

Revisão

Prematuridade e lesão pulmonar induzida pela ventilação pulmonar mecânica

Prematurity and lung injury induced by mechanical ventilation

Mara Lisiane de Moraes dos Santos, Ft., D.Sc.*, Adriane Pires Batiston, Ft., D.Sc.*, Arthur de Almeida Medeiros, Ft., M.Sc.**, Leila Simone Foerster Merey, Ft, M.Sc.*, Elis Regina da Silva Ferreira, Ft.***, Durval Batista Palhares, D.Sc.****

.....
*Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, **Universidade de Cuiabá, ***Universidade Católica Dom Bosco, ****Médico neonatologista, pós-doutorado, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Resumo

Introdução: Há fortes evidências de que a exposição do pulmão do recém-nascido, principalmente do prematuro, à ventilação pulmonar mecânica e ao oxigênio podem prejudicar o processo de desenvolvimento pulmonar e não-pulmonar do prematuro. **Objetivo:** Revisar a literatura e apresentar os principais mecanismos de lesão pulmonar induzida pela ventilação pulmonar mecânica em recém-nascidos prematuros. **Metodologia:** Realizou-se uma pesquisa sistemática dos artigos incluídos na MedLine, Lilacs e SciElo dos últimos 13 anos, utilizando-se os descritores de assunto: “Prematuridade”, “Lesão Pulmonar Aguda”, “Ventilação Mecânica” e “Broncodisplasia Pulmonar”. **Resultados:** A ventilação mecânica e o oxigênio, embora fundamentais para a sobrevivência dos prematuros, produzem estímulos mecânicos e bioquímicos diversos que induzem à lesão pulmonar. Os principais mecanismos de lesão pulmonar induzida pela ventilação são: *volutrauma, alectrauma, rheotrauma e biotrauma*. **Conclusão:** Os mecanismos responsáveis pela lesão pulmonar induzida pelo ventilador devem ser bem entendidos para evitar ou atenuar os efeitos adversos da ventilação pulmonar mecânica e do oxigênio suplementar.

Palavras-chave: prematuridade, ventilação mecânica, lesão pulmonar aguda, broncodisplasia pulmonar.

Abstract

Introduction: There is strong evidence that exposure of the lung of the preterm infant to mechanical ventilation and oxygen can disrupt the process of developing pulmonary and non-pulmonary premature. **Objective:** To review the literature and present the main mechanisms of lung injury induced by mechanical ventilation in preterm infants. **Methods:** This systematic review included the literature on MedLine, Lilacs and SciElo database published in the last 13 years, using the subject descriptors: “Prematurity”, “Acute Lung Injury”, “Mechanical Ventilation” and “Bronchopulmonary Dysplasia”. **Results:** Mechanical ventilation and oxygen produce various biochemical and mechanical stimuli that induce lung injury. The main mechanisms of ventilator-induced lung injury are: *barotrauma, alectrauma, rheotrauma and biotrauma*. **Conclusion:** The mechanisms responsible for ventilator-induced lung injury should be well understood to avoid or minimize the adverse effects of mechanical ventilation and supplemental oxygen.

Key-words: prematurity, mechanical ventilation, acute lung injury, bronchopulmonary dysplasia.

Recebido 15 de julho de 2013; aceito 15 de agosto de 2013

Endereço para correspondência: Mara Lisiane de Moraes dos Santos, Curso de Fisioterapia, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Cidade Universitária, Bairro Universitário. 79070-900 Campo Grande MS, E-mail: maralisi@globo.com

Introdução

A despeito dos importantes avanços assistenciais nos cuidados intensivos neonatais, um expressivo percentual de recém-nascidos, especialmente os prematuros, ainda necessitam do suporte ventilatório por meio da ventilação pulmonar mecânica (VPM) e oxigênio suplementar [1]. Entretanto, a utilização da VPM está frequentemente associada a complicações como a Lesão Pulmonar Induzida pelo Ventilador (LPIV) e a Displasia Broncopulmonar (DBP).

