

COMPLICAȚIILE PULMONARE ALE VENTILAȚIEI MECANICE - VENTILATORY INDUCED LUNG INJURY (VILI)

199

Ioana Grințescu¹, Liliana Mirea²

Introducere

Termenul VILI a fost folosit inițial pentru a descrie în studiile experimentale leziunile pulmonare induse prin ventilație mecanică (VM). Cum în practica clinică erau leziuni greu de identificat și cuantificat, a fost propus termenul ventilator - associated lung injury (VALI) pentru a defini contextul clinic de agravare al leziunilor pulmonare consecutiv VM. Deosebirea dintre cele două noțiuni VILI - VALI este până la un punct pur semantică, fenomenul descris fiind același. De aceea majoritatea autorilor folosesc adesea doar termenul de VILI, pentru a evita confuziile.

VILI reprezintă o patologie iatrogenă, indusă pe de o parte de VM "agresivă", pe de altă parte de activarea răspunsului inflamator inclusiv la nivel pulmonar, după modelul "dublei lovituri". Este astfel o dublă modificare: morfologică și funcțională. Modificările morfologice pot fi induse prin barotraumă, volutraumă si atelectraumă - partea mecanică a fenomenului, iar activarea unor linii celulare aberante, secundar activării inflamației a fost denumită generic biotraumă.

Marea majoritate a datelor au provenit inițial din studiile experimentale, cu propunerea termenului de VILI pentru a descrie interacțiunea complexă plămân - ventilator.

1 Clinica ATI, Spitalul Clinic de Urgență București, Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" București

2 Clinica ATI, Spitalul Clinic de Urgență București, Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" București

Adresă de corespondență: ioana.grintescu@rospen.ro

Există numeroase studii care au demonstrat beneficiul net al VM cu volume mici – VM "protectivă" în ceea ce privește reducerea riscului de VILI – mortalitate. Din perspectivă istorică de acum trebuie menționat studiul lui Amato din 1998, care a comparat VM "clasică" (volum tidal – VT – 12 ml/kgc) cu VM "protectivă" (VT– 6 ml/kgc) la pacienții cu ARDS, cu o reducere spectaculoasă a mortalității, de la 71% la 38%. (4) Sigur că studiile ulterioare nu au reprodus aceste cifre, însă VM "protectivă" este acum standardul de aur în cazul pacienților cu ARDS și nu numai, iar dezvoltarea VILI are influență dovedită asupra mortalității, morbidității și implicit asupra prognosticului. (5)

Definiii

Termenul de **barotraumă** a fost propus inițial pentru a denumi leziunile induse de VM cu presiuni mari, cu apariția de aer extrapulmonar, fiind cel mai adesea cazul de pneumotorax, dar și pneumomediastin, emfizem subcutanat, existând o legătură presupusă directă cu presiunea în căile aeriene și cu PEEP-ul. (6) Ulterior s-a demonstrat pe studii animale apariția de edem pulmonar consecutiv VM, chiar și în cazul plămânilor indemni. (7-9) Dreyfuss a definit termenul de **volutraumă** sau leziunea pulmonară prin volume mari, subliniind importanța forțelor de alungire determinate de volumul pulmonar la sfârșitul inspirului, mai degrabă decât presiunea de supradsistență în dezvoltarea VILI. (10,11) **Atelectrauma** se referă la deschiderea și închiderea ciclică a unităților funcționale distale, atunci când PEEP-ul este "insuficient", ceea ce duce la creerea unor forțe de forfecare ce contribuie la agresiunea mecanică a plămânului prin VM. Termenul de atelectraumă este sinonim cu cel de "leziune prin volum redus". Secundar leziunilor mecanice sunt activate o serie de semnale proinflamatorii, care autoîntrețin VILI, dar pot duce și la leziuni secundare, ale altor organe, așa zisa **biotraumă**, iar plămânul se transforma din agresat în agresor, fiind punctual comun al unor cercuri fiziopatologice vicioase, cu posibila evoluție spre sd. de disfuncție organică multiplă.

