁴.

DISCUSSÃO

O ponto inicial para liberação dos mediadores inflamatórios seriam as estratégias ventilatórias não-protetivas, definidas como aquelas que utilizam altos volumes correntes (10-15 ml/kg)^{1,3,5,10}. Isso foi observado em *The Acute Respiratory Distress Network*, que analisou uma amostra de 861 pacientes com SDRA e LPA, divididos em dois grupos. Em um grupo, os pacientes eram ventilados com menores volumes correntes (6ml/kg) e, no outro, com volumes correntes convencionais (12 ml/kg). Em análise parcial, uma taxa de mortalidade 22% menor foi observada no grupo ventilado com menor volume corrente, o que interrompeu o estu-

do⁴. É importante lembrar que a força mecânica da ventilação, por si só, causa repercussões como distensão excessiva e aumento da pressão intratorácica, levando ao aumento da permeabilidade capilar, à diminuição do débito cardíaco e, posteriormente, à queda da perfusão de diferentes órgãos^{10, 15, 16}, além dos efeitos sobre o surfactante pulmonar resultando em áreas de atelectasia⁸. Os mecanismos precisos que permitiriam à ventilação mecânica ativar a resposta inflamatória, com suas repercussões sistêmicas ainda não são completamente conhecidos, mas, como mostrado na Figura 1, quatro têm sido propostos: ruptura da membrana plasmática, da barreira endotelial e das células epiteliais, mecanotransdução e ação sobre a vasculatura pulmonar^{10, 14}.

A ruptura da membrana plasmática é observada, principalmente, em estratégias de ventilação que envolvem altos picos de pressão inspiratória associada a baixos picos de pressão expiratória em ciclos que aumentam as forças de cisalhamento, especialmente nas áreas atelectasiadas¹⁰.

Quando ocorre a ruptura da membrana plasmática, o citoplasma é liberado e, com ele, os mediadores inflamatórios pré-formados, como constatado em estudo realizado em células pulmonares de ratos, nos quais se observou presença da proteína α inflamatória do macrófago – uma quimiocina equivalente à interleucina 8 (IL-8) humana¹⁷ responsável pela quimiotaxia dos neutrófilos e linfócitos T¹⁸. Além de mediadores pré-formados, o citoplasma possuiria outros fatores ainda não identificados, que atuariam sobre outras células ainda intactas e as estimulariam a produzir mediadores pró-inflamatórios¹⁰. O citoplasma também possui cálcio que, além de participar de cascatas celulares, atua como mediador químico, ativando a fosfoquinase C que, por sua vez, ativaria o fator de transcrição nuclear – κ B (NF- κ B), importante para expressão de muitas citocinas envolvidas na patogênese de doenças inflamatórias^{4, 7, 17, 19}.

A ventilação mecânica pode causar o rompimento da membrana plasmática e das conexões entre as células endoteliais e epiteliais do

pulmão, levando a uma alteração compartimental. Diante disso, mediadores pró-inflamatórios locais, endotoxinas e bactérias são liberadas na circulação sistêmica, permitindo que mediadores sistêmicos penetrem nos pulmões^{3, 17}. A ruptura das conexões celulares também provoca o extravasamento de glóbulos vermelhos e leucócitos nos pulmões, resultando na inflamação^{7,10}.

A liberação dos mediadores inflamatórios também pode ocorrer sem que exista lesão tecidual, por meio da mecanotransdução, na qual forças mecânicas, como a deformação celular provocada pela distensão excessiva, são transformadas em alterações bioquímicas e biomoleculares^{4,10,20}.

Como isso ocorre exatamente ainda é motivo de estudo. No entanto, a ativação do NF- κ B (presente no citoplasma celular) pela distensão excessiva, ocorreria nos macrófagos alveolares ou nas células epiteliais do tipo II e participaria da síntese de interleucina 6 (IL-6), interleucina (IL-8), interleucina 1 β (IL-1 β) e do fator de necrose tumoral alfa (FNT- α)^{2, 4, 7, 15, 20}, sugerindo, dessa forma, que as células que compõem o pulmão são as fontes das citocinas envolvidas no processo inflamatório desencadeado pela ventilação mecânica.