Desde o primeiro relato da DBP suas características mudaram, e possivelmente essa doença não possa ser totalmente evitável no prematuro extremo. Entre todos os fatores que contribuem para o desenvolvimento da DBP, a LPIV está entre os principais componentes que favorecem a ocorrência da doença [2], bem para perdas significativas de função pulmonar, as quais também podem ocorrer em prematuros submetidos à VPM e sem diagnóstico de DBP. O reconhecimento dos fatores de risco e a adoção de estratégias ventilatórias adequadas têm grande influência no desenvolvimento e/ou evolução da lesão pulmonar [3], e podem ajudar a minimizá-la [4-8], uma vez que a LPIV continua a ocorrer, e em proporções inaceitáveis [9].

Uma grande dificuldade está na identificação, em curto prazo, da ação dos diversos mecanismos de injúria, pois a lesão ocorre inicialmente em nível molecular e microscópico, sem sinais clínicos evidentes.

Assim, é fundamental que os profissionais da saúde se apropriem das particularidades que tornam o pulmão do prematuro extremamente vulnerável ao desenvolvimento da LPIV, assim como dos diferentes mecanismos de lesão decorrentes da VPM e oxigênio suplementar nas distintas fases do desenvolvimento pulmonar do recém-nascido prematuro, para que medidas preventivas e protetoras possam ser implementadas durante a atenção à saúde dessa população.

O objetivo desse artigo é apresentar os principais mecanismos de LPIV em recém-nascidos prematuros, contribuindo, desta forma, para a adoção de estratégias protetoras de ventilação pulmonar mecânica para a prevenção da DBP.

Vulnerabilidade dos pulmões prematuros e a LPIV

A maturação estrutural e bioquímica do pulmão fetal - como a formação e maturação alveolar, a diferenciação capilar, o aumento do número e tamanho de células endoteliais alveolares e, conseqüentemente, o aumento da área de troca gasosa - estão em processamento até o final da gestação, e continuam a acontecer após o nascimento [10].

As mudanças na estrutura pulmonar e na formação dos alvéolos no início da vida têm importantes implicações para o entendimento do impacto das lesões na fisiologia e função pulmonar. Com esses conhecimentos, fica simples entender porque as agressões em um pulmão de uma criança de 2 a

4 anos proporcionarão menores impactos a longo-prazo, quando comparadas aos impactos de agressões pulmonares similares, ocorridas em um recém-nascido prematuro [11].

Prematuros extremos nascem durante o final do estágio canalicular do desenvolvimento pulmonar fetal (24-26 semanas). Durante esse estágio ocorre o desenvolvimento das vias aéreas distais e dos primeiros ácinos (bronquíolos respiratórios, ductos alveolares e alvéolos rudimentares). Nesse estágio há pequena diferenciação das células epiteliais das vias aéreas, tanto do tipo I (superfície através da qual ocorre a troca gasosa), quanto as do tipo II (células produtoras do surfactante); e a vascularização do denso mesenquima está apenas iniciando, uma vez que as artérias pré-acinares acompanham a formação das vias aéreas, e as intra-acinares acompanham a formação dos alvéolos [8,10,11].

Os neonatos muito prematuros nascem no início do estágio sacular do desenvolvimento (26-32 semanas). Nesse estágio há maior diferenciação das vias aéreas periféricas e estruturas acinares, as células epiteliais do tipo I estão mais formadas, e as do tipo II estão imaturas. A vasculogênese ainda está incompleta, porém, mais desenvolvida, e a barreira ar-sangue (superfície alvéolo-capilar) está começando a se formar, com conseqüente aumento da superfície de troca gasosa [8,10,11].

