

UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Covilhã, Julho de 2008

Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda

- Tese de Mestrado -



Ana Raquel Gomes Figueiredo

Orientador

Doutor João Manuel Ferreira Gabriel

Índice

Glossário.....	6
Introdução.....	7
Objectivos	8
Metodologia	9
Desenvolvimento.....	10
Perspectiva histórica e definições	10
Epidemiologia	14
Incidência.....	14
Morbilidade e mortalidade.....	16
Etiologia e factores de risco.....	19
Patogênese e Historia Natural.....	21
Consequências fisiopatológicas das alterações da SDRA	26
Quadro clínico	27
Diagnóstico.....	28
Alterações laboratoriais	28
Alterações na radiografia do tórax.....	29
Alterações na Tomografia Axial Computadorizada (TAC) do Tórax.....	30
Péptido natriurético cerebral (PNC).....	30
Ecocardiografia.....	31
Cateterização da Artéria pulmonar (CAP).....	31
Broncoscopia com lavado bronco-alveolar (LBA).....	32
Biopsia pulmonar.....	33
Diagnóstico diferencial	33
Tratamento	35
Controlo do factor causal.....	36
Exposição controlada ao Oxigénio	36
Ventilação mecânica	38
Modos de ventilação	46

Ventilação por Pressão-controlada versus ventilação com Volume-controlado.....	46
Ventilação com relação inspiração-expiração invertida (VRI).....	47
Outras estratégias ventilatórias actuais	48
Ventilação com terapia de posição.....	48
Ventilação de alta-frequência (VAF).....	51
Ventilação não invasiva	53
Ventilação líquida parcial	54
Terapêutica de suporte.....	55
Administração de fluidos	55
Sedação	58
Curarização	58
Monitorização hemodinâmica.....	59
Suporte nutricional.....	59
Controlo da glicemia.....	60
Prevenção e diagnóstico precoce de infecções intercorrentes.....	60
Profilaxia da Trombose venosa profunda (TVP)	61
Profilaxia da hemorragia digestiva.....	61
Novas terapêuticas	62
Oxigenação por membrana extracorpórea e remoção extracorpórea de CO2	62
Terapêutica medicamentosa.....	63
Beta-agonistas	63
Surfactante.....	63
Vasodiladores inalados.....	65
Óxido Nítrico	65
Prostaciclina.....	66
Terapêuticas anti-inflamatórias	67
Corticosteróides.....	67
Prostaglandina E1 (PGE1)	68
Outros agentes moduladores de inflamação	69
Antioxidantes	70
<i>Estudo Estatístico de Doentes com SDRa num Hospital português</i>	71
<i>Conclusão.....</i>	83
<i>Bibliografia</i>	86

Índice de Quadros

Quadro I. Componentes do Índice de Agressão Pulmonar (IAP)	12
Quadro II. Critérios diagnósticos de LPA e da SDRA	13
Quadro III. Comparação do estudo KCLIP com outros estudos na incidência de LPA	15
Quadro IV. Distúrbios clínicos associados ao SDRA	19
Quadro V. Resumo das alterações histopatológicas na SDRA	24
Quadro VI. Contagem celular diferencial típica no LBA em condições associadas com insuficiência respiratória aguda e infiltrados pulmonares difusos	32
Quadro VII. Comparação dos diferentes estudos randomizados e controlados que utilizaram estratégias protectoras em pacientes com SDRA	41
Quadro VIII. Protocolo de elevação progressiva da PEEP conforme a FiO ₂ necessária	44
Quadro IX. Protocolo de ventilação pulmonar protectora do estudo da ARDSNet	47

Índice de Figuras

Figura 1. Incidência por idade e factor de risco e mortalidade especificada por idade da LPA	16
Figura 2. Alvéolo não patológico (lado esquerdo) e alvéolo lesado (lado direito) na LPA e SDRA	23
Figura 3. Histologia de um alvéolo numa fase proliferativa da SDRA	23
Figura 4. Representação esquemática do curso da SDRA	24
Figura 5. Mecanismos de resolução na LPA e SDRA.....	26
Figura 6. SDRA com pneumotorax bilateral por barotrauma	28
Figura 7. RX da fase exsudativa e da fase fibrótica de SDRA.....	29
Figura 8. TC da fase exsudativa e da fase fibrótica de SDRA.....	30
Figura 9. Curva da relação entre pressão e volume do sistema respiratório em doentes com SDRA.....	40
Figura 10. Comparação da ventilação convencional com a ventilação protectora	41
Figura 11. Efeito do shunt alvéolo-capilar e da PEEP nas trocas gasosas pulmonares	43
Figura 12. Efeito do PEEP nos doentes com SDRA.....	45
Figura 13. Decúbito ventral num doente com SDRA monitorizado numa UCI	49
Figura 14. Efeito nas densidades pulmonares em decúbito dorsal	50
Figura 15. Modos de ventilação de alta-frequência	52
Figura 16. Relação entre as forças oncótica e hidostática e a formação do edema	55
Figura 17. Relação da Pressão capilar e a formação do edema	56
Figura 18. Efeito dos vasodilatadores inalados	65
Figura 19. Efeito dos vasodilatadores inalados.....	67

Glossário

AECC – American-European Consensus Conference
ARDS – Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda
BOOP – Bronquiolite obliterante com pneumonia em organização
CAP – Cateter arterial pulmonar
CPAP – Pressão Positiva Contínua das Vias Aéreas
CVC – Cateter venoso central
ECMO – Oxigenação por membrana extracorpórea
EP – Embolia pulmonar
FiO₂ – Fração inspirada de oxigénio
GDH – Grupo Diagnóstico Homogéneo
IAP – Índice de Agressão Pulmonar
ICC – Insuficiência cardíaca congestiva
IV – Intravenoso
LBA – Lavado broncoalveolar
LPA – Lesão pulmonar Aguda
NIH – Nacional Institutes of Health
PCWP – Pulmonary capillary wedge pressure; pressão de enchimento capilar
PEEP – Pressão expiratória final positiva
PGE1 – Prostaglandina E1
PMN – Polimorfonucleares
PNC – Péptido Natriurético Cerebral
TVP – Trombose venosa profunda
UCI – Unidade de Cuidados Intensivos
V/Q – Relação ventilação-perfusão
VAF – Ventilação de alta frequência
VC – Volume corrente
VJAF – Ventilação a jacto
VLP – Ventilação líquida parcial
VOAF – Ventilação Oscilatória de Alta Frequência
VPC – Ventilação por pressão-controlada
VPPAF – Ventilação com Pressão Positiva de Alta Frequência
VRI – Ventilação com relação inspiração-expiração invertida
VVC – Ventilação por volume-controlado

Introdução

A Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda – SDRA (em inglês “Acute Respiratory Distress Syndrome”, ou “ARDS”) é uma síndrome clínica de dispneia grave de início rápido, com hipoxemia decorrente da alteração entre a ventilação e a perfusão alveolar e presença de infiltrados pulmonares difusos, que levam a um quadro de insuficiência respiratória rapidamente progressiva. ^(1,2,3)

É causada pela lesão pulmonar difusa, a partir de muitos distúrbios clínicos e cirúrgicos subjacentes. Essa lesão pode ser directa, como ocorre na inalação tóxica, ou indirecta, como na sépsis. ^(4,5,6,7)

Está associada a altas taxas de mortalidade, entre 10 e 90% dependendo do factor etiológico, e de morbilidade, conforme vários autores. ^(8,9,10)

Esta síndrome representa uma emergência médica e ocorre a maior parte das vezes com pulmões previamente normais. ^(6,7)

Apesar da SDRA ter sido descrita há mais de trinta anos, várias dúvidas e controvérsias ainda persistem quanto à sua definição, fisiopatologia e tratamento, em decorrência da complexidade e diversidade dos factores envolvidos. Nenhuma medida terapêutica específica teve eficácia no tratamento, que continua sendo meramente de apoio das funções vitais e cuja “viga mestre” é o suporte ventilatório.

Objectivos

Objectivo geral:

O objectivo deste trabalho é fazer uma revisão e sistematização, com base em bibliografia actualizada, da Lesão Pulmonar Aguda e da Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda.

Objectivos específicos:

- Apresentar a definição, epidemiologia e factores precipitantes da LPA e SDRA;
- Mostrar que durante a sua história a SDRA passou por mudanças no que diz respeito aos seus conceitos;
- Descrever a patogénese e fisiopatologia da Lesão Pulmonar Aguda (LPA) e da Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (SDRA);
- Abordar o diagnóstico diferencial da LPA e SDRA e os aspectos clínicos para distinguir as diversas causas de insuficiência respiratória aguda hipoxémica;
- Propor uma metodologia actualizada para diagnóstico e tratamento da LPA e SDRA e dos seus factores precipitantes;
- Abordar os benefícios da ventilação mecânica e relacionar os diversos sistemas e modalidades de ventilação mecânica nessa síndrome;
- Propor recomendações de estratégias ventilatórias e terapêuticas;
- Analisar alguns dados referentes aos doentes com GDH de SDRA num Hospital português.

Serve ainda o presente trabalho para alertar os médicos para a gravidade da síndrome bem como a importância do seu diagnóstico decorrente de uma boa prática clínica, e também a importância de um correcto e rápido tratamento desta síndrome, tão pouco valorizado a nível académico e com tão alta morbidade e mortalidade, conforme é salientado pela literatura existente.

Metodologia

Com recurso às bases de dados Medline/Pubmed, Medscape, Emedicine, Ovid, Cochrane, foi realizada uma pesquisa de artigos de revisão, ensaios clínicos aleatorizados, meta-análises e guidelines, publicados entre Janeiro de 1990 e Abril de 2008, tendo em conta os seguintes termos de pesquisa: “Acute respiratory distress syndrome”, “ARDS”, “ARDS+etiology”, “ARDS+epidemiology”, “ARDS+prognosis”, “ARDS+treatment” “ARDS+ventilation”, “ARDS+prone position”, “ARDS+corticosteroids” e “ARDS+surfactant”, publicados em língua inglesa, espanhola e portuguesa.

Seleccionaram-se os artigos cujo título e resumo foram considerados relevantes para a revisão do tema em questão, tendo por este contexto sido incluídos um total de 169 artigos na bibliografia geral.

A pesquisa documental passou ainda pela consulta de artigos de carácter histórico, e com relevância para o trabalho, e na consulta de obras de referência nas áreas de Cuidados Intensivos, Pneumologia e Medicina Interna.

Por último, procedeu-se a consulta dos processos clínicos dos doentes com grupo diagnóstico homogéneo (GDH) de SDRA, no Hospital Distrital de Castelo Branco, de Janeiro de 2005 a Dezembro de 2007, após pedida a devida autorização à Comissão de Ética do mesmo hospital.

Desenvolvimento

Perspectiva histórica e definições



A Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (SDRA) não é de aparecimento recente na prática médica e a sua terminologia foi alterando ao longo do tempo. A primeira referência conhecida a esta síndrome, terá surgido em 1821, quando Laennec descreveu um edema pulmonar de causa não cardíaca, “anasarca idiopática”. ⁽¹⁾ O conhecimento etiológico teve maior crescimento durante a Primeira Grande Guerra Mundial com as situações de colapso pulmonar agudo após ferimentos em batalha, a que os combatentes estavam sujeitos. ⁽²⁾

Em 1967, Ashbaugh e colaboradores ⁽²⁾ analisaram uma série de duzentos e setenta e dois pacientes submetidos a ventilação mecânica e identificaram doze pacientes que evoluíram com dispneia e taquipneia, hipoxemia, cianose refractária à oxigenoterapia, diminuição da complacência pulmonar e infiltrados pulmonares difusos na radiografia torácica.

Consideraram a semelhança entre esses sintomas e os também similarmente observados nos recém-nascidos, pelo que quatro anos mais tarde, passaram a denominar esse conjunto de sinais e sintomas de Síndrome de Dificuldade Respiratória no Adulto. ⁽³⁾

Existem várias definições para os critérios clínicos de SDRA, ainda não aceites uniformemente. Originalmente, a maioria dessas definições incluíam três critérios clínicos básicos: hipoxemia (de intensidade variável); diminuição da complacência pulmonar; infiltrados pulmonares na radiografia do tórax. ⁽⁴⁾ Com a maior disponibilidade e utilização da monitorização hemodinâmica invasiva (cateter de Swan-Ganz), nas Unidades de Cuidados

Intensivos (UCI), a SDRA foi posteriormente classificada como um edema pulmonar não cardiogénico, caracterizado pelo aumento da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar, com extravasamento de células e proteínas para o interstício pulmonar. ⁽⁴⁾

No início dos anos 80, melhorou o conhecimento sobre a SDRA, quando foram publicadas as condições clínicas específicas, que predis põem ao desenvolvimento da síndrome. Através desses relatos, os critérios, factores de risco e pressão de enchimento ventricular esquerda normal foram incluídos na definição de SDRA. ⁽⁴⁾

Em 1988, Murray e colaboradores ⁽⁴⁾ propuseram um sistema de pontuação da lesão pulmonar, no sentido de avaliar, definir e quantificar melhor a lesão pulmonar, denominado Índice de Agressão Pulmonar (IAP). O IAP baseia-se no grau de infiltração pulmonar na radiografia do tórax, no nível de hipoxemia, através da relação entre a pressão parcial de oxigénio arterial e a fracção de oxigénio inspirado (PaO_2/FiO_2), na complacência pulmonar estática e no nível de pressão expiratória final positiva (PEEP). Através destes itens, estratifica-se a lesão pulmonar em graus que vão desde o comprometimento leve até ao grave (Quadro I). Com um valor final superior a 2,5 considera-se o diagnóstico de SDRA.