Leziunile pulmonare caracteristice VILI nu sunt întotdeauna macroscopice (pneumatocele, edem pulmonar etc.). Există leziuni microscopice diverse, descrise pe diverse modele animale: pierderea arhitecturii alveolare, edem interstițial, alveolar, peribrohoalveolar, formarea de membrane hialine, infiltrate cu eozinofile, neutrofile, hemoragii alveolare, pierderea celulelor alveolare de tip 1 și 2, alterarea surfactantului, proliferarea fibroblaștilor etc. Leziunile au o distribuție preferențială spre zonele așa zis dependente ale plămânului, adesea atelectaziate și cu presiuni vasculare crescute. (12)

Gattinoni a introdus conceptul de "baby lung", în urma studiilor CT seri-

ate, pe diverse nivele de PEEP, la pacienții cu ARDS, demonstrând inomogenitatea plămânului în acest context, unde zone atelectaziate, colabate și nerecrutabile coexistă cu zone cvasinormale. Dacă nu se reduce proporțional volumul curent, prin redistribuția acestuia în zonele deschise este posibilă supradistensia – volutrauma acestora. (13) Utilizarea unor volume prea mici duce însă la atelectazie, prin pierderea surfactantului, iar deschiderea unităților atelectaziate necesită forțe mult mai mari. Slutsky a fost primul care a legat forțele de forfecare create de închiderea-deschiderea ciclică a alveolelor de posibila dezvoltare a VILI, în contextual sd. de detresă respiratorie al nou-născutului. (14) Ulterior pe modele animale *in vivo* s-a demonstrat importanța menținerii alveolelor deschise. (15,16) PEEP-ul are efect direct de creștere a capacității reziduale funcționale, cu menținerea alveolelor deschise. Indirect PEEP-ul crește presiunea intratoracică, scade aria capilară pulmonară și implicit fluxul sanguin pulmonar, cu reducerea filtrării și creșterea cantității de apă extrapulmonară. (17)

Edemul pulmonar are mecanisme complexe de formare: leziuni capilare cu creșterea permeabilității membranei alveolo-capilare, alterarea surfactantului cu creșterea forțelor de tracțiune radială, creșterea presiunii transtoracice. Modificarea surfactantului duce la alterarea raportului ventilație-perfuzie, hiperinflație regională. În condiții de inomogenitate regională, alveolele adiacente zonelor atelectaziate vor fi supuse unor forțe de tracțiune sporite – fenomenul de interdependență alveolară.

Mecanotransducția – fenomenul de transformare al unor stimuli mecanici în stimuli biochimici – este posibilă prin activarea receptorilor de către forțele de forfecare și prin modificări – leziuni directe ale membranelor celulare. Fenomenul este complex, parțial clarificat. S-a demonstrat rolul factorului NF – κ B, cu activarea citokinelor proinflamatorii, semnalul inițial fiind dat de forțele de forfecare. (18)

Implicatii clinice

Reducerea volumului tidal

Conferința de consens din 1994 a impus limitarea presiunii la platou la pacienții cu ARDS la valori sub $35 \text{ cmH}_2\text{O}$. (19) Consecința: volumul tidal va varia semnificativ în funcție de PEEP, dar și de complianța pulmonară. Protocolul propus de ARDSnet trial, studiu ce a inclus peste 800 de pacienți, presupune calcularea volumului tidal în funcție de greutatea ideală, nu cea actuală, limitarea presiunii de platou, utilizarea într-o proporție bine definită a PEEP-ului și fracției inspiratorii de oxigen. (5) Studiile epidemiologice relevă însă tendința de utilizare unor nivele de PEEP mai mici și a unor fracții inspiratorii de oxigen mai mari decât cele propuse. (20)

Strategiile cu PEEP crescut

PEEP- ul stabilizează alveolele terminare și prevenirea închiderea- deschiderea periodică a acestora pe parcursul ciclului respirator. Utilizarea de nivele crescute de PEEP este benefică în special la cei cu ARDS extrapulmonar. Ideal PEEP trebuie setat puțin peste punctul de inflexiune inferioară de pe curba presiune- volum. Titrarea PEEP-ului în funcție de această curbă nu se poate traduce în practică de cele mai multe ori, din diverse motive: bucla presiune- volum este influențată de foarte mulți factori, printre care și poziția corpului, nu întotdeauna punctual de inflexiune inferioară este vizibil și oricum oferă un instantaneu, nu o imagine de ansamblu. Mult mai practică este setarea și titrarea PEEP-ului în funcție de îmbunătățirea oxigenării și a complianței, însă niciodată nu se merge spre valorile maxime ce corectează complianța, datorită riscului de alterare al raportului ventilație- perfuzie.