Nenhum desses estágios de desenvolvimento é compatível com a respiração independente, e as crianças cujos nascimentos ocorrem durante essas idades gestacionais necessitam de algum tipo de suporte ventilatório e de oxigênio suplementar. A exposição precoce do pulmão prematuro ao ambiente extra-uterino, à VPM e ao oxigênio pode alterar o processo de desenvolvimento pulmonar [8].

Isso acontece porque a VPM e o oxigênio, embora fundamentais para a sobrevivência dessas crianças, produzem estímulos mecânicos e bioquímicos diversos, podendo repercutir em lesões, cujas conseqüências são, conforme citado acima, o desenvolvimento anormal do pulmão prematuro [11,12].

A microscopia eletrônica evidencia, em modelos experimentais e humanos com LPIV, rompimento das células epiteliais do tipo I, alterações difusas endoteliais e epiteliais na barreira alvéolo-capilar, e ocasionalmente, rompimento, inundação e dano alveolar difuso [13]. As repercussões de tais alterações são: insuficiente alveolização; redução da superfície de troca gasosa; aumento da distância entre os alvéolos e capilares adjacentes, prejudicando a difusão de oxigênio; aumento da permeabilidade capilar, ocasionando depósito de fibrina no espaço aéreo e impedindo a difusão dos gases; e, em alguns casos, muscularização excessiva das arteríolas, resultando em hipertensão pulmonar e redução do fluxo sanguíneo. Além disso, os recém-nascidos prematuros têm aumento da complacência da caixa torácica, proporcionando complicações adicionais na mecânica respiratória [14]. A ocorrência e severidade dessas alterações são desigualmente distribuídas nos pulmões [13].

A LPIV também tem sido denominada como "trauma" [15]. Durante muitos anos foi sinônimo de barotrauma, uma

vez que se observavam, macroscopicamente, os escapes de ar para fora das vias aéreas, mais frequentemente o pneumotórax e o enfisema intersticial. Somente recentemente outros mecanismos desencadeadores de alterações fisiológicas e morfológicas durante a VPM têm sido descritos [8,13], como o volutrauma, atelectrauma, *rheotrauma* e biotrauma [15].

As forças mecânicas aplicadas durante a VPM podem danificar o pulmão em duas maneiras: pelo rompimento físico de tecidos e células, com aumento da permeabilidade endotelial e epitelial, e também pela ativação de respostas citotóxicas ou pró-inflamatórias [16]. O rompimento físico é mais facilmente identificado, uma vez que as manifestações clínicas são prontamente detectadas, como os escapes de ar. As alterações mais sutis são evidenciadas por meio da microscopia eletrônica, e as consequências constatadas clinicamente [13,16].

Tais alterações e suas repercussões são determinadas por diferentes mecanismos de lesão, os quais são descritos individualmente, porém, atuam sinergicamente [13].

Barotrauma

O Barotrauma é definido como a lesão devido a altos picos de pressão inspiratória. O desenvolvimento de um gradiente de pressão entre os alvéolos e a bainha broncovascular adjacente pode permitir que o gás extravase para o interstício, tecido subcutâneo, espaços pleural, pericárdico e peritoneal [16].

Até pouco tempo se acreditava que a pressão excessiva em vias aéreas provocava o Barotrauma, entretanto, hoje há evidências contundentes de que para ocorrer o “Barotrauma” é necessário que a pressão transpulmonar (pressão alveolar menos a pressão pleural) eleve-se, com consequente mobilização de altos volumes e hiperdistensão alveolar [3].

Assim, a pressão absoluta nas vias aéreas, por si só, não acarreta lesão. Tal afirmação já foi documentada por Bouhuys, em 1969, ao estudar a fisiologia respiratória de músicos trompetistas. As pressões em vias aéreas dos músicos, ao tocarem o instrumento, atingem aproximadamente 150 cmH₂O, centenas de vezes ao dia, sem evidências de lesão pulmonar [3]. Slutsky [17] explicou que a contração abdominal durante a execução do instrumento eleva a pressão pleural, impedindo que a pressão transpulmonar se eleve e, consequentemente, evita o barotrauma.