Pontuação da radiografia de tórax	
Nenhuma condensação alveolar	0
Condensação alveolar em um quadrante	1
Condensação alveolar em dois quadrantes	2
Condensação alveolar em três quadrantes	3
Condensação alveolar em todos os quadrantes	4
Pontuação da hipoxemia	
$PaO_2/FiO_2 \geq 300$	0
PaO_2/FiO_2 de 225-299	1
PaO_2/FiO_2 de 175-224	2
PaO_2/FiO_2 de 100-174	3
$PaO_2/FiO_2 < 100$	4
Pontuação da complacência pulmonar (quando ventilado) (ml/cmH ₂ O)	
≥ 80	0
60-79	1
40-59	2
20-39	3
≤ 20	4

Pontuação da pressão expiratória positiva final (quando ventilado) (cmH ₂ O)	
≤ 5	0
6-8	1
9-11	2
12-14	3
≥ 15	4
<i>O valor final é obtido dividindo-se a soma total pelo número de componentes usados</i>	
Pontuação total	
Nenhuma lesão	0
Lesão leve a moderada	0,1-2,5
Lesão grave (SDRA)	> 2,5

Quadro I. Componentes do Índice de Agressão Pulmonar (IAP) ⁽⁴⁾

No entanto, verificou-se nem sempre o IAP ser preditivo do resultado, por apresentar falta de especificidade na exclusão de alguns diagnósticos diferenciais, como o relacionado com o edema pulmonar cardiogénico. ⁽³⁾

Em 1994, uma nova definição foi recomendada pela “The American-European Consensus Conference on ARDS” (AECC) ⁽⁵⁾, na tentativa de ultrapassar essas dificuldades e uniformizar as definições de SDRA e LPA. Foi decidido que o termo a ser usado para esta patologia complexa deveria ser o mesmo que inicialmente tinha sido proposto por Aushbaugh e colaboradores ⁽²⁾, porém, substituindo o termo Adulto pelo termo Agudo, tendo “*Síndrome de Dificuldade Respiratória do Adulto*” passado a denominar-se “*Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda*”, uma vez que o SDRA não se limita a adultos (um dos doze pacientes relatados, no estudo original, tinha onze anos). ⁽²⁾

A definição saída deste consenso teve a vantagem de reconhecer a variação no que diz respeito à lesão pulmonar aguda: doentes com hipoxemia de menor gravidade (definido pela relação da pressão parcial de oxigénio arterial para uma fracção de oxigénio inspirado de 300 ou menos) considera-se terem LPA e aqueles com hipoxemia mais grave (definida pela relação de 200 ou menos) apresentam SDRA. ⁽⁵⁾

Nessa conferência foi ainda recomendado que a lesão pulmonar aguda passasse a ser definida como uma síndrome de inflamação e um aumento de permeabilidade capilar, associada a uma série de alterações clínicas, fisiopatológicas e radiológicas.⁽⁵⁾

A SDRA e a LPA têm um início agudo, com duração variável no período de instalação (geralmente 4 a 8 horas), presença de um factor de risco e são caracterizadas, principalmente, por hipoxemia persistente refractária à terapia com oxigénio, infiltrados radiológicos difusos e ausência de evidência de elevação da pressão da aurícula esquerda. Doenças pulmonares crónicas, como a fibrose intersticial pulmonar, a sarcoidose e outras, devido à sua cronicidade, estão excluídas dessa definição. A LPA é um distúrbio menos grave, mas tem o potencial de evoluir para SDRA. Os critérios recomendados para LPA e SDRA podem ser visualizados no Quadro II.⁽⁵⁾

LPA
1. Início agudo
2. Rx do tórax mostrando infiltrados alvéolo-intersticiais, micro e/ou macronodulares, bilaterais e assimétricos.
3. Pressão capilar pulmonar <18mmHg ou ausência e evidências clínicas de hipertensão auricular esquerda
4. PaO ₂ /FiO ₂ entre 200 e 300mmHg (apesar do uso de pressão positiva na fase final da expiração - PEEP)
SDRA
1. Mesmos critérios descritos para LPA nos pontos 1, 2 e 3
2. PaO ₂ /FiO ₂ <200mmHg (apesar do uso de PEEP)

- Instalação: Aguda
- Radiografia de Tórax: Infiltrado bilateral
- Pressão Capilar Pulmonar ≤ 18 mmHg ou Ausência de Sinais Clínicos de ICC

PaO₂/FiO₂ →

201 - 300

≤ 200

Lesão Pulmonar Aguda

SDRA

Quadro II. Critérios diagnósticos de LPA e da SDRA.⁽⁵⁾

Os critérios adoptados pela AECC continuam a ter alguma limitação na sua precisão, com sensibilidade de 75%, especificidade de 84%.⁽⁶⁾ Por exemplo, a interpretação da radiografia do tórax varia entre diferentes observadores. A relação PaO₂/FiO₂ também pode sofrer variações ao ser influenciado pelo nível de PEEP utilizada na ventilação mecânica e outros factores transitórios como secreções nas vias aéreas e sedação inadequada.⁽⁷⁾

Esta definição, também, não tem em conta as diferentes etiologias e os diversos factores de risco associados à síndrome, que condicionam prognósticos diferentes.⁽⁷⁾

Finalmente, a exclusão de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) também apresenta problemas, já que uma elevada pressão capilar pulmonar não exclui a possibilidade de SDRA. É estimado que cerca de 20% dos doentes com SDRA tenham concomitantemente disfunção ventricular esquerda.⁽⁸⁾

Novos estudos são necessários para que o desenvolvimento e validação de outros critérios “major” possibilitem o aparecimento de novos consensos para a definição de SDRA. Só assim poderá ser ultrapassada a actual utilização dos critérios da AECC, que com as suas limitações continuam a ser utilizados para o diagnóstico clínico da SDRA, desde o ano de 1994, altura em que foram definidos.

Epidemiologia

Incidência

As estimativas correctas da incidência da LPA e da SDRA têm sido dificultadas pela falta de uniformização de critérios na definição de SDRA e pela heterogeneidade das causas e manifestações clínicas.

Em 1970, o “National Institutes of Health” (NIH) estimou uma incidência anual de 75 casos por 100.000 habitantes.⁽⁸⁾

Os estudos epidemiológicos realizados em 1994, na Escandinávia, usando os critérios da AECC, apontavam para 17,9 casos de LPA por 100.000 habitantes e 13,5 casos de SDRA por 100.000 habitantes^(8,9) ao ano. Um estudo prospectivo, que incluiu 21 unidades de cuidados intensivos no sul da Austrália, entre Outubro e Novembro de 1999, estimou a incidência de

LPA em 34 casos por 100.000 habitantes. Um outro estudo prospectivo, KCLIP (“King County Lung Injury Project”), realizado em King County, de Abril de 1999 a Julho de 2000, estimou uma incidência de LPA de 78,9 casos por 100.000 habitantes/ano. ⁽⁹⁾

A comparação entre três dos estudos realizados pode ser vista no Quadro III.

Variable	KCLIP	Scandinavia	Australia
Acute lung injury incidence (cases per 100,000 person-yr)	78.9	17.9	34
Acute lung injury cases (no.)	1113	287	168
Observation period	12 mo, 1999–2000	2 mo, 1997	2 mo, 1999
ICU beds (no.)	430	NA	253
Population denominator (millions)	1.74	11.74	2.9
APACHE II score (mean \pm SD)	26.1 \pm 8.5	18.7 \pm 8	20 \pm 9
Mean age (yr)	60.6	59.8	62
Mortality from acute lung injury (%) [†]	38.5	41.4	32
Mortality from ARDS (%) [†]	41.1	41.2	34
Ratio of cases of ARDS to cases of acute lung injury (%)	74	77	64
Ratio of cases of acute lung injury to cases of acute respiratory failure (%)	26	23	NA

* KCLIP denotes King County Lung Injury Project, APACHE II Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, ARDS acute respiratory distress syndrome, and NA not available.

[†] Mortality figures represent hospital mortality for KCLIP, 90-day mortality for Scandinavia, and 28-day mortality for Australia.

Quadro III. Comparação do estudo KCLIP com outros estudos na incidência de LPA ⁽⁹⁾

Baseado nestas estatísticas, calcula-se que ocorram cerca de 190.600 casos de SDRA, por ano, nos Estados Unidos, associados a 74.500 mortes. ⁽⁹⁾

Verificou-se, ainda, que a incidência aumenta com a idade, passando de 16 casos por 100.000 habitantes/ano entre os 15 e os 19 anos a 306 casos por 100.000 habitantes/ano para pessoas com idades compreendidas entre 75 e 84 anos (Fig.1).

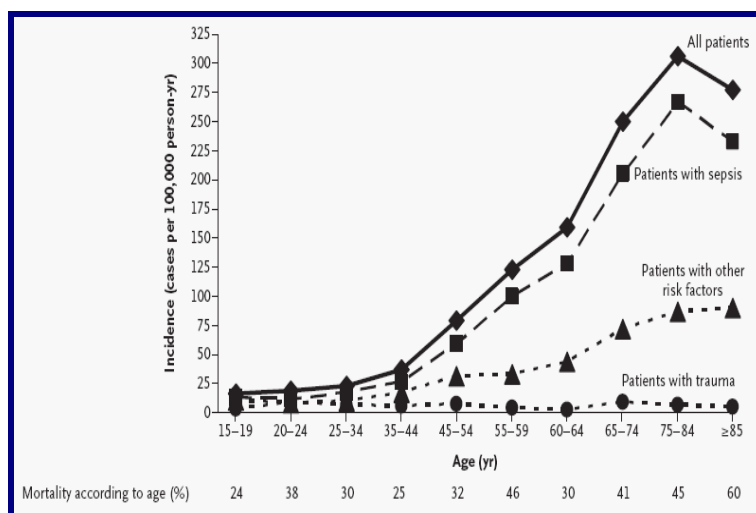


Figura 1. Incidência por idade e factor de risco e mortalidade especificada por idade da LPA ⁽⁹⁾

Nas Unidades de Cuidados Intensivos, a frequência de SDRA varia entre 10 e 15% dos doentes admitidos e até 20% dos doentes que necessitam de ventilação mecânica. ^(9,10,11,12,13,14)

Morbilidade e mortalidade

A mortalidade e morbilidade variam tendo em conta a causa etiológica provável; a maior parte dos doentes morre de falência de múltiplos órgãos e em menor número de insuficiência respiratória aguda. ⁽¹⁵⁾

Até 1990, os estudos apresentavam uma taxa de mortalidade por SDRA que variava entre 40-60%. Entretanto, dois estudos realizados na década de noventa, um num hospital distrital em Seattle, E.U.A e outro no Reino Unido, sugeriram taxas de mortalidade mais baixas, na ordem dos 30-40%. Este aumento da sobrevivência foi explicado pelos autores, como sendo devido á melhor compreensão e tratamento da sépsis, alterações recentes na aplicação da ventilação mecânica e ao aperfeiçoamento dos cuidados de suporte de pacientes críticos. ⁽⁸⁾

Mais recentemente, outros estudos, realizados em 2004 e 2005, baseados em “larges trials” sugerem uma mortalidade por SDRA entre 25 e 58%. ⁽¹⁵⁾

Assim, a sobrevivência tem melhorado ao longo dos anos com a mortalidade diminuindo de 67% em 1990 para 25 a 30% em 2006. As razões para este aumento da sobrevida não estão totalmente clarificadas, mas muito provavelmente relacionam-se com as melhorias de suporte terapêutico e com as estratégias ventilatórias. Esta melhoria parece, contudo, limitar-se a doentes com SDRA que não têm sépsis. ⁽¹⁶⁾

Com alguns desses estudos, verificou-se que as diferentes etiologias estão associadas a taxas de mortalidade muito variáveis e prognósticos diferentes. No caso da SDRA acompanhada de sépsis, a taxa de mortalidade pode chegar inclusivamente aos 90%, enquanto os traumatismos estão associado a taxas mais baixas de mortalidade (Fig.1). ^(8,9)

A mortalidade da SDRA também aumenta com a idade. No estudo realizado em King County, foram encontradas taxas de mortalidade de 24% em pacientes com idades entre 15 e 19 anos e de 60% em pacientes com idade igual ou superior a 85 anos ⁽⁹⁾ (Fig.1).

Indivíduos de raça negra e homens parecem estar associados a taxas de mortalidade por LPA/SDRA mais altas ^(17,18) e, segundo Rubinfeld, as possíveis hipóteses, para tal facto, são factores genético que predispõem para LPA, susceptibilidades diferentes aos factores de risco ou diferenças na acessibilidade aos cuidados e tratamento. Ainda, segundo este autor, pessoas magras têm taxas de mortalidade mais altas que aqueles com excesso de peso, sugerindo que isso se pode dever a um possível erro de diagnóstico, uma vez que nos pacientes obesos a radiografia é menos penetrada e apresentam taxas de complacência diminuídas. ⁽¹⁷⁾

Alguns factores que aumentam a mortalidade incluem a idade superior a 65 anos, índices de gravidade elevados (SAPS e APACHE), a sépsis, a doença hepática crónica, a hipoproteinemia e a disfunção de vários outros órgãos que não os pulmões, e que poderá ser provocada directamente pelos factores etiológicos ou indirectamente pelos aspectos imunológicos adjacentes. ^(8,17,18) Também um estudo realizado por Iribarren e seus

colaboradores sugeriu o consumo de tabaco como factor de risco independente para a SDRA, não tendo sido observado, no entanto, relação entre o consumo de álcool e a SDRA. ⁽¹⁹⁾

Os índices iniciais de oxigenação e ventilação, incluindo a relação PaO_2/FiO_2 e o índice de agressão pulmonar não indicam a probabilidade prognóstica de sobrevida nas primeiras 24 horas. ⁽⁷⁾ Contudo, a perda da função pulmonar durante a instituição do tratamento está associada com um prognóstico mais desfavorável. ^(9,17)

Como mencionado atrás, as causas de morte são, geralmente, extra-pulmonares, sendo a insuficiência respiratória responsável pela mortalidade em apenas 9 a 16% dos casos. As mortes precoces, que ocorrem nas primeiras 72 horas, são causadas principalmente pela lesão ou doença subjacente, enquanto as mortes tardias são causadas por sépsis complicada de disfunção multi-orgânica, sendo esta a responsável pela maior parte da irreversibilidade das situações clínicas. ⁽⁷⁾

A morbidade dos doentes com esta patologia também é considerável. Pacientes com SDRA têm internamentos hospitalares mais prolongados e desenvolvem frequentemente infecções nosocomiais, especialmente pneumonias associadas ao ventilador. Podem apresentar, ainda, uma significativa perda de peso e fraqueza muscular devido a factores de desnutrição, que contabiliza como factor prognóstico negativo. Essa perda funcional pode persistir por meses após alta hospitalar. ⁽¹⁸⁾

A ausência de tratamento prévio com corticoides, a ausência de doença adquirida durante a estadia na UCI e a rápida resolução da insuficiência de múltiplos órgãos e da lesão pulmonar aguda correlacionam-se com menor morbidade, um ano após a doença. ⁽²⁰⁾

A maioria dos pacientes recupera a função pulmonar total em 6 a 12 meses. Os restantes apresentam apenas anormalidades leves da função pulmonar, com restrição moderada, obstrução, perda da capacidade de difusão de CO_2 , ou anormalidades das trocas gasosas com o exercício (mas geralmente são assintomáticos). ^(14,17,21) Ao contrário do risco de

mortalidade, a recuperação da função pulmonar está fortemente associada à extensão da lesão pulmonar na SDRA precoce.⁽¹³⁾

Há ainda que referir que os sobreviventes de SDRA apresentam significativas taxas de deterioração cognitiva, depressão e stress pós-traumático, nomeadamente devido ao tempo que estão conectados a prótese ventilatória mecânica.^(17,22)

Etiologia e factores de risco

As entidades clínicas associadas com a SDRA podem ser divididas naquelas associadas com lesão directa e as que causam lesão pulmonar indirectamente, através de um processo sistémico (Quadro IV).⁽⁸⁾

Lesão pulmonar directa	Lesão pulmonar indirecta
Causas comuns	Causas comuns
- Pneumonia - Aspiração de conteúdo gástrico	- Sépsis - Traumatismo grave com choque e transfusões múltiplas
Causas menos comuns	Causas menos comuns
- Contusão pulmonar - Embolia gordurosa - Afogamento - Lesão por inalação tóxica - Edema pulmonar de reperfusão, pós transplante ou embolectomia	- Circulação extracorpórea - Overdose de fármacos - Pancreatite aguda - Transfusões múltiplas