Além da ativação do NF- κ B, a distensão alveolar excessiva também atuaria sobre os canais sensíveis ao estiramento, levando a uma maior permeabilidade vascular pulmonar pelo aumento do cálcio intracelular e ativando a bomba de sódio-potássio ATPase, como demonstraram Waters e colaboradores^{4,10,11}.

O aumento da pressão vascular e das forças de cisalhamento parecem agir de formas diferentes na liberação de mediadores inflamatórios⁷. A pressão vascular atuaria somente sobre a produção de prostaciclina, enquanto as forças de cisalhamento seriam responsáveis pelo incremento da atividade de diversos fatores de transcrição como o AP-1, NF- κ B, Sp-1 e Egr-1 que, por sua vez, induziriam a produção de substâncias vasoativas (prostaciclina, óxido nítrico) de moléculas de adesão (proteína quimiotática do macrófago 1 (MCP-1), citocinas (IL-1, IL-6) e de fatores de crescimento (deriva-

do de plaquetas, fator de transformação do crescimento β) nas células endoteliais¹⁰.

No biotrauma, as interleucinas, especialmente a 6 e a 8, o fator de necrose tumoral e a proteína quimiotática do macrófago parecem desempenhar papel mais relevante, uma vez que são encontradas em maior quantidade nos pacientes com SDRA que chegaram a óbito¹⁵. As IL-6 e IL-8 estão associadas ao maior risco de óbito e à falência de outros órgãos que não o pulmão^{21, 22}. O fator de necrose tumoral possui diversas funções, porém a mais importante é atuar na reação inflamatória e citotóxica. A MCP-1, por sua vez, pode causar apoptose tubular renal e disfunção renal *in vivo*¹¹.

Figura 1: Ventilação mecânica levando à liberação de mediadores inflamatórios

Principais mecanismos para liberação de mediadores inflamatórios

1. Ruptura da membrana plasmática
 - Liberação de mediadores pré-formados do citoplasma
 - Efeito inflamatório do citoplasma liberado pelas células lesadas
2. Ruptura da barreira endotelial e epitelial
 - Perda dos compartimentos celulares
 - Hemorragia e acúmulo de leucócitos nos pulmões
3. Mecanotransdução: superdistensão sem lesão celular
 - Ativação do NF κ -B
 - Alteração da permeabilidade vascular
4. Ação sobre a vasculatura pulmonar
 - Aumento da pressão intraluminal: produção de prostaciclina
 - Aumento das forças de cisalhamento: fatores de transcrição

Muitos estudos têm sido realizados para determinar as vias que levam ao biotrauma; no entanto, pouco ainda se sabe sobre as medidas preventivas para a DMOS. Medidas como o uso de surfactante, antioxidantes, cetozonazol, lisofilina, óxido nítrico e posição prona para diminuir a reação inflamatória, não mostraram eficiência nem afetaram a mortalidade dos pacientes.

Atualmente, os estudos para reduzir os níveis dos mediadores inflamatórios e, consequen-

temente, da mortalidade, têm-se voltado para a imunoterapia. O uso do anticorpo anti-FNT- α em estudo randomizado, duplo-cego, em 1.879 pacientes com diagnóstico de choque séptico, realizado pelo grupo de estudo NORACEPT II, não reduziu a taxa de mortalidade em um período de 28 dias, quando comparado ao grupo controle. Porém, alguns autores detectaram melhora na oxigenação e na complacência pulmonar nos achados patológicos, além de redução da infiltração de leucócitos, com uso desse anticorpo em coelhos submetidos à ventilação mecânica^{4,9,11}.

Outra tentativa é a inibição da adesão de polimorfonucleares pelo uso de *leumedins* (NPC 15669), atuando diretamente no leucócito e diminuindo a reação inflamatória em resposta à ventilação mecânica.

A estimulação de receptores β adrenérgicos nas células pulmonares pelo uso de um agonista β , o isoproterenol, levou a uma diminuição da liberação de FNT- α , estimulada pela produção de endotoxinas, o que sugere que a ativação desses receptores poderia modular a resposta inflamatória pulmonar⁹. Todas essas medidas, porém, possuem ainda caráter experimental, uma vez que *leumedins* e o agonista β , assim como os inibidores de citocinas e de quimiocinas^{4,9} só foram usados em animais.