Sendo assim, constata-se que é a distensão em vias aéreas causada pelo aumento excessivo das pressões transpulmonares a responsável pelo desencadeamento da LPIV. É nesse contexto que o mecanismo de lesão *volutrauma* foi descrito [17].

Volutrauma

O volutrauma é a lesão decorrente da hiperdistensão alveolar devido ao volume corrente exagerado. Animais submetidos a elevados picos de pressão inspiratória e elevados volumes corrente evidenciam lesão pulmonar, fato não observado em

animais ventilados com elevados picos de pressão inspiratória, mas com a distensão pulmonar limitada pela restrição do movimento inspiratório tóraco-abdominal [3].

No volutrauma pode ocorrer tanto o rompimento físico das células, clinicamente identificado pelos escapes de ar e aumento da permeabilidade alveolocapilar, quanto alterações mais sutis [16]. Em nível molecular e microscópico, implica em danos em células alveolares epiteliais, proliferação de proteínas para os alvéolos, alteração do fluxo linfático, formação de membrana hialina, e proliferação de células inflamatórias, além de reduzir a complacência pulmonar e alterar a estrutura e função do surfactante [2,7].

Na VPM com elevados volumes observa-se expressão de genes que estimulam a proliferação de células inflamatórias [17]. Há evidências de que, após o nascimento, somente poucas respirações com elevados volumes podem reduzir a complacência pulmonar e diminuir a resposta ao surfactante exógeno em cordeiros com deficiência de surfactante [18].

Esses dados sugerem que as alterações em nível molecular e microscópico decorrentes da agressão pela ventilação mecânica podem afetar a estrutura e a função pulmonar, e bastam poucos movimentos respiratórios para que a lesão ocorra [6,7]. Esse mecanismo de lesão tem sido considerado uma importante causa da LPIV, pois está fortemente associado à lesão bioquímica e liberação de mediadores inflamatórios durante a VPM [2,17].

No caso específico dos prematuros, inúmeros fatores aumentam a suscetibilidade do pulmão ao volutrauma, como a disfunção do surfactante, alta complacência da caixa torácica, sistema antioxidante imaturo e ineficiente, nutrição inadequada, entre outros. Paralelamente, essa população apresenta condições limitadas de recuperação da lesão. Outro aspecto a ser ressaltado é o pequeno volume pulmonar dos prematuros, que é ainda mais reduzido na vigência da Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR), com as atelectasias e edema[2]. Por se tratar de uma doença que compromete os pulmões de maneira heterogênea, em muitos casos apenas um terço do pulmão está recrutado, e uma ventilação com volume corrente de 10ml/kg é equivalente a 20 ou 30ml/kg, o que certamente repercutirá na hiperdistensão alveolar das áreas preservadas e, consequentemente, na LPIV [2,13].

Atelectrauma

Assim como o excessivo volume corrente é deflagrador da LPIV, a abertura e fechamento alveolar cíclicos, ou recrutamento e colapso de vias aéreas distais, ductos e unidades alveolares a cada ciclo respiratório, também é considerado um potencial mecanismo de desenvolvimento da LPIV, denominado atelectrauma [2,9,11,13,17]. Mediante movimento cíclico de colapso e reabertura de unidades alveolares pode haver no local um estresse de cisalhamento aumentado, afetando a membrana alveolar e levando a ruptura epitelial. Grandes forças são necessárias para reexpandir uma via aérea

colapsada, e o estresse do atrito tecidual, gerado por forças mecânicas de estiramento e colapso pode repercutir em dano cumulativo, especialmente se tal fato ocorrer repetidamente a cada ciclo respiratório [16].