Quadro IV. Distúrbios clínicos associados ao SDRA^(7,8)

Tradicionalmente, a SDRA foi considerada um padrão de lesão que não diferia significativamente com a causa. Contudo, estudos recentes têm posto isto em causa e têm demonstrado diferenças entre a síndrome de causa directa e de causa indirecta.⁽²³⁾

Alguns estudos demonstraram uma diminuição mais grave da complacência pulmonar e menor resposta ao PEEP em doentes com SDRA de causa pulmonar directa do que de causa extrapulmonar, como a sépsis.⁽²³⁾

A sépsis é a causa mais comum da SDRA, em muitos estudos. ⁽²³⁾ Deverá ser considerada, nos pacientes que desenvolvem a síndrome em associação com febre e hipotensão ou com predisposição clínica para infecção grave. ⁽²⁴⁾ De um modo geral, a sépsis está associada com um risco de progressão para LPA e SDRA, em aproximadamente 40% dos pacientes. ^(9,23,24)

Aproximadamente um terço dos pacientes hospitalizados, que aspiram conteúdo gástrico, desenvolve, subsequentemente a síndrome. Aparentemente, o pH baixo, as enzimas gástricas e as partículas de alimentos contribuem para a lesão pulmonar. ^(23,24,25)

A pneumonia é, provavelmente, a causa mais comum de SDRA de desenvolvimento fora do ambiente hospitalar. Os microrganismos patogénicos mais comuns incluem *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Staphylococcus aureus*, gram negativos entéricos e uma variedade de vírus respiratórios. ^(26,27) Também a pneumonia nosocomial pode progredir para SDRA após infecção com *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosas* e outros bacilos gram negativos. ^(26,27)

A transfusão de mais de quinze hemoconcentrados é um importante factor de risco para o desenvolvimento da síndrome, mesmo na ausência de trauma. ⁽²⁸⁾

O quadro também pode resultar da overdose de vários fármacos, incluindo ácido acetilsalicílico, cocaína, opióides, fenotiazídicos e antidepressivos tricíclicos. Reacções idiossincrásicas também podem ocorrer com certos fármacos, como quimioterápicos, nitrofurantoina e contraste radiológico. ⁽²⁾

A presença de múltiplos factores de risco eleva, substancialmente, o risco de desenvolvimento de SDRA, bem como a presença de condições associadas, como doença pulmonar crónica. ^(6,18)

A lesão pulmonar aguda de causa neurogénica deve ser especialmente considerada em pacientes com hemorragia intracraniana ou crises convulsivas. ⁽²⁸⁾

Vários mecanismos podem contribuir para o desenvolvimento da SDRA após traumatismo ou queimaduras. A contusão pulmonar bilateral é um importante factor fisiopatogénico após traumatismo fechado sobre o tórax. A embolia gordurosa pulmonar, após fractura de ossos longos, também pode promover a síndrome, que, geralmente, ocorre 12 a 48 horas após a lesão óssea. Também a lesão traumática extensa de tecidos também pode predispor ao desenvolvimento de SDRA, mesmo na ausência de infecção. ⁽²⁸⁾

Patogenese e Historia Natural

No pulmão não patológico, dois componentes distintos constituem a chamada barreira alvéolo-capilar: o endotélio microvascular e o epitélio alveolar – Fig.2. ⁽⁸⁾ Para a normalidade da função pulmonar, são necessários alvéolos com uma permeabilidade selectiva mantida, intimamente associados a capilares adequadamente perfundidos.

O capilar pulmonar normal apresenta um endotélio selectivamente permeável, onde as proteínas permanecem no espaço intravascular, enquanto os fluidos atravessam as membranas, como resultado do balanço entre a força hidrostática e o gradiente oncótico. O equilíbrio entre as forças hidrostática e oncótica permite, habitualmente, que pequenas quantidades de fluidos extravasem para o espaço intersticial pulmonar. ⁽²⁹⁾ Porém, três mecanismos existem para impedir a formação de edema intersticial: as proteínas intravasculares mantêm um gradiente osmótico favorável à reabsorção de líquido, enquanto os linfáticos intersticiais drenam grande quantidade de líquido para a circulação e, finalmente, as junções intercelulares firmes, entre as células epiteliais alveolares, previnem o enchimento dos espaços aéreos. ^(2,8,29)

Admite-se que na SDRA ocorra lesão do epitélio alveolar e do endotélio capilar, através de diferentes mediadores pró-inflamatórios, particularmente as citocinas pró-inflamatórias, através

do factor de necrose tumoral α (TNF- α), da interleucina 1, da interleucina 6 e da interleucina 8, que são libertadas em resposta a uma grande variedade de precipitantes que originam lesão directa ou indirecta pulmonar. Os pulmões são particularmente vulneráveis a lesões inflamatórias uma vez que os mediadores sendo libertados na circulação, atingem os pulmões através do débito cardíaco. Como consequência, os neutrófilos são atraídos e, tornando-se activados, libertam mediadores inflamatórios, como oxidantes e proteases que lesam directa ou indirectamente o endotélio vascular e o epitélio alveolar, propagando-se assim o processo inflamatório. ^(30,31,32,33,34)

Alguns dos mecanismos de sequestro e activação dos neutrófilos e lesão pulmonar mediada por neutrófilos estão representados na Fig.2. ^(8,35,36)

Estudos experimentais e clínicos apontam os neutrófilos como as células mais importantes na patogénese da SDRA, mas certamente não são as únicas envolvidas, pois a síndrome pode ocorrer mesmo em pacientes com profunda neutropenia. Os macrófagos alveolares também são importantes, libertando citocinas que iniciarão ou amplificarão respostas inflamatórias, o mesmo ocorrendo com as plaquetas. Parece ainda que as células endoteliais e epiteliais não são simplesmente consideradas como alvo da lesão, como também provavelmente participam activamente do processo. ^(33,34)

As barreiras habitualmente responsáveis por impedir o edema alveolar são desagregadas, havendo perda de proteínas do espaço intravascular em direcção ao espaço intersticial, e como resultado fisiopatológico, a formação de edema intersticial e alveolar. O fluxo de líquido rico em proteínas para o interior dos alvéolos altera a integridade do surfactante, com lesão adicional do tecido pulmonar e colapso alveolar. ^(8,34,31,35)

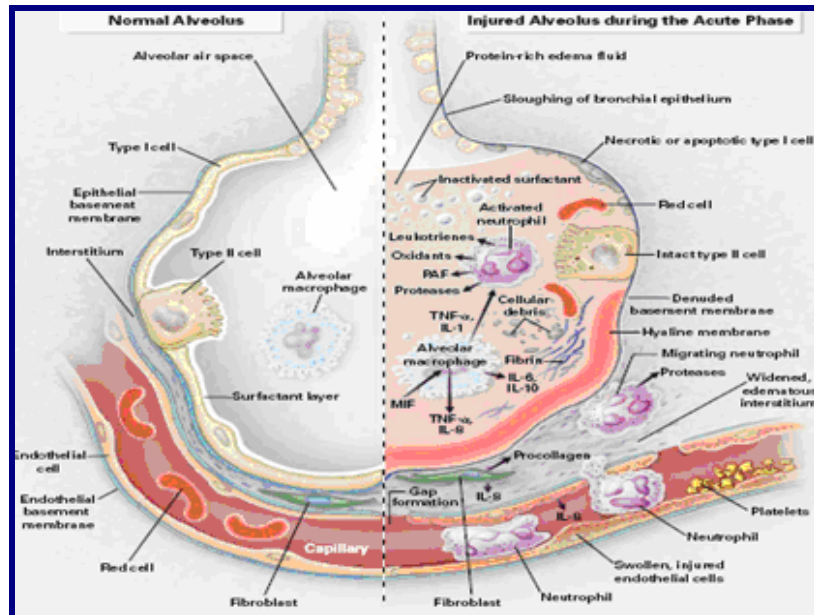


Figura 2. Alvéolo não patológico (lado esquerdo) e alvéolo lesado (lado direito) na LPA e SDRA ⁽⁸⁾

Histologicamente, a lesão pulmonar aguda na SDRA é caracterizada por agressão alveolar difusa (Fig.3). Muito embora o edema pulmonar seja o elemento característico das fases iniciais da doença, o padrão da lesão envolve três estádios patológicos distintos – Fig.4. ^(34,35)

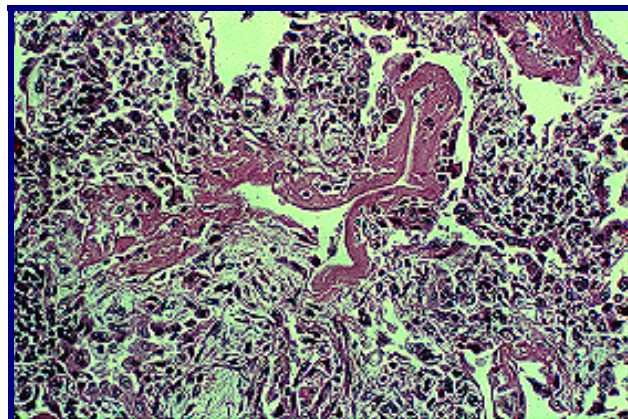


Figura 3. Histologia de um alvéolo numa fase proliferativa da SDRA ⁽³⁴⁾

O **estadio exsudativo**, que corre na primeira semana do quadro, caracteriza-se por edema intersticial e alveolar, bem como pela formação de membranas hialinas (precipitação do edema rico em fibrina, proteínas e restos celulares). Áreas de atelectasia também estão presentes, decorrentes da menor produção de surfactante em função da lesão dos pneumócitos tipo II. ⁽³⁵⁾

Aparece, posteriormente, o **estadio proliferativo** caracterizado pela resolução do edema pulmonar e pela proliferação de pneumócitos do tipo II, infiltração intersticial por miofibroblastos e deposição inicial de colageneo. Esta fase da SDRA costuma durar entre o sétimo e o vigésimo primeiro dia. ⁽³⁵⁾

Alguns pacientes progridem para o terceiro estadio, o **estadio fibrótico**, que ocorre em pacientes com doença prolongada e caracteriza-se por alteração da arquitectura pulmonar, fibrose difusa e formação de quistos. ⁽³⁵⁾ Pode-se ver o resumo dos 3 estadios na Figura 4 e no Quadro V. ^(34,35)

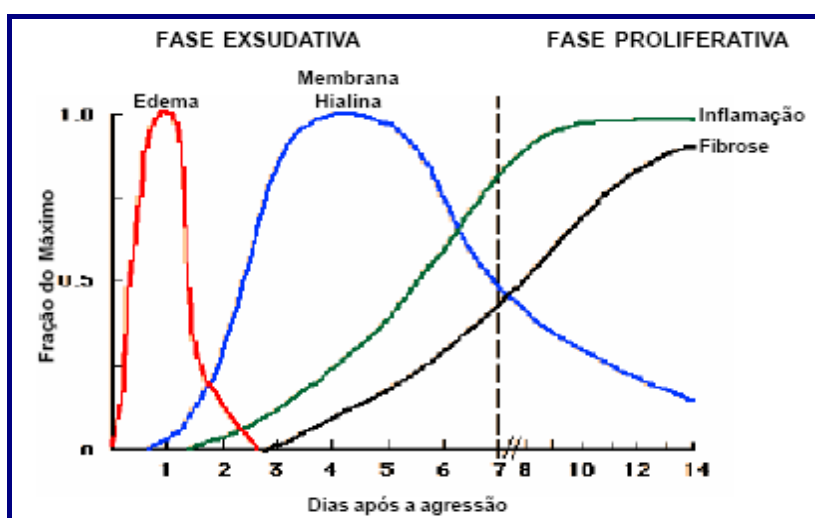


Figura 4. Representação esquemática do curso da SDRA ⁽³⁴⁾

	Exudative phase	Proliferative phase	Fibrotic phase
Macroscopic	<ul style="list-style-type: none"> • Heavy, rigid, dark 	<ul style="list-style-type: none"> • Heavy, grey 	<ul style="list-style-type: none"> • Cobblestoned
Microscopic	<ul style="list-style-type: none"> • Hyaline membranes • Oedema • Neutrophils • Epithelial>endothelial damage 	<ul style="list-style-type: none"> • Barrier disruption • Oedema • Alveolar type II cell proliferation • Myofibroblast infiltration • Neutrophils • Alveolar collapse • Alveoli filled with cells and organising matrix • Epithelial apoptosis • Fibroproliferation 	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrosis • Macrophages • Lymphocytes • Matrix organisation • Deranged acinar architecture • Patchy emphysematous change
Vasculature	<ul style="list-style-type: none"> • Local thrombus 	<ul style="list-style-type: none"> • Loss of capillaries • Pulmonary hypertension 	<ul style="list-style-type: none"> • Myointimal thickening • Tortuous vessels

Quadro V. Resumo das alterações histopatológicas na SDRA ⁽³⁵⁾

É importante salientar que as três fases histológicas de lesão e reparação não necessariamente ocorrem em todos os pacientes com SDRA. Nalguns indivíduos, o processo inflamatório é autolimitado e a barreira alvéolo-capilar é rapidamente restabelecida. Noutros, o processo é mais demorado, acabando também por ocorrer recuperação pulmonar. ^(34,35)

No processo de resolução da SDRA, os mecanismos de clearance do edema alveolar apresentam igualmente um papel preponderante. Através deles, o edema alveolar é reabsorvido para o interstício, devido ao desenvolvimento de gradientes osmóticos, pela acção de canais de sódio e, possivelmente de cloro, localizados nas membranas dos pneumócitos do tipo II. A reabsorção do líquido, por sua vez, ocorre passivamente através de canais de água (*aquaporinas*) nos pneumócitos tipo I. ^(8,34,35)

As proteínas solúveis, também, podem ser reabsorvidas para o interstício através do epitélio pulmonar. Já as proteínas insolúveis, tais como os componentes das membranas hialinas, dependem da endocitose, a partir das células epiteliais, e da fagocitose, a partir dos macrófagos alveolares. A proliferação e a diferenciação dos pneumócitos tipo II são de fundamental importância para a regeneração e a recuperação das estruturas alveolares. (Fig.5.) ⁽⁸⁾

Entretanto, em alguns casos, por razões ainda não completamente conhecidas, a inflamação progride, acompanhada pela infiltração local de miofibroblastos, o que resulta no desenvolvimento de fibrose pulmonar progressiva. ^(8,34,36)

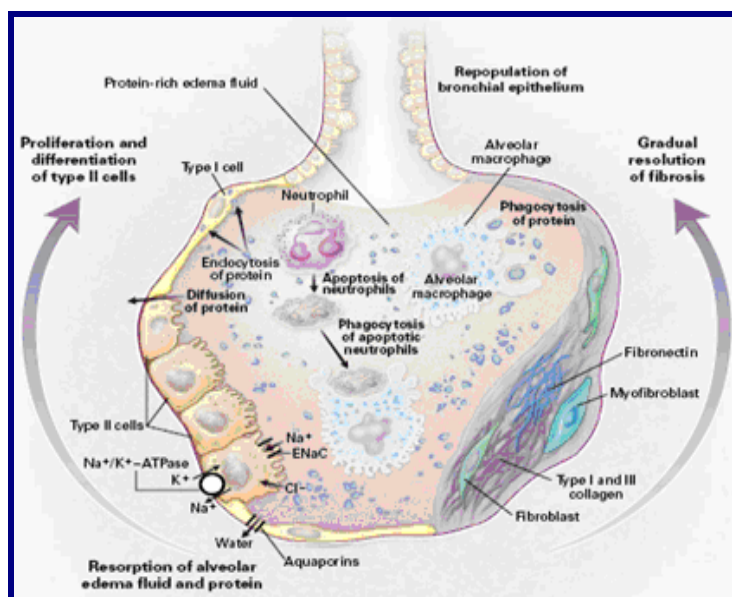


Figura 5. Mecanismos de resolução na LPA e SDR⁽⁸⁾

Consequências fisiopatológicas das alterações da SDR

A lesão pulmonar na SDR determina numerosas consequências, incluindo profundas alterações nas trocas gasosas, na mecânica do sistema respiratório e na circulação pulmonar.