CONCLUSÃO

No momento, existem diversos estudos que tentam determinar como ocorre o biotrauma; no entanto, no que se refere ao tratamento, possuem ainda caráter experimental, mas todos visam impedir a ativação inflamatória que acaba tendo repercussões tanto locais quanto sistêmicas.

Atualmente, o que se tem como consenso para prevenir o biotrauma são as medidas propostas por *The Acute Respiratory Distress Network*¹⁹, que recomenda o uso de menores volumes correntes (<6ml/kg), maiores valores de pressão expiratória final e ação protetora da hiper carbria, que se mostrou eficiente para diminuir a produção de citocinas inflamatórias, levando à redução tanto na mortalidade quanto na falência de órgãos dos pacientes com SDRA^{16,17,22,23}.

REFERÊNCIAS:

1. Cooper SJ. Methods to prevent ventilator associated lung injury: a summary. *Intensive Crit Care Nurs.* 2004;20:358-65.
2. Begany T. Bio trauma: a newly recognized side effect of ventilation. *Pulmonary review, Borstel.* 2005;6(2):599-600 [acesso em 18 jun. 2005]. Disponível em: http://www.Pulmonaryreviews.com/jun01/pr_jun01_biotrauma.html
3. Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: from barotrauma to bio trauma. *Respiratory care.* 2005;50(5):646-59.
4. Santos CC, Slutsky AS. Cellular responses to mechanical stress invited review: mechanisms of ventilator-induced lung injury. A perspective. *J Appl Physiol.* 2000;89:1645-55.
5. CARNEY, D, De Rocco J; Neman G. Dynamic Alveolar Mechanics and Ventilator induced lung injury. *Crit Care Med.* 2005;33(3):122-128
6. Tremblay L, Velenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokins and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest.* 1997;99(5):944-52.
7. Bosma K, Fanelli V, Ranieri VM. Acute respiratory distress syndrome update on the latest developments in basic and clinical research. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2005;18:137-45.
8. Slutsky AS. Lung injury cause by mechanical ventilation. *Chest.* 1999;116:9S-15S.
9. Zhang H, Ranieri VM, Slutsky AS. Cellular effects of ventilator-induced lung injury. *Curr Opin Crit Care.* 2000;6:71-4.
10. Uhlig S. Mechanotransduction in the lung ventilator-induced lung injury and mechanotransduction: Stretching is too far? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002;282:L892-96.
11. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, Perrot M, Fisher S, Edwards V, et al. Injurious mechanical ventilation and end organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 2003;289(16):2104-12.
12. Hudson LD. Progress in understanding ventilator-induced lung injury. *JAMA.* 1999;282(1):77-8.
13. Ranieri VM, Guinla F, Suter PM, Slutsky AS. Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 2000;284(1):43-4.

14. Uhlig U, Fehrenbach H, Lachmann RA, Goldmann T, Lachmann B, Vollmer E, et al. Phosphoinositide 3-OH kinase inhibition prevents ventilation-induced lung cell activation. *Am J Resp Crit Care Med.* 2004;169:201-8.
15. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayse JM, Brienza A, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 1999;282(1).
16. Kuiper JW, Groeneveld ABJ, Slutsky AS, Plötz FB. Mechanical ventilation and acute renal failure. *Crit Care Med.* 2005;33(6):1408-14.
17. Ricard JD, Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury. *Curr Opin Crit Care.* 2002;8:12-20.
18. Naoum, PC. Avanços tecnológicos em hematologia laboratorial. *Rev Bras Hematol. Hemoter.* 2001;23(2):116-9.
19. 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):1301-8.
20. Lionetti V, Ricchia FA, Ranieri VM. Overview of ventilator-induced lung injury mechanisms. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11:82-6.
21. Parsons PE, Eisner MD, Thompson T, Matthay MA, Ancukiewics M, Bernard G, et al. Acute respiratory distress syndrome clinical trials network. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury.(National Heart, Lung and Blood Institute) *Crit Care Med, Estados Unidos da América.* 2005;33(1):1-6.
22. Marin TR. Cytokines and lung injury:searching for useful biomarkers. *Crit Care Med.* 2005;33(1):230-1.
23. Bone R. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome. What we do and no know about cytokine regulation. *Crit Care Med.* 1996;24(1):163-72.