Desse modo, tanto a VPM com parâmetros que levem à hiperdistensão alveolar por excessivo volume corrente, quanto com PEEP (pressão positiva expiratória final) insuficiente para manter os alvéolos abertos ao final da expiração são mecanismos deflagradores da LPIV. Estudos experimentais mostraram que a magnitude do volume corrente - o volutrauma - está mais intimamente associada à LPIV do que a PEEP [3]. Porém, em pulmões imaturos o atelectrauma ainda é pouco estudado [7].

Sendo assim, a VPM deve ser empregada de modo a evitar tanto a hiperdistensão, quanto o colapso/reabertura cíclicos das vias aéreas distais [2,7,9,13].

Rheotrauma

O Rheotrauma é uma complicação da VPM que se refere às lesões causadas pelo inapropriado fluxo aéreo [2,9,15]. Embora relatado com menos frequência na literatura, é de extrema importância, especialmente em se tratando da VPM em neonatologia e pediatria. O fluxo aéreo, se insuficiente, pode levar à “fome de ar”, aumento de trabalho respiratório e hipoxemia. Entretanto, se excessivo, leva à turbulência, com PEEP inadvertida, hiperinsuflação pulmonar e inadequada troca gasosa [9]. O fluxo inspiratório elevado proporciona transmissão de energia cinética para as estruturas subjacentes, distorcendo o parênquima, deformando a superfície endotelial e levando à LPIV [19].

Biotrauma

A teoria do biotrauma propõe que forças biofísicas alteram a fisiologia normal das células pulmonares, levando ao aumento local dos níveis de mediadores inflamatórios [9,16]. O processo inflamatório é desencadeado pela liberação de mediadores pró-inflamatórios, em nível local e sistêmico, mediante a aplicação de forças mecânicas nos pulmões pela ventilação mecânica, sem a ocorrência de lesão celular estrutural prévia aparente [16,20].

A liberação de tais mediadores está associada à conversão de um estímulo mecânico em alterações bioquímicas e moleculares em nível celular e tecidual. A VPM produz um estímulo mecânico, o qual ocorre pela hiperdistensão e colapso cíclicos alveolar e endotelial, gerando forças de tensão, deformação, estiramento e fricção. Essas forças são convertidas em alterações bioquímicas e moleculares em nível celular e tecidual. A conversão é denominada Mecanotransdução, e pode ocorrer por meio de três mecanismos: canais sensíveis ao estiramento, mudanças na integridade da membrana plasmática e uma troca direta da conformação entre as moléculas associadas à membrana.

Os mecanismos exatos de como os sinais bioquímicos se iniciam mediante os estímulos mecânicos permanecem desconhecidos [16,20].

Os mecanismos de lesão podem acontecer isoladamente, porém, o volutrauma, o atelectrauma e o *rheotrauma* podem levar ao biotrauma, que atualmente tem sido apontado como o mais importante mecanismo de desenvolvimento da LPIV [13].

Toxicidade do oxigênio

A toxicidade do oxigênio e o estresse oxidativo são outros importantes fatores no mecanismo de lesão pulmonar e evolução para a DBP [8,21]. O recém-nascido prematuro é muito susceptível ao estresse oxidativo por mais de uma razão. Primeiro, eles são frequentemente expostos a elevadas frações inspiradas de oxigênio devido à imaturidade pulmonar e deficiência de surfactante. Segundo, processo inflamatório é comum no pulmão prematuro, e o estresse oxidativo está aumentado pela ativação dos neutrófilos respiratórios na vigência da inflamação. Terceiro, no prematuro o sistema antioxidante está imaturo e é ineficiente, com habilidade reduzida para ativação das enzimas antioxidantes durante o período da toxicidade do oxigênio [21]. Em relação ao último aspecto abordado, os prematuros extremos são ainda mais vulneráveis, já que o sistema antioxidante desenvolve-se durante o último trimestre da gestação [13].