Alterações nas trocas gasosas

O edema e o colapso alveolar, mais intensos nas fases precoces da SDR, são responsáveis pela grave hipoxemia que estes pacientes apresentam. Os alvéolos não ventilados continuam a ser perfundidos, o que determina áreas de baixa relação ventilação-perfusão (baixa V/Q) e shunt pulmonar, com consequente hipoxemia.^(35,37)

O aumento do espaço morto fisiológico pode interferir com a eliminação de CO₂; e embora a hipercapnia seja incomum, o volume por minuto necessário para manter uma pressão de CO₂ normal aumenta significativamente.^(37,38)

Alterações na mecânica do sistema respiratório

A principal alteração da mecânica pulmonar na SDRA é a redução da complacência, decorrente do edema intersticial e alveolar e do colapso alveolar, que exige grandes pressões para abertura, durante a inspiração, das unidades fechadas.

Embora também haja um aumento da resistência das vias aéreas, decorrente da acumulação de líquido e espessamento das paredes das vias aéreas distais, esse aumento tem menos significado clínico. ⁽³⁹⁾

Hipertensão pulmonar

A hipertensão pulmonar sendo uma complicação comum na SDRA, ocorre em 25% dos doentes que necessitam de ventilação mecânica. ⁽⁴⁰⁾ Decorre, sobretudo, da vasoconstrição hipoxêmica, ou seja, os vasos pulmonares adjacentes aos alvéolos não ventilados, com baixa tensão de oxigênio, sofrem vasoconstrição. Contribuem também para a hipertensão pulmonar a compressão dos vasos pelo edema alveolar e pela própria pressão positiva da ventilação mecânica e a ação vasoconstritora de mediadores inflamatórios libertados na evolução da doença. Pode ainda ocorrer obliteração vascular por microtrombos e proliferação fibrovascular. Estudos realizados por Villar J. e colaboradores concluíram que a hipertensão pulmonar é um bom índice de mortalidade na insuficiência respiratória aguda de causas diversas. ⁽⁴¹⁾

Quadro clínico

Na maioria dos casos de SDRA predomina, inicialmente, o quadro clínico da doença de base que a originou, sobretudo em relação aos sintomas. Assim, febre e hipotensão do choque séptico, ou dor abdominal severa da pancreatite, podem dominar o quadro clínico inicial. A esse quadro clínico, associam-se os sintomas e sinais de insuficiência respiratória aguda, pela lesão alveolar difusa. Os pacientes progridem rapidamente, com agravamento da dispneia, da taquipneia e da hipoxemia, necessitando de altas concentrações de O₂. ⁽⁴²⁾

O exame físico geralmente mostra cianose, taquipneia, taquicardia e crepitações dispersas. ⁽⁴²⁾

Posteriormente pode existir uma melhoria da hipoxemia, por resolução do edema ou surgir complicações, como barotrauma, infecção nosocomial ou disfunção de múltiplos órgãos. ⁽⁴²⁾



Figura 6. SDR com pneumotorax bilateral por barotrauma ⁽⁴²⁾

Diagnóstico

Durante os primeiros dias de doença, a SDR assemelha-se clinicamente e radiologicamente ao edema pulmonar devido a insuficiência cardíaca. A distinção entre estas duas síndromes depende muitas vezes mais das circunstâncias clínicas ocorridas com o início da insuficiência respiratória, já que em termos radiológicos é extremamente difícil. ⁽⁴³⁾

Alterações laboratoriais

As alterações laboratoriais são inespecíficas, podendo incluir leucocitose e evidências compatíveis com coagulação intravascular disseminada. A gasometria pode mostrar alcalose respiratória aguda, aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio e hipoxemia arterial grave, reflectindo o shunt direita-esquerda. ⁽³⁷⁾

Alterações na radiografia do tórax

A alteração radiográfica característica na SDRA é a presença de opacidades alveolares e intersticiais bilaterais difusas, geralmente ocupando pelo menos $\frac{3}{4}$ dos campos pulmonares. Porém, antes da completa definição do quadro alveolar, com opacidades homogêneas, às vezes até com broncograma aéreo, pode haver, nas fases iniciais, opacidades intersticiais, seguidas de opacidades alveolares menos homogêneas, num padrão de vidro despolido. (Fig.7).^(8,44,45)

Anormalidades semelhantes podem ser vistas noutras patologias, como na hemorragia alveolar difusa e insuficiência cardíaca congestiva. A ausência de congestão venosa pulmonar, linhas B de Kerley, cardiomegalia, e derrames pleurais (anormalidades geralmente atribuídas à insuficiência cardíaca) favorecem o diagnóstico de SDRA.⁽⁴⁶⁾

Durante toda a evolução da SDRA, o paciente deve ser submetido a radiografias de tórax, que permitirão monitorizar a progressão do quadro e o surgimento de complicações.

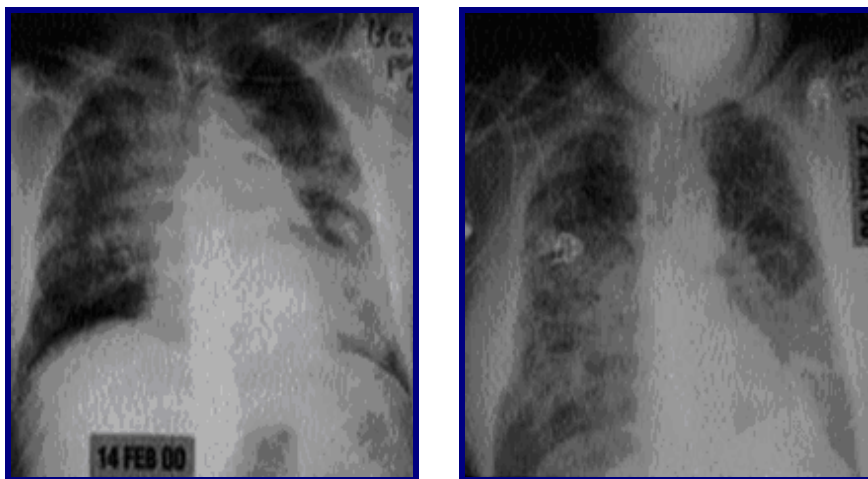


Figura 7. RX da fase exsudativa e da fase fibrótica de SDRA⁽⁸⁾

Entre as complicações possíveis, estão o desenvolvimento de pneumotórax, pneumomediastino, áreas localizadas de hiperinsuflação, e formação de quistos. Outra complicação frequente, nem sempre de fácil distinção na radiografia de tórax, é a pneumonia,

que deve ser sempre lembrada quando há surgimento de nova área de opacidade alveolar ou progressão de alterações já existentes. ⁽⁴⁴⁾

Alterações na Tomografia Axial Computadorizada (TAC) do Tórax

A TAC evidencia preenchimento alveolar, consolidação (por vezes com broncograma aéreo) e atelectasias intercaladas com áreas relativamente poupadas, acometendo principalmente as zonas dependentes da gravidade (Fig.8). ^(8,44) Numa fase tardia da doença podem ser observados quistos de tamanho e número variável. A TAC deve ser realizada apenas em caso de dúvidas existentes relativamente às alterações evidenciadas pela radiografia do tórax ou quando a insuficiência respiratória agrava apesar do controlo do factor precipitante. ^(47,48)

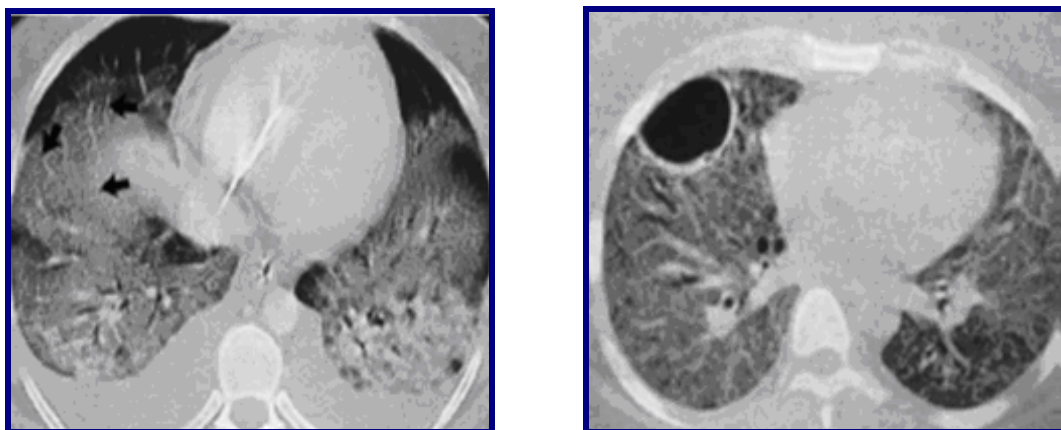


Figura 8. TC da fase exsudativa e da fase fibrótica de SDRA ⁽⁸⁾

Péptido natriurético cerebral (PNC)

A determinação do PNC pode ser importante na distinção da SDRA de outros tipos edemas pulmonares hemodinámicos. Um nível superior a 100pg/mL, ou a 200pg/mL se a taxa de filtração glomerular for inferior a 60mL/min, indica que insuficiência cardíaca é pouco provável. Contudo, níveis elevados não confirmam insuficiência cardíaca em doentes em estado crítico. ^(46,49,50)

Num estudo observacional, realizado por Rudiger e seus colaboradores, demonstrou-se que os níveis de PNC em pacientes com sépsis/choque séptico e em pacientes com insuficiência cardíaca eram semelhantes, sendo elevados em ambos os grupos de pacientes.⁽⁴⁹⁾

Ecocardiografia

Muitos clínicos consideram a ecografia transtorácica como uma etapa seguinte na determinação do mecanismo de formação do edema. A detecção de uma disfunção grave da válvula mitral ou aórtica ou de uma redução da fracção de injeção ventricular favorece o diagnóstico de edema pulmonar de causa cardíaca.⁽⁵¹⁾

Cateterização da Artéria pulmonar (CAP)

A cateterização da artéria pulmonar por cateter de Swan-Ganz pode ser considerada se a distinção entre SDRA e o edema pulmonar de causa cardiogénica não estiver esclarecida. A pressão de enchimento capilar pulmonar inferior a 18mmHg é consistente com edema pulmonar não cardiogénico.

A monitorização com cateter pode, também, ser útil para quantificar os líquidos necessários a perfundir, o que pode ser especialmente importante nos doentes hipertensos ou complicados de insuficiência renal.

A monitorização com cateter de Swan-Ganz não é contudo isenta de controvérsias. Alguns estudos mostraram não existir diferenças na mortalidade, no número de dias de internamento e no uso de ventilação mecânica entre os pacientes com e os sem cateterismo arterial pulmonar.^(51,52)

Assim, o cateterismo arterial não deve ser usado rotineiramente nos doentes com SDRA, devendo, no entanto, ser introduzido nos doentes que apresentem maior instabilidade hemodinâmica ou em centros com experiência neste procedimento.

Broncoscopia com lavado bronco-alveolar (LBA)

Quando as causas da SDRA não estão clarificadas, recomenda-se a realização de broncoscopia para observação das vias aéreas e para realização de um lavado bronco-alveolar, com contagem diferencial de células. A análise do LBA ajuda no diagnóstico diferencial e/ou descoberta dos factores de risco para a síndrome, muitos dos quais com tratamentos específicos (Quadro VI).⁽⁵³⁾

Condition	Cell differential counts				Comments
	Macrophage	Lymphocyte	Neutrophil	Eosinophil	
Normal	90%	10%	<4%	<1%	Neutrophils usually <2% in non-smokers Eosinophils or neutrophils each raised in about 70% of cases of CFA; both being raised is characteristic. Neutrophils may be raised in isolation but this is more typical of infection. Lymphocytes raised in about 10%
Acute interstitial pneumonia		↑	↑	↑	
Alveolar haemorrhage	↑				BAL fluid may be bloody. Haemosiderin-laden macrophages appear after 48 hours and are diagnostic.
ARDS			↑		Neutrophils commonly around 70% of differential count
Bacterial pneumonia			↑		Neutrophils >50% in ventilated patients with bacterial pneumonia
Eosinophilic pneumonia				↑↑	Eosinophils typically 40%, range 20–90%. Neutrophils may also be raised, but always lower than eosinophils

CFA = cryptogenic fibrosing alveolitis; ARDS = acute respiratory distress syndrome.