Manevrele de recrutare și „prone position”

Manevrele de recrutare reprezintă un proces dinamic de creștere tranzitorie, intenționată, a presiunii transpulmonare în scopul de a deschide alveolele instabile, cu tendința la colabare pe parcursul ciclului respirator. Recrutarea acestora determină creșterea volumului pulmonar la sfârșitul expirului, ameliorează schimburile gazoase și atenuază VILI. (21)

Prone position – poate fi considerată o manevră de recrutare. Există studii care susțin că utilizarea *prone position* atenuază VILI și există și explicații ale fenomenului: o distribuție mai omogenă a gradientului de presiune transpulmonară și implicit o distribuție mai omogenă a ventilației, asociată cu modificări concomitente ale perfuziei regionale. (22)

Se utilizează o serie de alte proceduri: aplicarea unei presiuni constante de 40 cmH₂O timp de 60 de secunde, creșterea progresivă a valorii PEEP-ului fără modificarea presiunii de inspir, utilizarea pauzelor end-expiratorii prelungite (două pauze de 7 sec /min), RAMP, “*variable ventilation*”, etc.

Hipercapnia permisivă

Hipercapnia permisivă se definește ca acidoză respiratorie progresivă în contextul ventilației mecanice protective. Este o strategie de ventilației mecanică, nu un mod de ventilație *per se*, în care se tolerează creșteri ale presiunii parțiale de CO₂, uneori peste 50 mmHg, și acidoză respiratorie consecutivă, “prețul” ce trebuie plătit pentru a se evita supradistensia pulmonară și volumele pulmonare excesive. (23-25; 4)

Acidoza hipercapnică are consecințe fiziopatologice diverse la nivel sistemic și pulmonar, dar se pare că aduce avantaje suplimentare la pacientul cu ARDS, independent de beneficiile ventilației mecanice protective.

Există o serie de studii experimentale care demonstrează efecte contradictorii ale acidozei hipercapnice asupra funcției respiratorii – în unele scenarii riscul de injurie pulmonară este applatizat, în altele accentuat. (26,27) S-a arătat că acidoza hipercapnică reduce riscul de injurie pulmonară acută secundară leziunilor de ischemie –reperfuzie sau leziunilor mediate de radicalii liberi de oxigen.(28,29) Acidoza hipercapnică este "cea mai protectivă" dintre formele de acidoză, în ceea ce privește riscul de injurie pulmonară acută, tamponarea acesteia atenuează efectele protective și poate induce vasodilatație pulmonară, cu alterarea raportului ventilație perfuzie. (30) Administrarea de bicarbonat de sodiu, în ideea tamponării acidozei hipercapnice, deși este menționată în anumite condiții în protocolul ARDSnet, este până la un punct illogică din punct de vedere fiziopatologic. (31) Bicarbonatul de sodiu corectează pH plasmatic, dar poate accentua acidoza intracelulară, deoarece CO_2 rezultat trece membrana celulară, dar soluția tampon nu. Dacă ventilația alveolară este limitată administrarea de bicarbonat de sodiu poate duce la creșterea PaCO_2 .

Contraindicațiile hipercapniei permissive sunt: presiunea intracraniană crescută sau riscul potențial de creștere al presiunii intracraniene, indiferent de cauză (traumă cerebrală, leziuni cu efect de masă, edem cerebral), accidentul cerebral vascular acut, ischemia miocardică severă, acută sau cronică, hipertensiunea pulmonară severă – insuficiența de ventricul drept, acidoza metabolică severă, incorectabilă, sarcina.

Concluzii

Conceptul inițial experimental de VILI capătă din ce în ce mai multă consistență și relevanța clinică, practic în ultimii ani schimbându-se radical scopurile ventilației mecanice. Nu mai este atât de importantă menținerea oxigenării și a eliminării de CO_2 în limite așa zis fiziologice, ci mai degrabă evitarea inducerii de leziuni pulmonare prin ventilație mecanică, leziuni uneori cu răsunet sistemic. ARDS- ul și VILI trebuie privite ca afecțiuni iatrogene, ce pot schimba dramatic prognosticul pacientului ventilat mecanic.