A toxicidade do oxigênio ocorre pela produção de radicais tóxicos, como superóxido, peróxido de hidrogênio e radicais livres de oxigênio [21,22]. Trata-se de moléculas altamente reativas que, em contato com tecidos vivos, podem causar danos oxidativos em muitos deles, alterando a estrutura e função de proteínas, lipídeos e DNA [21]. Tais radicais são dismutados pelos sistemas antioxidantes, que aumentam progressivamente desde a gestação. Conforme já apontado anteriormente, em prematuros há um desequilíbrio entre a produção de oxirradicais e os sistemas antioxidantes, estando este último em desvantagem. A consequência dessa inefetividade dos sistemas antioxidantes é a alteração da estrutura molecular do tecido pulmonar e recrutamento de polimorfonucleares pulmonares, desencadeando um processo inflamatório. As citocinas decorrentes do processo inflamatório desencadeado favorecem a formação de radicais livres e acentuam o estresse oxidativo [8,23,24].

Os pulmões estão muito expostos à toxicidade do oxigênio devido a sua interface com a atmosfera [21]. Sendo assim, a exposição a elevadas concentrações de oxigênio, e consequente produção de radicais tóxicos, podem saturar o sistema antioxidante, inibir a síntese de proteínas e de DNA, diminuir a síntese de surfactante, induzir ao processo inflamatório e à lesão alveolar difusa [25], assim como interromper a septação alveolar de pulmões que estão na fase sacular de desenvolvimento e diminuir o crescimento pulmonar, conforme tem sido demonstrado em modelos animais [21].

Atualmente, o processo inflamatório deflagrado por todos esses mecanismos de trauma é considerado o principal fator responsável pela LPIV e pelo desenvolvimento da DBP [7,13,21]. Os estímulos mecânicos e a toxicidade do oxigênio induzem à liberação de mediadores inflamatórios para o interstício pulmonar e vias aéreas. Esta reação inflamatória é caracterizada por acúmulo de neutrófilos e macrófagos, aumento das citocinas e outros mediadores, pela lesão oxidativa e pelo aumento da permeabilidade alveolocapilar. Esse processo repercute diretamente nas estruturas pulmonares, afetando a integridade celular [23,26,27].

Mesmo a mínima exposição ao oxigênio e à ventilação mecânica pode ser suficiente para contribuir para lesão pulmonar [6], que pode se iniciar ainda na sala de parto [28].

Segundo Monte *et al.* [22], a resolução do processo inflamatório desencadeado pela ventilação mecânica pode seguir dois caminhos: reparação das estruturas pulmonares com restauração da função pulmonar normal, ou fibrose, com prejuízos na função respiratória. Vários fatores interferem na tendência de seguir um ou outro caminho, como a nutrição, fatores genéticos, processo inflamatório, sistema antioxidante, entre outros. Sweet; Halliday e Warner [21] e Schibler [11], entretanto, destacaram que no processo de reparação e remodelamento observados nos prematuros extremos, a fibrose não é tão evidente, mas observa-se um pulmão atípico, com interrupção do desenvolvimento alveolar, deposição anormal de elastina e desenvolvimento anormal vascular: a “nova” Displasia Broncopulmonar. Há indicações, portanto, de que a LPIV interfere no desenvolvimento anatômico pulmonar normal, impedindo o crescimento e desenvolvimento pulmonar.

Conclusão

Atualmente, o processo inflamatório deflagrado por todos esses mecanismos de trauma é considerado o principal fator responsável pela LPIV, e pelo desenvolvimento de relevantes afecções da atualidade, como DBP no prematuro.

A exposição do pulmão do recém-nascido à VPM e ao oxigênio podem alterar o processo de desenvolvimento pulmonar. Isso acontece porque a ventilação mecânica e o oxigênio, embora fundamentais para a sobrevivência dessas crianças, produzem estímulos mecânicos e bioquímicos diversos, já discutidos anteriormente, podendo repercutir em lesões, cujas consequências são o desenvolvimento anormal do pulmão.