Quadro VI. Contagem celular diferencial típica no LBA em condições associadas com insuficiência respiratória aguda e infiltrados pulmonares difusos⁽⁵³⁾

Este procedimento pode ser feito com segurança nos pacientes com SDRA, excepto naqueles com valores de $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$ baixos ou hemodinamicamente muito instáveis.⁽⁵⁴⁾

Existem estudos que mostram que o componente celular do LBA nos pacientes com SDRA é predominantemente constituído por neutrófilos e que o líquido livre do LBA contém produtos de activação neutrofilica. Steinberg e seus colaboradores relataram os resultados de 125 pacientes submetidos ao LBA, nos dias 3, 7 e 14 após preencherem os critérios de SDRA. Todos os pacientes tinham número aumentado de polimorfonucleares (PMN) e aumento da quantidade de proteínas no terceiro dia. Em 3 dos pacientes com sépsis (N=35) houve correlação entre a inflamação neutrofilica sustentada e a mortalidade.⁽⁵⁴⁾

Portanto, a inflamação neutrofílica é uma característica precoce e universal na patobiologia celular da SDRA. Provavelmente, um melhor entendimento da génese da inflamação neutrofílica pulmonar poderá levar, no futuro, a um efectivo tratamento para a SDRA, bem como para outras doenças inflamatórias humanas. ⁽⁵⁴⁾

Biopsia pulmonar

Quando as causas de SDRA continuam sem estar definidas, a biopsia do pulmão pode ser realizada com bastante segurança, mesmo com hipoxemia grave. ^(55,56)

Este facto foi demonstrado num estudo retrospectivo, realizado por Patel e colaboradores, com 57 pacientes com SDRA submetidos a biopsia pulmonar, tendo sido a taxa de complicações graves da de 7% e nenhuma morte atribuída a este procedimento. Os resultados da biopsia permitiram uma terapia específica em 60% dos casos. ⁽⁵⁵⁾

A biópsia pulmonar deve ser, por isso, reservada para um grupo seleccionado de doentes com insuficiência respiratória aguda de causa não especificada, para aqueles cuja broncoscopia não foi diagnóstica ou para aqueles com suspeita de cancro disseminado, vasculite, hemorragia alveolar, pneumonite organizativa criptogenica, ou doença pulmonar difusa não diagnosticada (ex. sarcoidose). ⁽⁵⁶⁾

Diagnóstico diferencial

Várias entidades podem ser confundidas com SDRA e devem ser tidas em conta:

O **edema pulmonar secundário a insuficiência cardíaca congestiva** pode-se assemelhar, clínica e radiologicamente, à SDRA. Desse modo, o passo inicial, no diagnóstico da síndrome, é a determinação da ausência de edema pulmonar cardiogénico ^(5,8,57). A distinção entre

ambos, geralmente é conseguida pela história clínica, pois a distinção radiológica entre as duas entidades, que cursam com infiltrado alveolar bilateral, é difícil. O cateter de Swan-Ganz deve ser utilizado, se o mecanismo de formação do edema não puder ser discriminado com confiança. Uma pressão capilar pulmonar, inferior a 18mmHg favorece LPA ou SDRA e não o edema pulmonar cardiogénico. ⁽⁵⁷⁾

A **hemorragia alveolar difusa** deve ser considerada, sempre que ocorrer o estabelecimento de insuficiência respiratória aguda em associação a diminuição da hemoglobina, não explicada de outro modo. A apresentação de hemoptises pode ser mínima ou ausente (em cerca de 33% dos casos), porém, a avaliação do lavado bronco-alveolar revela secreção sanguinolenta, presente na via aérea durante a hemorragia activa. ^(54,58)

A **pneumonia intersticial aguda (Síndrome de Hamman-Rich)** é uma forma rara e fulminante de lesão pulmonar, que se instala rapidamente em dias a semanas após o início dos sintomas, mais frequentemente em indivíduos previamente saudáveis. A etiologia e o mecanismo da lesão pulmonar ainda não foram identificados. O diagnóstico é estabelecido pela presença da síndrome de dificuldade respiratória aguda idiopática e confirmação anatomopatológica de dano alveolar difuso em organização. ⁽⁵⁸⁾

A **pneumonia eosinofílica aguda** pode evoluir para insuficiência respiratória aguda. É caracterizada por tosse, dispneia, febre e, ocasionalmente, dor torácica. Essa condição pode ser distinguida da SDRA pela presença de grande quantidade de eosinófilos no lavado bronco-alveolar (35-55% das células). ^(57,58)

A **bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP)** é, geralmente, caracterizada por um quadro indolente, semelhante ao de pneumonia, associado a tosse, dispneia e infiltrados alveolares, na radiografia de tórax. É geralmente um processo mais subagudo, mas alguns pacientes podem evoluir para quadro de insuficiência respiratória aguda, requerendo entubação e ventilação mecânica. ⁽⁵⁸⁾

Além de diversas infecções, a **tuberculose miliar** também deve ser lembrada no contexto do paciente que evolui para insuficiência respiratória aguda secundária a doença febril sistémica em investigação. **Linfomas, leucemias ou disseminação linfangítica de neoplasias sólidas** podem promover insuficiência respiratória aguda e comportar-se de maneira semelhante à lesão da SDRA. ^(57,58)

Tratamento

Apesar da SDRA ter sido descrita há várias décadas ⁽¹⁾ e de ser uma causa importante de morbidade, com os seus custos hospitalares adjacentes, e mortalidade em unidades de terapia intensiva, ainda não dispõe de um tratamento específico. Entretanto, avanços no entendimento da fisiopatologia e patogénese da SDRA, ao longo dos anos, proporcionaram a evolução de uma série de terapias de suporte e estratégias alternativas capazes de causar impacto no prognóstico dos pacientes acometidos por esta patologia. ⁽⁸⁾

Embora apresentem sucesso no ambiente experimental do laboratório, muitas das modalidades terapêuticas disponíveis não se mostraram eficazes ou ainda não foram testadas de forma apropriada na prática clínica. Isto deve-se, principalmente, ao facto de que pacientes com SDRA formam uma população extremamente heterogénea, que necessita ser avaliada em estudos com grandes amostras. ⁽⁸⁾

A recente redução da mortalidade da LPA/SDRA deve-se especialmente aos avanços nos conhecimentos da ventilação e nos cuidados a ter com estes doentes críticos, que requerem especial atenção, nomeadamente nos seguintes aspectos:

- Reconhecer e tratar intensivamente as causas médicas e/ou cirúrgicas subjacentes;
- Minimizar os procedimentos e as suas complicações;

- Fazer profilaxia do tromboembolismo venoso, da hemorragia gastrointestinal e das infecções do cateter venoso central e cateter arterial;
- Reconhecer precocemente as infecções nosocomiais;
- Estabelecer uma nutrição calórica adequada a cada doente.

Controlo do factor causal

Apesar de não ter tratamento específico, muitos dos factores que causam e perpetuam esta patologia podem ser tratados ou controlados. Por exemplo, pacientes com choque hipovolemico devem ser prontamente identificados e tratados com rápida reposição de volemia, de forma a minimizar o impacto deste estado na evolução e manutenção da SDRA. Da mesma forma, pacientes com abdómen agudo infeccioso devem ser tratados com intervenção cirúrgica precoce e com antibióticos, quando indicado. Pacientes com choque séptico e/ou pneumonias que evoluem para SDRA devem ser prontamente tratados com expansão intravascular e antibióticos, uma vez que o tratamento do factor causador infeccioso e o controlo hemodinâmico são fundamentais para o sucesso do tratamento da patologia pulmonar subjacente. ⁽⁵⁹⁾

Exposição controlada ao Oxigénio

Pacientes com SDRA apresentam, por definição, hipoxemia significativa (razão $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$) ⁽²⁾. Por este motivo, a administração de oxigénio está indicada no tratamento da fase inicial da insuficiência respiratória aguda. A hipoxemia grave em pacientes com SDRA deve-se principalmente ao shunt intrapulmonar, onde zonas não ventiladas em decorrência do edema, atelectasia ou consolidação, continuam a receber fluxo sanguíneo, apesar de serem incapazes de participar na oxigenação do mesmo. ⁽⁶⁰⁾

A oxigenoterapia, mesmo que por equipamentos não invasivos, pode causar uma melhoria sintomática no paciente numa fase inicial da insuficiência respiratória. Entretanto, a rápida progressão natural da SDRA, com diminuição da complacência pulmonar, o aumento do trabalho dos músculos respiratórios e a subsequente exaustão, fazem com que a oxigenoterapia tenha valor apenas como medida de alívio sintomático temporário, pelo que se torna medida necessária a ventilação mecânica invasiva. A oxigenoterapia não deve atrasar a instituição do suporte ventilatório, uma vez que a intubação e o início da ventilação mecânica na SDRA devem ser estabelecidas de forma electiva, antes do paciente apresentar franca falência respiratória.⁽⁶¹⁾

É necessário ter em conta que a administração de oxigénio, apesar de simples, não é livre de efeitos adversos. A exposição continuada a altas concentrações de oxigénio pode causar lesão pulmonar, mesmo na ausência de lesão pré-existente. O dano pulmonar pela toxicidade do oxigénio é resultante de radicais livres e de substâncias reactivas de oxigénio, gerados espontaneamente em ambientes hiperóxicos ou através de produtos da activação de neutrófilos e macrófagos alveolares. O pulmão normal lida com agressões oxidativas através de uma série de enzimas (superóxido dismutase, glutathion peroxidase, glutathion redutase, catalase) ou antioxidantes (vitamina C e E, albumina, etc.) sendo capaz de tolerar elevadas concentrações de oxigénio por vários dias. Entretanto, o pulmão lesado, quando exposto a concentrações moderadas de oxigénio (não nocivas a pulmões normais), mesmo que a exposição seja limitada a apenas algumas horas, pode levar ao agravamento da lesão tecidual. Este fenómeno ocorre, presumivelmente, devido ao desequilíbrio entre estímulos oxidativos e mecanismos de protecção antioxidantes encontrados em estados de lesão pulmonar aguda.^(60,61)

Ventilação mecânica

A ventilação pulmonar mecânica continua a ser a principal modalidade de suporte na SDRA e é indicada na maioria dos casos⁽²⁹⁾. Apesar disso, as indicações para instituição da ventilação mecânica em pacientes com SDRA são, de certa forma baseadas nos dados e evolução clínica (dispneia, taquipneia, uso da musculatura acessória, sudorese, má perfusão, etc.), laboratoriais (hipoxemia, hipercapnia, acidose) e radiológicos (agravamento do infiltrado alveolar).

Um dos pontos-chave, é a identificação precoce dos pacientes com comprometimento respiratório agudo, de forma que a ventilação mecânica seja iniciada antes que se desenvolva um estado extremo de fadiga física e falência respiratória.⁽⁶²⁾

A heterogeneidade da distribuição da doença pulmonar em pacientes com SDRA torna a ventilação mecânica “um autêntico desafio”. Na SDRA típica, áreas pulmonares dependentes da gravidade apresentam denso infiltrado inflamatório alveolar e intersticial, edema, detritos celulares, atelectasia e áreas de consolidação, enquanto as áreas não dependentes são relativamente poupadas, podendo no entanto também estas estarem sujeitas às alterações da ventilação/perfusão, colaborando nas alterações respiratórias evidentes.⁽⁶²⁾

No pulmão não patológico com tensão superficial homogênea, o volume corrente dispersa-se de maneira equilibrada entre diferentes segmentos pulmonares. Já em pacientes com SDRA, o volume corrente segue a via de menor impedimento, com tendência a distender exageradamente os alvéolos mais complacentes (não dependentes) enquanto falha em recrutar os alvéolos menos complacentes nas áreas dependentes. Além de heterogênea, a doença pulmonar na SDRA é dinâmica, e áreas de complacência relativamente adequadas podem adquirir características de complacência bastante diminuídas em questão de horas, acompanhando a rápida evolução desta síndrome.⁽⁶²⁾

A ventilação mecânica, quando mal ajustada, é capaz de lesar ainda mais o pulmão, sendo essa lesão de natureza inflamatória e com características semelhantes à própria SDRA. Assim, a possibilidade de lesão pela ventilação mecânica na síndrome é ainda maior, podendo criar uma situação em que a SDRA não se resolve e o paciente persiste em ventilação mecânica, exposto aos seus riscos, facilitando ainda outras complicações, como sejam a infecção, o tromboembolismo ou os problemas de barotrauma. A compreensão da lesão induzida pela ventilação mecânica é fundamental para o ajuste adequado do suporte ventilatório. ⁽⁶²⁾

Por isso, hoje, sabemos que a estratégia ventilatória é muito mais do que uma mera terapia de suporte utilizada para dar tempo à resolução da doença pulmonar; a ventilação adequada pode influenciar a progressão benéfica da doença pulmonar, permitindo resultados mais favoráveis e menor mortalidade quando essas mesmas estratégias protectoras são utilizadas.

^(62,63,64)

Volume corrente (VC)

A utilização de VC inadequadamente alto em modelos experimentais é capaz de causar lesão pulmonar, mesmo em pulmões normais. Em modelos de SDRA, um VC historicamente considerado adequado, como 10ml/Kg de peso previsto, pode estar associado à progressão e ao agravamento da lesão pulmonar. Em estados de baixa complacência pulmonar, a introdução de um VC moderado ou alto pode levar à distensão exagerada dos alvéolos, marcada pelo ponto de inflexão superior da relação entre volume e pressão estática da via aérea (Fig.9), resultando no chamado “*volutrauma*”. ^(62,63,64,65)

Usando este principio, Amato e colaboradores ⁽⁶²⁾ demonstraram uma significativa redução da mortalidade nos pacientes com SDRA tratados com VC menor que 6ml/kg de peso previsto e PEEP acima do ponto de inflexão inferior.

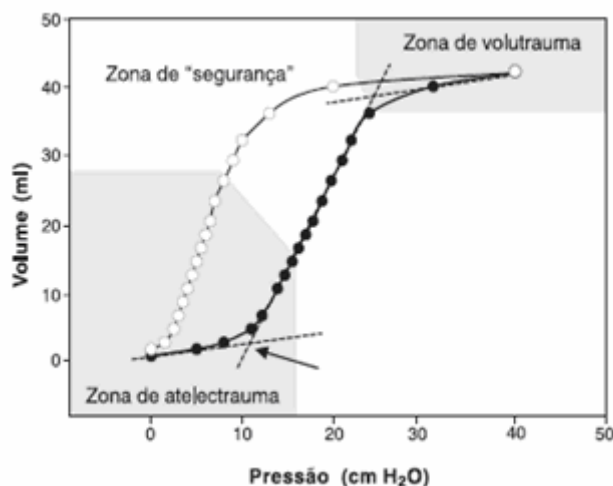


Figura 9. Curva da relação entre pressão e volume do sistema respiratório em doentes com SDRA. ^(65,66)
(a seta indica o ponto de inflexão inferior)

Entretanto, dois outros estudos, usando apenas VC reduzido ^(67,68), não demonstraram benefício desta estratégia em pacientes com SDRA. Mais recentemente, um estudo multicêntrico norte-americano (estudo da ARDS Network), envolvendo 861 pacientes com SDRA, mostrou uma redução de 22% na mortalidade de pacientes tratados com VC reduzido (6ml/kg) em comparação com VC tradicional (12ml/kg). ⁽⁶⁴⁾

Esta discrepância nos resultados dos estudos multicêntricos parece estar relacionada com a diversidade metodológica, como com diferentes valores de VC usados nos grupos de intervenção e controlo (Quadro VII). Apenas os estudos com uma adequada diferença de VC entre o grupo de volume reduzido e grupo controle apresentaram resultados positivos. ^(62,64,69,70)

Study Participants	Source				
	ARDS Network, 2000 ²⁷	Amato et al, 1998 ²⁸	Brochard et al, 1998 ²⁴	Stewart et al, 1998 ²⁵	Brower et al, 1999 ²⁶
No.	861	53	116	120	52
Mean age, y	52	35	57	59	49
Target intervention					
Tidal volume, mL/kg	6 vs 12 PBW	≤6 vs 12 ABW	6-10 vs 10-15 DBW	≤8 vs 10-15 IBW	≤8 vs 10-12 PBW
Plateau pressure, cm H ₂ O	≤30 vs ≤50	<20 vs unlimited	25-30 vs ≤60	≤30 vs ≤50*	≤30 vs ≤45-55
Actual intervention†					
Tidal volume, mL/kg	6.2 vs 11.8	384 vs 768‡	7.1 vs 10.3	7.0 vs 10.7	7.3 vs 10.2
Plateau pressure, cm H ₂ O	25 vs 33	30 vs 37	26 vs 32	22 vs 27	25 vs 31
Outcomes mortality, %	31 vs 40§	38 vs 71	47 vs 38¶	50 vs 47#	50 vs 46#
P value	.007	.001	.38	.72	.61

Abbreviations: ABW, actual body weight; DBW, dry body weight; IBW, ideal body weight, calculated as 25 m²; PBW, predicted bodyweight, calculated as 50 plus 0.91 (height in centimeters minus 152.4) for men or 45.5 plus 0.91 (height in centimeters minus 152.4) for women.
 *Represents peak inspiratory pressure rather than plateau pressure.
 †Mean values at earliest recorded time point are reported and represent lung-protective vs control ventilation groups.
 ‡Tidal volume available in milliliters only.
 §Mortality at hospital discharge or at 180 days.
 ||28-Day mortality.
 ¶60-Day mortality.
 #In-hospital mortality.