BIBLIOGRAFIE:

1. Webb HH, Tierney DF: Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974, 110:556-565.
2. Parker JC, Townsley MI, Rippe B, Taylor AE, Thigpen J: Increased microvascular permeability in dog lungs due to high airway pressures. *J Appl Physiol* 1984, 57:1809-1816
3. Dreyfuss D, Basset G, Soler P, Saumon G: Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis* 1985, 132:880-884
4. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB et al. Effect of a protective -ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998 Feb 5;338(6):347-54

5. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000; 342:1301-1308.
6. Pingleton SK: Complications of acute respiratory failure (State of the Art). *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1463-1493
7. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures: protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110:556-565.
8. Parker JC, Townsley M, Rippe B, et al. Increased microvascular permeability in dog lungs due to high peak airway pressures. *J Appl Physiol* 1984; 57:1809-1816.
9. Kolobow TM, Moretti P, Fumagalli R, et al. Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressure ventilation during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:312-315.
10. Dreyfuss D, Basset P, Saler P, Saumon G. Intermittent positive pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:880-884.
11. Dreyfuss D, Saumon G. Barotrauma is volutrauma but which volume is the one responsible? *Intensive Care Med* 1992;18:139-141.
12. Ravenscraft S, Shapiro R, Adams A, et al. Dependent damage in ventilator induced lung injury (abstract) *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(Suppl): A551.
13. Gattinoni I, Pesenti A, Avalli L, et al. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure; a computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:730-736.
14. Slutsky A. Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest* 1999;116(1S):9S-15S
15. Muscedere J, Mullen B, Gan K, et al. Tidal ventilation at low airway pressure can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1327-1334.
16. Argiras E, Blakely C, Dunnill M, et al. High PEEP decreases hyaline membrane formation in surfactant deficient lungs. *Br J Anaesth* 1987;59:1278-1285.
17. Hopwell P, Murray J. Effects of continuous positive pressure ventilation in experimental pulmonary edema. *J Appl Physiol* 1976;40:568-574.
18. Dos Santos C, Slutsky A. Mechanisms of ventilator induced lung injury: a perspective. *J Appl Physiol* 2000; 89:1645-1655
19. Bernard G, Artigas K, Brigham K et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definition of mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial co-ordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-824.
20. Bersten A, Edibam C, Hunt T, et al. Incidence and mortality of acute lung injury in three Australian States. (In Press).
21. Martynowicz MA, Walters BJ, Hubmayr RD: Mechanism of recruitment in oleic acid- injured lungs. *J Appl Physiol* 2000; 90: 1744-1753
22. Santana MC, Garcia CS, Xisto DG et al. Prone position prevents regional alveolar hyperinflation and mechanical stress and strain in mild experimental ALI. *Respir Physiol Neurobiol* 2009; 167: 181-188
23. Hickling KG, Walsh J, Henderson S, Jackson R. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: A prospective study. *Crit Care Med* 1994; 22: 1568-1578.
24. Amato M, Barbas C, Medeiros D, et al. Beneficial effects of the „open lung approach“ with low distending pressures in ARDS: A prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1835-1846.
25. Gentilello LM, Anardi D, Mock C, Arreola-Risa C, Maier RV. Permissive hypercapnia in trauma patients. *J Trauma* 1995; 39: 846-52; discussion 852-853.
26. O’Croinin DF, Hopkins NO, Moore MM, et al. Hypercapnic acidosis does not modulate the severity of bacterial pneumonia-induced lung injury. *Crit Care Med* 2005; 33: 2606-12
27. Lang JD, Figueroa M, Sanders KD, Aslan M, Liu Y, et al. Hypercapnia via reduced rate and tidal volume contributes to lipopolysaccharide-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:147-57.
28. Shibata K, Cregg N, Engelberts D, Takeuchi A, Fedorko L, Kavanagh BP. Hypercapnic acidosis may attenuate acute lung injury by inhibition of endogenous xanthine oxidase. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1578-1584
29. Laffey JG, Jankov RP, Engelberts D, et al. Hypercapnic Acidosis Attenuates Endotoxin-induced Acute Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(11):1383-90.
30. Laffey JG, Engelberts D, Kavanagh BP. Buffering Hypercapnic Acidosis Worsens Acute Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:141-146
31. The National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus Lower Positive End-Expiratory Pressures in Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2004; 351: 4