Em síntese, os pulmões de crianças, especialmente das nascidas prematuramente, são extremamente vulneráveis, e qualquer lesão aguda na fase inicial da vida repercutirá negativamente no desenvolvimento pulmonar. O processo da doença primária impõe a necessidade de suporte respiratório e de oxigênio suplementar, infligindo lesões adicionais ao pulmão imaturo. As consequências da VPM serão mais importantes quanto mais imaturas forem as crianças que dela necessitam. A magnitude dos parâmetros e o tempo de

exposição também são determinantes para a intensidade da agressão e, conseqüentemente, da LPIV.

É difícil determinar quais complicações são inerentes às intervenções em um pulmão extremamente vulnerável, sem confundir-las com iatrogenia ou erros de julgamento nas escolhas das práticas pelos profissionais. Há algum tempo fortes evidências demonstram que as complicações da VPM podem prejudicar a evolução do quadro pulmonar e não-pulmonar de neonatos e lactentes. Os mecanismos mais recentemente identificados e apontados neste artigo são frutos de investigações científicas relativamente recentes, porém, contundentes. Considerando a complexidade do tema, é extremamente importante que os profissionais da saúde se apropriem dos conhecimentos referentes à VPM, aos mecanismos de LPIV, aos conhecimentos das especificidades morfofisiológicas e funcionais dos recém-nascidos e lactentes e das estratégias terapêuticas para evitar e/ou minimizar os efeitos deletérios da VM.

Finalmente, vale ressaltar que é improvável que intervenções específicas e individuais tenham impacto positivo no desfecho clínico de tais crianças, sendo necessário o cuidado atento e integral de toda a equipe, com a adoção de práticas que, enquanto tratam, protejam o recém-nascido em toda a sua complexidade. Espera-se que esta discussão estimule maior reflexão por parte dos profissionais de saúde quanto à importância da mínima exposição dos pulmões prematuros à VPM, com a implementação de protocolos de estratégias protetoras visando evitar ou minimizar os danos causados pela ventilação mecânica. Em neonatologia, a ventilação “gentil”, com parâmetros reduzidos e baixas concentrações de oxigênio, é atualmente preconizada [8,12,25,28-30], objetivando promover o suporte ventilatório, minimizar e/ou prevenir a LPIV e, conseqüentemente, um melhor desenvolvimento pulmonar no neonato prematuro [8,9,31,32].

Referências

1. Sinha SK, Donn SM. Newer forms of conventional ventilation for preterm newborns. *Acta Paediatr* 2008;97(10):1338-43.
2. Clark RH, Gerstmann DR, Jobe AH, Moffitt ST, Slutsky AS, Yoder BA. Lung injury in neonates: Causes, strategies for prevention, and long-term consequences. *J Pediatr* 2001;139(4):478-86.
3. Rotta AT, Steinhorn D M. Ventilação mecânica convencional em pediatria. *J Pediatr* 2007;83(2):S100-108
4. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
5. Greenough A, Premkumar M, Patel D. Ventilatory strategies for the extremely premature infant. *Paediatric Anesthesia* 2008;18:371-7.
6. Kinsella J, Greenough A, Abman S. Bronchopulmonary dysplasia. *The Lancet* 2006;367:1421-31.
7. Miller JD, Carlo WA. Pulmonary complications of mechanical ventilation in neonates. *Clin Perinatol* 2008;35:273-281.
8. Zoban P, Cerný M. Immature lung and acute lung injury. *Physiol Res* 2003;52:507-16.