Quadro VII. Comparação dos diferentes estudos randomizados e controlados que utilizaram estratégias protectoras em pacientes com SDRA ⁽⁷⁰⁾

Assim, a utilização estratégica de ventilação mecânica invasiva com um volume corrente baixo (≤ 6ml/Kg de peso corporal previsto) e a manutenção de uma pressão de plateau máxima de 30cmH₂O são recomendados – Fig.10, evitando algumas complicações, como sejam o barotrauma ou a hiperdistensibilidade alveolar. ^(70,71)

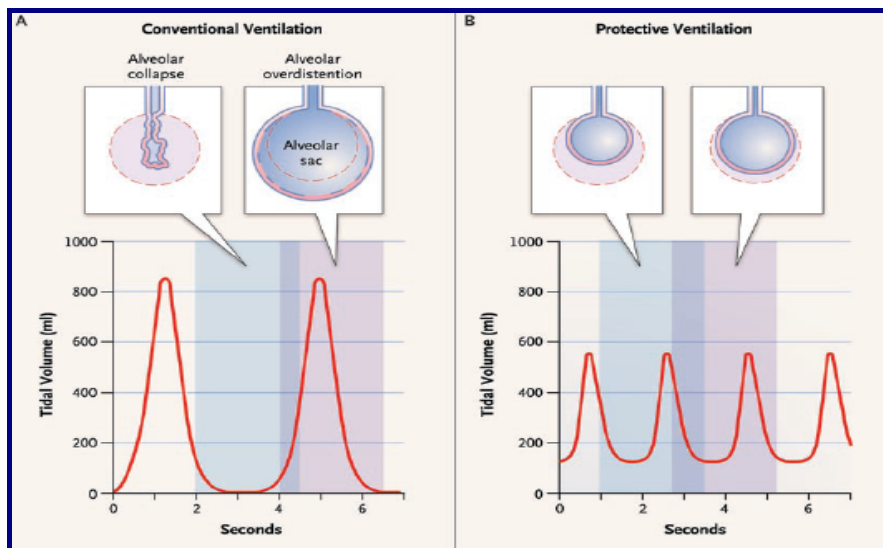


Figura 10. Comparação da ventilação convencional com a ventilação protectora ⁽⁷¹⁾

Este exemplo de ventilação mostra que a ventilação convencional com Vt de 12ml por Kg e PEEP 0cm de H₂O pode levar à distensão exagerada na inspiração e ao colapso na expiração (painel A). Ventilação protectora com Vt de 6ml por Kg limita a distensão pulmonar e o colapso no final da expiração.

Pressão expiratória final positiva (PEEP)

Na SDRA, os alvéolos da região pulmonar dependente apresentam complacência exageradamente reduzida em relação aos alvéolos não dependentes. Assim sendo, a cada expiração, os alvéolos dependentes atingem um volume crítico de encerramento, resultando no *colapso alveolar*. Em consequência, durante a inspiração, estes alvéolos colapsados são reabertos. A repetição cíclica de abertura e colapso alveolar gera forças bastante altas e capazes de causar lesão tecidual (“*atelectrauma*”).

O uso da PEEP evita que os alvéolos menos complacentes colapsem no fim da expiração, estabilizando o melhor possível a lesão alveolar, melhorando as áreas com relação ventilação-perfusão baixas e shunt presente ^(23,60) (Fig.11), assim como melhora a oxigenação através do aumento da capacidade residual funcional. Contudo, o uso excessivo de PEEP também tem riscos: aumenta o risco de barotrauma (pneumotorax, pneumomediastino...) ou gera hiperinsuflação de certos segmentos pulmonares, podendo causar efeitos adversos hemodinâmicos, por aumento da pressão intratorácica com consequente diminuição do retorno venoso ao coração (pré-carga). ^(72,73,74)

Estratégias que aplicam PEEP adequado ao mesmo tempo que evitam a distensão exagerada dos alvéolos são capazes de prevenir a produção de substâncias pró-inflamatórias (“*biotrauma*”) que podem adversamente afectar a sequência de progressão da lesão pulmonar, bem como causar dano em órgãos distantes pela entrada dessas substâncias na circulação.

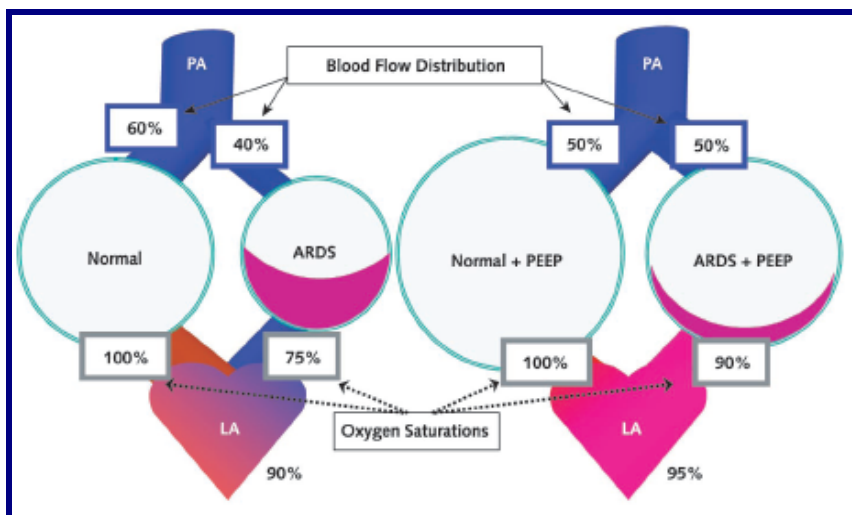


Figura 11. Efeito do shunt alvéolo-capilar e da PEEP nas trocas gasosas pulmonares ⁽²⁹⁾

Uma estratégia que limita o VC e ao mesmo tempo aplica uma PEEP ideal, com frequência respiratória mais elevada, pode resultar em redução do volume minuto com consequente hipercapnia, que poderá ser tolerada, dentro do conceito de “hipercapnia permissiva”. ⁽⁷²⁾

Hipercapnia permissiva

A hipercapnia permissiva não é, por si só, uma estratégia ventilatória, mas uma consequência comum da ventilação com VC baixo. Aparece, assim, como um efeito colateral aceitável da hipoventilação.

Pode, no entanto, originar alguns efeitos deletérios, como arritmias cardíacas, depressão do miocárdio, hipertensão pulmonar e aumento do fluxo sanguíneo cerebral. Desses efeitos, o mais preocupante é o aumento do fluxo sanguíneo cerebral, que poderá contribuir para edema cerebral e hipertensão intracraniana. Em função desses efeitos, a hipercapnia está contraindicada em pacientes com hipertensão intracraniana e em pacientes com grande instabilidade hemodinâmica. ⁽⁷²⁾

Outro ponto controverso em relação à hipercapnia permissiva diz respeito aos níveis de PaCO₂ e de pH que podem ser tolerados. Como parâmetros a serem inicialmente seguidos,

pode-se dizer que níveis de PaCO₂ de 80mmHg e pH de 7,20 poderão eventualmente ser tolerados. Níveis de pH menores que 7,20 devem ser corrigidos com a infusão lenta de bicarbonato de sódio (infusões de 1mEq/kg em mais de 1 hora, podendo ser repetido em perfusão mais lenta na tentativa de se manter o pH > 7,20).⁽⁷²⁾

PEEP ideal

Diferentes técnicas têm sido descritas para escolher a “*PEEP*” *ideal*”, mas nenhuma consegue reunir todas as qualidades necessárias para ser preconizada como a melhor. Entre essas qualidades destacam-se a “aplicabilidade à beira do leito”, a possibilidade de recrutamento do maior número possível de alvéolos, a convicção de não haver hiperdistensão de unidades alveolares, a verificação da melhor troca gasosa possível para aquele paciente, a ausência de repercussão hemodinâmica e a aplicabilidade em diferentes condições da SDRA.⁽⁷²⁾

Destacam-se três estratégias que receberam destaque ao longo dos anos de estudo em SDRA. A primeira, talvez a mais antiga, consiste na titulação da PEEP com base na FiO₂ necessária. Para padronizá-la, podemos estabelecer um espectro de elevação da PEEP, conforme o utilizado pelo grupo norte-americano para o estudo da SDRA, o ARDS-Network (Quadro VIII).⁽⁷³⁾

FiO ₂	PEEP
0.3	5
0.4	5–8
0.5	8–10
0.6	10
0.7	10–14
0.8	14
0.9	14–18
1.0	18–24

Quadro VIII. Protocolo de elevação progressiva da PEEP conforme a FiO₂ necessária⁽⁷²⁾

Outra estratégia consiste na pesquisa da PEEP que se associa com a melhor complacência do sistema respiratório, medindo-a através de diferentes níveis de PEEP, testados de *forma aleatória*. A PEEP a ser ajustada será aquela que corresponde à melhor complacência, ou segundo alguns autores 2cm H₂O acima dessa PEEP (2cm H₂O, acima do ponto de inflexção inferior da curva, Fig.9, o que dá uma média de 15-16cm H₂O).⁽⁷³⁾

A terceira estratégia para ajuste da PEEP consiste na utilização da TAC. Durante o exame, observa-se a abertura dos alvéolos com manobras de recrutamento e o momento em que, reduzindo-se progressivamente a PEEP, começa a aparecer novamente colapso alveolar. A PEEP escolhida será aquela imediatamente antes do reaparecimento de áreas de colapso alveolar.

Qualquer que seja a técnica escolhida para titulação da PEEP, ela deve ser realizada após manobras de recrutamento alveolar (Fig.12). Após a escolha da PEEP, é importante observar o comportamento hemodinâmico do paciente, embora habitualmente a PEEP escolhida por essas técnicas não traga, em geral, grandes repercussões.^(73,74,75)

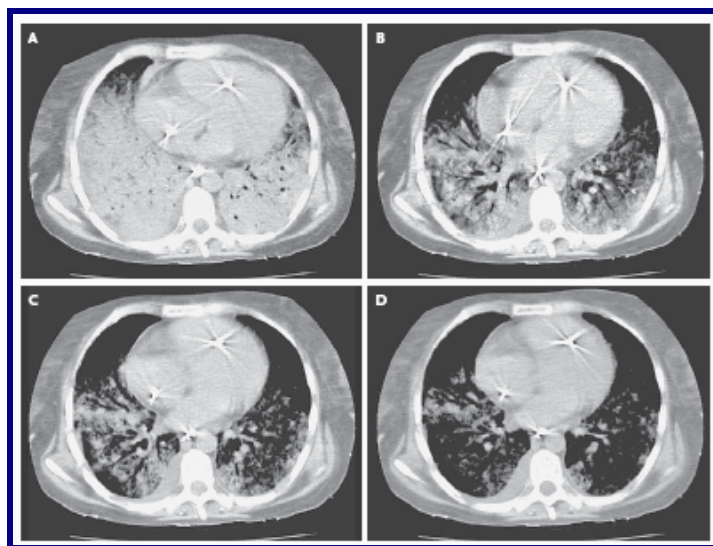


Figura 12. Efeito do PEEP nos doentes com SDRA⁽⁷²⁾

(Painéis A a D mostram a resolução progressiva dos infiltrados após aplicação de uma PEEP cada vez mais elevada)

Modos de ventilação

Ventilação por Pressão-controlada versus ventilação com Volume-controlado

Os ventiladores mecânicos convencionais modernos oferecem uma crescente variedade de modos de ventilação para o paciente com SDRA. Entretanto, conceptualmente, a maioria dos modos de ventilação na SDRA assemelham-se pelo facto de que são ciclados por tempo e limitados por volume ou pressão. ⁽⁷⁶⁾

Um modo ciclado por tempo e limitado por volume significa que o ciclo (inspiração e expiração) é controlado por tempo (tempo inspiratório e frequência respiratória), sendo que, durante a fase inspiratória do ciclo, um certo volume pré-determinado pelo operador é administrado. Um modo ciclado por tempo e limitado por pressão significa que o ciclo (inspiração e expiração) é controlado por tempo, sendo que, durante a fase inspiratória do ciclo, uma pressão pré-determinada pelo operador é administrada. ⁽⁷⁶⁾

Na ventilação limitada por volume, o VC administrado a cada inspiração gera uma certa pressão na via aérea (que é medida e controlada nos ventiladores actuais). Da mesma forma, na ventilação limitada por pressão, a aplicação de um gradiente de pressão entre o ventilador e a via aérea resulta na entrada de um certo VC, que pode ser medido e controlado. ⁽⁷⁶⁾

É importante enfatizar que nenhum modo de ventilação convencional se mostra clinicamente superior ao outro no tratamento dos pacientes com SDRA, desde que respeitados os princípios de ventilação protectora. ⁽⁷⁶⁾

No entanto, a ventilação por pressão-controlada (VPC) tem sido utilizada como opção *preferencial* de ventilação na SDRA, associada ou não à inversão da relação inspiração-expiração, discutida separadamente. Quando comparada com a ventilação por volume-controlado (VVC), a VPC, em função de seu fluxo desacelerado, apresenta vantagens: melhor distribuição da ventilação, com menor espaço morto, menor pico de pressão nas vias aéreas,

menor pressão média das vias aéreas, maior complacência, redução da PaCO_2 e aumento da PaO_2 . Além disso, com a VPC, ao contrário da VVC, tem-se a segurança de não haver hiperdistensão de alvéolos com menor resistência e maior complacência, facto que evita a lesão induzida pelo ventilador e frequentemente problemas graves, como por exemplo, o barotrauma ou a hiperdistensibilidade alveolar. ^(76,77)

Apesar disso, existem alguns autores, incluindo o grupo ARDS Network, que continuam a preferir o modo de ventilação por volume-controlado. ⁽⁶⁷⁾ A ARDS Network apresenta o seguinte esquema de ventilação protectora (Quadro IX).

Variable	Setting
Ventilator mode	Volume assist-control
Tidal volume (initial) (ml/kg)	6 (adjusted according to plateau pressure)
Plateau pressure (cm H ₂ O)	<30
Rate (breaths/min)	6–35
I:E ratio	1:1–1:3
Oxygenation target	
PaO_2 (kPa)	7.3–10.7
SpO_2 (%)	88–95
PEEP and FiO_2	Set according to predetermined combinations (PEEP range 5–24 cm H ₂ O)

Quadro IX. Protocolo de ventilação pulmonar protectora do estudo da ARDSNet ⁽⁶⁷⁾

Ventilação com relação inspiração-expiração invertida (VRI)

A inversão da relação inspiração-expiração é uma estratégia usada na SDRA com o objectivo de aumentar a pressão média nas vias aéreas e de melhorar a oxigenação, podendo ser obtida tanto na ventilação por pressão-controlada quanto na por volume-controlado.

São vários os mecanismos implicados. O prolongamento do tempo inspiratório mantém os alvéolos abertos por um período maior e permite o recrutamento de alvéolos que de outra forma poderiam permanecer atelectasiados. A diminuição do tempo expiratório impede o completo esvaziamento dos alvéolos, mantendo uma pressão positiva ao final da expiração (“*auto-PEEP*”). ⁽⁷⁹⁾

Outra vantagem da VRI é a redução do espaço-morto em função de uma melhor distribuição do fluxo inspiratório e permitir uma maior ventilação colateral entre os alvéolos. A diminuição do espaço-morto permite a ventilação com menor volume corrente e/ou frequência respiratória, reduzindo o risco de barotrauma. ^(79,80)

Apesar dos benefícios teóricos, a atenção dada inicialmente à VRI tem reduzido, provavelmente pela maior eficácia da ventilação com a implementação das manobras de recrutamento e ajustes de PEEPs elevadas.

Entretanto, a VRI também se associa a complicações, que se devem ter em conta. À medida que se aumenta a pressão média das vias aéreas e a auto-PEEP, pode ocorrer diminuição do débito cardíaco e, conseqüentemente, do transporte de oxigênio aos tecidos. A VRI também aumenta a probabilidade de barotrauma, origina instabilidade hemodinâmica, faz diminuir o transporte de O₂ e pode requerer significativa sedação e possivelmente bloqueadores neuro-musculares. Quando não há sincronismo do paciente com o ventilador durante a VRI, a eficácia da ventilação estará comprometida. ⁽⁸⁰⁾

Outras estratégias ventilatórias actuais

Para pacientes com hipoxemia refractária, pode se considerar outras estratégias, como a ventilação com terapia de posição, a ventilação de alta-frequência, etc., mas a maioria estratégias ainda não demonstraram melhorar a mortalidade.

Ventilação com terapia de posição

A simplicidade e o baixo custo do uso do decúbito ventral - “Prone position” (Fig.13), associados a relatos de melhoria na oxigenação em 60 a 70% dos pacientes com SDRA, popularizaram o uso desta modalidade terapêutica. Vários mecanismos têm sido propostos para explicar esse efeito no paciente em decúbito ventral, como melhor relação entre

ventilação e perfusão, aumento do volume pulmonar no final da expiração e mudanças regionais de ventilação associadas a alterações mecânicas da parede torácica.⁽⁸¹⁾



Figura 13. Decúbito ventral num doente com SDRA monitorizado numa UCI

A distribuição do edema e do colapso alveolar na SDRA não é uniforme, predominando na região dorsal ou dependente da gravidade, provocando um aumento do peso do pulmão e uma pressão pleural mais positiva na região dorsal relativamente à ventral, favorecendo a atelectasia nessas regiões. A ventilação concentra-se nas porções ventrais, havendo uma grande área de pulmão não ventilado nas porções dorsais. Ao mesmo tempo, a perfusão pulmonar não é uniforme. Os vasos das regiões dorsais apresentam, anatomicamente, menor resistência ao fluxo de sangue, recebendo maior parte do débito do ventrículo direito. Assim, as regiões não ventiladas, dorsais ou dependentes, são mais perfundidas, determinando um grande “shunt” responsável pela hipoxemia na SDRA.⁽⁸¹⁾

Quando colocado o paciente em decúbito ventral, inverte-se a acção da gravidade sobre o edema, que será distribuído para as regiões ventrais. As porções dorsais do mediastino, coluna vertebral e musculatura paravertebral, são mais estáveis e não “desabam” sobre o pulmão, reduzindo o seu impacto sobre as pressões pleurais e, portanto, sobre o colapso alveolar. Por outro lado, as diferenças regionais da perfusão pulmonar não são dependentes da gravidade, mas sim anatómicas, ou seja, mesmo em decúbito ventral, a perfusão será

predominante nas porções dorsais. Assim, o resultado final é a redução do shunt e melhoria da hipoxemia (Fig.14).⁽⁸²⁾

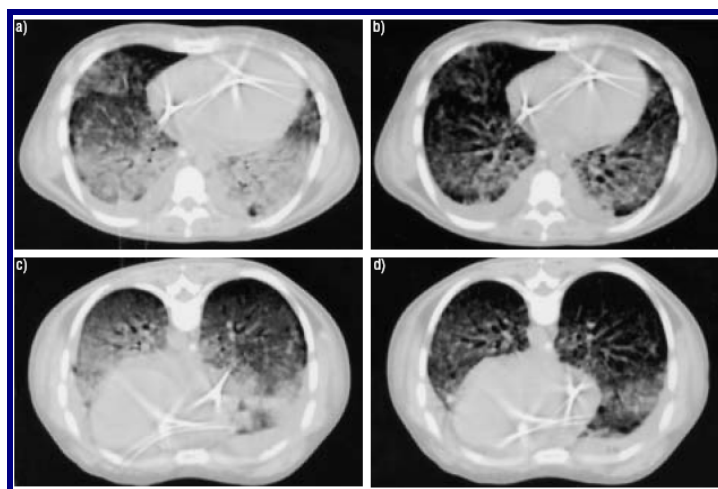


Figura 14. Efeito nas densidades pulmonares em decúbito dorsal a) final da expiração e b) final da inspiração, e em decúbito ventral c) final expiração e d) final da inspiração.⁽⁸²⁾

Apesar de os doentes com SDRA apresentarem uma melhor oxigenação, quando colocados nesta posição, o impacto desta conduta na evolução final e prognóstico não está bem estabelecido. Gattinoni e colaboradores⁽⁸¹⁾ realizaram um estudo multicêntrico e controlado, no qual pacientes com SDRA foram randomizados a receber tratamento convencional (decúbito dorsal) ou tratamento em decúbito ventral, por 6 ou mais horas por dia, durante 10 dias, tendo-se verificado que apesar de um aumento da oxigenação, o uso do decúbito ventral não resultou em redução da mortalidade.

Vários factos podem explicar esses achados, a mais simples dos quais, é o uso do decúbito ventral não prevenir ou atenuar o avanço da lesão pulmonar em pacientes com SDRA. Por outro lado, apesar de incluir 304 pacientes, esse estudo provavelmente não tinha poder estatístico adequado para mostrar diferenças entre os grupos, uma vez que a SDRA mostra características heterogêneas, exigindo amostras de grande tamanho. É possível, ainda, que o tempo de exposição limitado ao decúbito ventral possa explicar a falha dessa estratégia, pois os pacientes randomizados no grupo de decúbito ventral assumiram essa posição por apenas 7 horas por dia (ou apenas 30% do tempo), e por um máximo de 10 dias.

Pelo trabalho de Gattinoni e colaboradores⁽⁸¹⁾ verificou-se, ainda, que a taxa de ocorrência de complicações graves na posição de decúbito ventral, como extubação acidental, hipotensão grave e arritmias, é baixa, provavelmente pelo trabalho dos enfermeiros e fisioterapeutas nos cuidados com o manuseamento dos pacientes nesta posição. Trabalho esse exigente e de permanência contínua desses técnicos de saúde à cabeceira do doente.

Outras complicações menos graves são mais comuns, tais como: edema facial, ulcerações cutâneas, obstrução das vias aéreas e dificuldade com a alimentação enteral.^(81,82) Outro ponto desfavorável é que, em posição de decúbito ventral, a necessidade de sedação é maior, o que pode aumentar a ocorrência de paralisia neuromuscular, que aparece frequentemente em pacientes graves internados nas unidades de cuidados intensivos.⁽⁸³⁾

Até que resultados concretos estejam disponíveis, a recomendação de colocar pacientes com SDRA em decúbito ventral, na tentativa de melhorar a oxigenação e permitir exposição a menores concentrações de oxigénio, parece ter razoável fundamento teórico e poucos riscos associados, se em associação com outros métodos mais convencionais.

Ventilação de alta-frequência (VAF)

A ventilação com alta-frequência utiliza volumes correntes muito pequenos com frequências respiratórias elevadas. Este esquema de ventilação pode ser atractivo nos doentes com SDRA porque permite atingir os principais objectivos da ventilação protectora – evita a sobredistensão e a atelectasia dos alvéolos, enquanto mantém PCO_2 normal assim como a oxigenação arterial.⁽⁸⁴⁾

Vários tipos de VAF estão disponíveis, apesar de que apenas a ventilação com pressão positiva de alta-frequência (VPPAF), a ventilação a jacto (VJAF) e a ventilação oscilatória de alta-frequência (VOAF) terem significado na prática clínica (Fig.15).

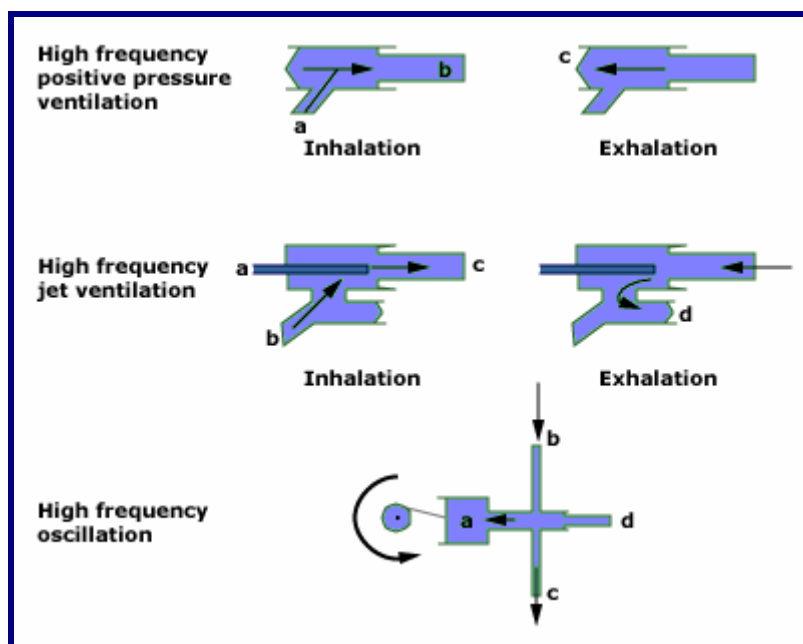


Figura 15. Modos de ventilação de alta-frequência ⁽⁸⁴⁾

Na ventilação com pressão positiva de alta-frequência o ar entra com pressão elevada (a) durante a inspiração e passa através do tubo endotraqueal (b) até ao paciente, com alguma perda de ar para a atmosfera. Na expiração o ar sai através de uma válvula otimizada (c).

Na ventilação a jacto, o ar entra com alta pressão por uma canula (a) a um nível seleccionada do tubo endotraqueal (c), entrando também ar adicional pelo efeito Venturi (b). Durante a expiração o ar sai passivamente por um sistema valvular (d).

Na ventilação oscilatória de alta-frequência um pistão ou diafragma (a) oscila com o ar circulante (seta curva), entrando (b) e saindo (c) ar numa taxa constante.

Estudos clínicos com VPPAF e VJAF em comparação com ventilação convencional foram desapontadores e resultaram no abandono dessas modalidades no tratamento dos pacientes com SDRA. ⁽⁸⁴⁾

Na VOAF, volumes correntes que se aproximam ao espaço morto são colocados e retirados activamente da via aérea com uma frequência entre 3 e 15 hertz (180 a 900 ciclos por minuto) através do movimento de um pistão ou de um diafragma. A suposta vantagem da VOAF é que, devido aos pequenos volumes correntes em cada ciclo, esta modalidade é capaz de ventilar pacientes com SDRA em uma “zona de segurança” que evita tanto a hiperinsuflação alveolar na inspiração quanto o fechamento e reabertura cíclica de alvéolos na expiração. A oxigenação e a ventilação são controladas independentemente na VOAF. ⁽⁸⁵⁾

Estudos realizados em animais e crianças usando VOAF foram favoráveis, mas muito trabalho ainda é necessário para determinar o valor da VOAF em adultos com LPA/SDRA. Num estudo retrospectivo com 148 pacientes ⁽⁸⁶⁾ foi comparado o uso de uma ventilação convencional (VC 6-10ml/kg de peso e PEEP 10-18cm H₂O) com VOAF (iniciada a 5 Hz e fluxo médio de 40L/min com uma pressão média de 5cm H₂O superior à usada na ventilação convencional), e foi demonstrado que apesar de um aumento inicial da oxigenação com a HFOV, não houve diferenças entre os dois grupos às 24h.

O uso de VOAF pode ser considerado como um modo de ventilação promissor mas apenas experimental para estes doentes. ^(87,88)

Ventilação não invasiva

A ventilação dos pacientes com LPA e SDRA geralmente é feita de modo invasivo com tubo endotraqueal, mas em casos seleccionados, pode ter sucesso uma ventilação não invasiva ^(72,73), evitando-se muitas das complicações associadas à entubação, como lesões do tracto respiratório superior, traqueomalácia, estenose traqueal, sinusite e pneumonia associada à ventilação, assim como permitindo que o doente comunique e se alimente normalmente. ^(87,88)

A ventilação não invasiva pode ser importante em casos de doentes imunodeprimidos ou pode ser tentada numa fase inicial da SDRA, mas geralmente não é a melhor escolha para a maioria dos pacientes, uma vez que a síndrome está associada a instabilidade respiratória grave, alterações da consciência, perturbação hemodinâmica, coma e insuficiência de múltiplos órgãos. ⁽⁸⁹⁾

Assim, não existem estudos demonstrando o efeito da ventilação não invasiva nas taxas de mortalidade e morbidade dos doentes com SDRA e, por isso, não pode ser recomendada até que mais investigação seja realizada.

Ventilação líquida parcial

A ventilação líquida parcial (VLP) é uma técnica que emprega substâncias perfluoronadas de carbono que dispõem de grande capacidade de dissolução de oxigénio e gás carbónico. Na VLP, o perfluorocarbono líquido é colocado no pulmão por via endotraqueal, de forma a ocupar a capacidade residual funcional, enquanto que volumes de gás são introduzidos através de um ventilador convencional a cada ciclo inspiratório. A vantagem potencial da VLP na SDRA vem do facto de que, quando o pulmão é ocupado por líquido, ele passa a ter uma tensão superficial uniforme, ao contrário da tensão superficial heterogénea característica da SDRA. Isto ocorre porque o perfluorocarbono forma uma interface líquido-líquido na superfície alveolar, em contraste com a interface ar-líquido encontrada na ventilação convencional. ⁽⁹⁰⁾

Um perfluorocarbono de grau de pureza média, chamado perflubron (C8-F17-Br1), tem sido testado com sucesso no tratamento da lesão pulmonar aguda, em laboratório. Hoje sabemos que o perflubron, assim como outros perfluorocarbonos que eram considerados biologicamente inertes, têm efeitos biológicos antiinflamatórios e produzem componentes celulares contra o dano oxidativo. Entretanto, o entusiasmo pela VLP em laboratório não tem correspondido na prática clínica.