9. Donn SM, Sinha SK. Minimising ventilator induced lung injury in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2006; 91:226-30.
10. Moss TJM. Respiratory Consequences of Preterm Birth. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006;33:280-4.
11. Schibler A. Physiological consequences of early-life insult. *Paediatr Respir Rev* 2006;7(2):103-9.
12. Ambalavanan N, Carlo WA. Lung-protective ventilation strategies in neonatology. *Semin Perinatol* 2006;30(4):192-9.
13. Attar MA, Donn SM. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants. *Semin Neonatol* 2002;7:353-60.
14. Donn SM, Sinha SK. Can mechanical ventilation strategies reduce chronic lung disease? *Semin Neonatol* 2003;8(6):441-8.
15. Christou H, Brodsky D. Lung Injury and Bronchopulmonary Dysplasia in Newborn Infants. *J Intensive Care Med* 2005;20(2):76-87.
16. Santos CC, Slutsky AS. The contribution of biophysical lung injury to the development of biotrauma. *Annu Rev Physiol* 2006;68:585-618.
17. Slutsky A. Ventilator-induced lung injury: from barotrauma to biotrauma. *Respir Care* 2005; 50(5):646-59.
18. Ingimarsson J, Björklund LJ, Curstedt T, Gudmundsson S, Larsson A, Robertson B, et al. Incomplete protection by prophylactic surfactant against the adverse effects of large lung inflations at birth in immature lambs. *Intensive Care Med* 2004;30(7):1446-53.
19. Garcia CSB, Abreu S, Lassance R, et al. Mechanical stress caused by high inspiratory airflow in normal lungs. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:378.
20. Ventrice EA, Marti-Sistac O, Gonzalvo R, Villagr a A, López-Aguilar J, Blanch L. Mecanismos biof sicos, celulares y modulaci n de la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecânica. *Med Intensiva* 2007;31(2):73-82
21. Sweet DG, Halliday HL, Warner JA. Airway remodelling in chronic lung disease of prematurity. *Paediatr Respir Rev* 2002; 3:140-6.
22. Monte LFV, Silva Filho LVF, Miyoshi MH, Rozov T. Displasia Broncopulmonar. *J Pediatr* 2005; 81:99-110.
23. Nascimento SD. Displasia Broncopulmonar. In: Kopelman BI, Santos AMN, Goulart AL, Almeida MFB, Miyoshi MH, Guinsburg R. Diagnóstico e tratamento em neonatologia. São Paulo: Editora Atheneu; 2004. p.115-26.
24. Saugstad OD. Bronchopulmonary dysplasia-oxidative stress and antioxidants. *Semin Neonatol* 2003;8(1):39-49.
25. Suguihara C, Lessa AC. Preven o da lesão pulmonar no prematuro extremo. *J Pediatr* 2005; 81(1):S69-S78.
26. Lukkarinen HP, Laine J, Kaapa PO. Lung Epithelial Cells Undergo Apoptosis in Neonatal Respiratory Distress Syndrome. *Pediatric Research* 2003; 53(2):254-9.
27. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003;8:29-38.
28. Eichenwald EC, Stark AR. Management and Outcomes of Very Low Birth Weight. *N Engl J Med* 2008; 358:1700-11.
29. Viana MEG, Sargentelli GA, Arruda ALM, Wiryawan B, Rotta AT. O impacto de estratégias de ventila o mecânica que minimizam o atelectrauma em um modelo experimental de lesão pulmonar aguda. *J Pediatr* 2004; 80(3):189-96.
30. Birenbaum HJ, Dentry A, Cirelli J, Helou S, Pane MA, Starr K, et al. Reduction in the Incidence of Chronic Lung Disease in Very Low Birth Weight Infants: Results of a Quality Improvement Process in a Tertiary Level Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatrics* 2009;123(1):44-50.
31. Payne NR, LaCorte M, Karna P, Chen S, Finkelstein M, Goldsmith JP, et al. Reduction of Bronchopulmonary Dysplasia After Participation in the Breathsavers Group of the Vermont Oxford Network Neonatal Intensive Care Quality Improvement Collaborative. *Pediatrics* 2006; 118:S73-S77.
32. Burch K, Rhine W, Baker R, Litman F, Kaempff JW, Schwarz E, et al. Implementing Potentially Better Practices to Reduce Lung Injury in Neonates. *Pediatrics* 2003;111(4):e432-e436