Assim, estudos controlados não demonstraram superioridade da VLP, em comparação com a ventilação protectora convencional. ^(91,92)

No presente momento, dada a falta de evidência clínica e científica, não se justifica o uso rotineiro de VLP em pacientes com LPA/SDRA, mantendo-se apenas em utilização experimental. ^(91,92)

Terapêutica de suporte

Pacientes com SDRA necessitam de um tratamento de suporte ajustado meticulosamente, incluindo administração de fluidos, uso de sedativos e bloqueadores neuromusculares, monitorização hemodinâmica, suporte nutricional, controlo da glicemia, avaliação e tratamento das pneumonias nosocomiais, e profilaxia da trombose venosa profunda e da hemorragia digestiva.

Administração de fluidos

O aumento da permeabilidade capilar é a causa primária de edema pulmonar na SDRA inicial; assim, a quantidade de edema formado depende directamente da pressão hidrostática, já que a força oncótica não consegue manter os fluidos dentro dos capilares, como se evidencia nas Figuras 16 e 17. ^(93,94,95,96)

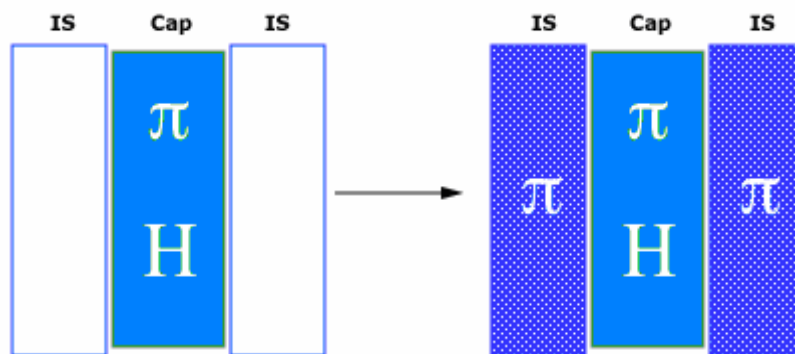


Figura 16. Relação entre as forças oncóticas e hidrostáticas e a formação do edema ⁽⁹⁵⁾

O aumento da permeabilidade capilar pulmonar resulta de uma perda do gradiente osmótico entre o capilar pulmonar (cap) e o interstício alveolar (IS). Como resultado, as forças osmóticas (π) que tendem a reter os líquidos nos capilares são perdidas e a formação do edema torna-se mais relacionada com as forças hidrostáticas (H).

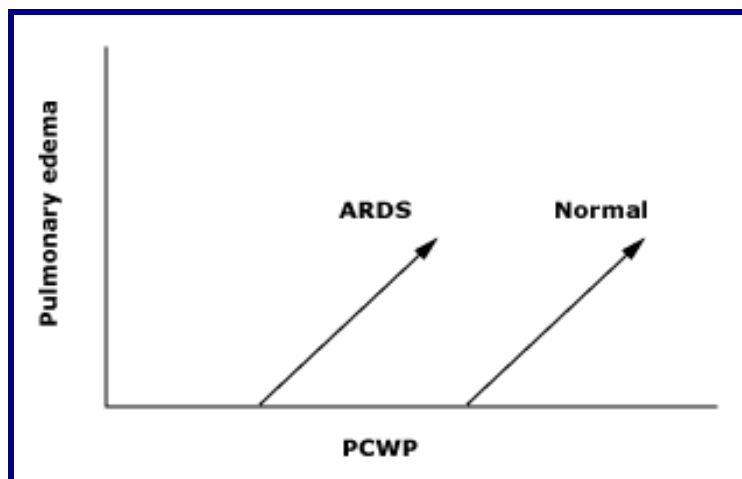


Figura 17. Relação da Pressão capilar e a formação do edema ⁽⁹⁵⁾

Gráfico hipotético para ilustrar a relação entre a pressão hidrostática capilar, mensurável através da pressão de enchimento capilar (PCWP), e a formação do edema pulmonar. Para qualquer pressão hidrostática, o edema pulmonar é muito mais frequente na SDRA (onde a permeabilidade capilar está aumentada) do que no pulmão “normal”. A diminuição da PCWP, por exemplo por diurese, pode diminuir a formação do edema.

Como resultado, o edema pulmonar é mais propenso a desenvolver-se na SDRA, o que leva à necessidade de uma estratégia de tratamento conservador com líquidos e uma ponderação sobre a quantidade e qualidade desses mesmos fluidos a administrar. ⁽⁹³⁾

Para a expansão intravascular rápida (“ressuscitação inicial”), em pacientes hipotensos ou com lactato sérico aumentado (> 4mmol/L), pode-se usar coloides ou cristalóides, já que estudos clínicos controlados não são conclusivos quanto à superioridade de coloides ou cristalóides. ⁽⁹³⁾ A escolha do tipo de líquido para expansão intravascular rápida deve ser baseada nas necessidades do paciente para um determinado momento, considerando a urgência da reanimação, o tipo de perda ocorrida e a disponibilidade de fluidos, bem como ainda a pressão coloido-osmótica plasmática. ^(93,94)

A quantidade de administração de fluidos em pacientes com SDRA também é alvo de debate. É inquestionável que pacientes com choque e/ou hipovolemia grave, ambos factores de risco para SDRA, devem ser agressivamente ressuscitados, geralmente com volumes infundidos excedendo 60 ml/kg na primeira hora, pois esta prática diminui a mortalidade e não está associada com aumento da incidência de SDRA. ⁽⁹⁵⁾

Após estabilização hemodinâmica do paciente com SDRA, devem ser concentrados esforços para minimizar o extravasamento capilar e o edema pulmonar que ocorre na SDRA. ⁽⁹⁶⁾

Vários estudos observaram o efeito da administração de líquidos em pacientes com SDRA. ^(96,97) Num estudo com 40 pacientes com SDRA, Humphrey e colaboradores ⁽⁹⁷⁾ verificaram uma diminuição significativa da mortalidade nos pacientes cuja pressão de oclusão da artéria pulmonar foi reduzida em mais de 25%, em comparação com aqueles em que a pressão não foi reduzida ou o foi apenas ligeiramente.

Num outro estudo randomizado, realizado por Mitchell e colaboradores, para avaliação do impacto da administração de fluidos, foi privilegiado a restrição de líquidos e a diurese em pacientes com edema pulmonar, concluindo-se uma diminuição do líquido pulmonar extravascular, com menos dias de ventilação e menos tempo nas unidades de cuidados intensivos. ⁽⁹⁸⁾

O grupo norte-americano (ARDS Network) realizou um estudo, multicêntrico, randomizado e controlado, da administração de fluidos de forma “conservadora”, em comparação com administração “liberal”. Os resultados apontam para uma superioridade da estratégia conservadora, em termos de melhoria da lesão pulmonar e diminuição da duração da ventilação mecânica, sendo por isso sensato manter o volume intravascular num nível mais baixo, mas que permita a manutenção da perfusão sistêmica adequada, avaliada pela função renal, cardíaca, função laboratorial e pelo estado do equilíbrio ácido-base ^(97,98,99)

Estes resultados estão de acordo com o estudo realizado por Wiedemann e colaboradores, que no mesmo sentido preditivo concluíram que a estratégia conservadora de tratamento de fluidos melhora a função pulmonar, diminui a duração da ventilação mecânica, o tempo de internamento, sem haver aumento de falência multiorgânica não pulmonar. ⁽⁹⁶⁾

Assim, medidas agressivas para reduzir a pressão da aurícula esquerda com restrição de líquidos e diuréticos devem ser um aspecto a ter em conta no tratamento da SDRA, excepto apenas quando surge hipotensão e/ou hipoperfusão de órgãos críticos. ^(97,98,99)

O uso selectivo de inotrópicos também poderá ser necessário para manter o retorno venoso e aumentar o transporte e consumo de oxigénio.

Sedação

Muitos pacientes com SDRA necessitam de sedação e analgesia para tolerar a ventilação mecânica e diminuir o consumo de oxigénio. ^(100,101) O estudo de Swinamer e colaboradores, com 7 doentes em estado crítico, demonstrou que a administração de morfina diminui a energia total e a energia em repouso dispendida, em 8 e 6 % respectivamente. ⁽¹⁰¹⁾

Entretanto, vários artigos demonstram a significativa morbidade associada com a sedação excessiva. Estratégias como diminuir temporariamente a sedação ⁽¹⁰²⁾, evitar infusões contínuas de sedativos ⁽¹⁰³⁾ e seguir um protocolo de sedação e analgesia ⁽¹⁰⁴⁾ podem ter efeitos benéficos, como diminuir o tempo que necessitam de ventilação e o número de infecções nosocomiais.

Dois estudos mostraram não existirem evidências da necessidade de aumentar a sedação nos doentes ventilados com pequenos volumes totais, em comparação com a ventilação tradicional com volumes maiores. ^(105,106)

Curarização

A toxicidade associada com os fármacos que causam bloqueio neuromuscular está reconhecida, sendo o prolongamento da fraqueza neuromuscular, após descontinuidade do fármaco, um dos problemas mais importantes. ⁽¹⁰⁷⁾

Embora a indicação mais comum dos bloqueadores neuromusculares seja facilitar a ventilação mecânica, estes fármacos só devem ser usados quando a sedação isoladamente é inadequada. ⁽¹⁰⁸⁾

Monitorização hemodinâmica

A monitorização hemodinâmica com cateter venoso central (CVC) foi comparada com a guiada por cateter arterial pulmonar (CAP) em pacientes com LPA e SDRA. ⁽⁵¹⁾ Esse estudo mostrou não existir diferenças na mortalidade, função pulmonar, dias de internamento e falência de múltiplos órgãos assim como, na existência de hipotensão, necessidade de diálise e uso de vasopressores entre os dois grupos. No entanto, as complicações relacionadas com o cateter, predominantemente as arritmias, são cerca de duas vezes mais frequentes no grupo com CAP.

Conclui-se, assim, que o CAP não deve ser usado por rotina na monitorização dos doentes com LPA e SDRA. ⁽⁵¹⁾

Suporte nutricional

Pacientes com SDRA apresentam necessidades calóricas elevadas em função do seu intenso estado catabólico (pelo stress do trauma, sépsis, cirurgia ou pelo processo inflamatório que acompanha a lesão pulmonar). Necessitam, por isso, de uma nutrição parenteral ou enteral adequada, uma vez que o défice calórico pode resultar em alterações dos mecanismos e defesa, bem como da capacidade de cicatrização.

A nutrição enteral deve ser preferível em relação à parenteral, pois está associada a menor complicações infecciosas, evitando entre outras, a disbiose intestinal. Um estudo com voluntários humanos saudáveis mostrou que o receber nutrição parenteral está associada a níveis mais elevados de factor de necrose tumoral, glucagon e adrenalina hepáticos e a

elevadas temperaturas febris em resposta a endotoxinas em comparação com o receber nutrição enteral.

Contudo, a nutrição enteral é muitas vezes pouco tolerada, sendo frequentemente necessário recorrer à nutrição parenteral ou a nutrição mista. ⁽⁷¹⁾

Controlo da glicemia

Existem cada vez mais evidências a favor de um bom controlo da glicemia nos doentes em estado crítico. Embora não haja estudos apenas em pacientes com SDRA, os que existem em pacientes em estado crítico são suficientes para justificar um controlo rigoroso da glicemia, evitando hiperglicemias neste grupo de pacientes. ^(109,110)

Prevenção e diagnóstico precoce de infecções intercorrentes

Por requerer técnicas invasivas por períodos prolongados, como cateteres vasculares e vesicais, intubação endotraqueal e ventilação mecânica, o paciente com SDRA é alvo frequente de infecções secundárias, principalmente as pulmonares.

No estudo de Delclaux e colaboradores, com 30 doentes com SDRA grave, 60% desenvolveram pneumonia nosocomial, sendo que o episódio ocorreu em média cerca de 10 dias após o início da síndrome. ⁽¹¹¹⁾

O diagnóstico precoce e o tratamento preciso dessas infecções são de extrema importância, uma vez que as pneumonias secundárias agem como uma complicação pró-inflamatória adicional na SDRA, aumentando a mortalidade. ⁽¹¹²⁾

O diagnóstico clínico apresenta-se como um desafio, uma vez que sinais como febre, leucocitose e aumento de secreções brônquicas podem fazer parte da patologia de base. Na prática clínica, o diagnóstico precoce pode ser feito através da integração de alterações

radiológicas, aspecto e celularidade das secreções brônquicas e exames culturais de rotina (aspiração de secreções brônquicas, lavado bronco-alveolar e culturas dos vários líquidos orgânicos).

Assim como as demais infecções hospitalares, a prevenção é a melhor maneira de reduzir o risco de infecções pulmonares secundárias. ⁽¹¹³⁾ O isolamento de pacientes imunodeprimidos ou contagiosos e o uso de precauções universais de contacto, bem como a lavagem frequente das mãos, são manobras simples e altamente efectivas. O uso criterioso de antibioterapia, baseada no antibiograma de organismos isolados por cultura ou em dados epidemiológicos locais, também tem papel importante na prevenção de infecções secundárias. ^(113,114)

Profilaxia da Trombose venosa profunda (TVP)

A frequência da TVP e da embolia pulmonar (EP) em pacientes com SDRA é desconhecida mas o risco é certamente elevado. Estes pacientes têm múltiplos factores de risco para trombose venosa, incluindo imobilidade prolongada, trauma, activação da cascata de coagulação, e doenças subjacentes como obesidade ou malignidade.

Excepto em condições específicas que sejam consideradas contra-indicações (como hemorragia activa ou coagulopatia), todos os pacientes devem receber profilaxia para TVP. ⁽¹¹⁴⁾

Profilaxia da hemorragia digestiva

Os pacientes submetidos a ventilação mecânica por longos períodos estão em risco de hemorragia digestiva e por isso devem fazer profilaxia. ⁽¹¹⁵⁾

Novas terapêuticas

A SDRA apresenta uma mortalidade e a morbidade significativa, o que levou ao aparecimento de estratégias alternativas, que vamos rever em seguida. Até ao presente nenhuma destas terapêuticas demonstrou benefício clínico consistente e inequívoco.

Oxigenação por membrana extracorpórea e remoção extracorpórea de CO₂

Pacientes com hipoxemia refractária eram frequentemente tratados, nos anos 70, com oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), numa tentativa de manter a oferta de oxigénio sistémico e permitir a redução das pressões nas vias aéreas e da fracção inspirada de oxigénio. No estudo clínico randomizado de ECMO de Zapol et al ⁽¹¹⁶⁾, 90 pacientes com hipoxemia grave receberam ventilação mecânica isolada ou associada com ECMO, sendo a mortalidade em ambos os grupos superior a 90%. A relevância desse estudo é, actualmente, limitada, visto que o foco principal da ventilação mecânica no início dos anos 70 era a redução da FiO₂, em detrimento da redução das pressões nas vias aéreas e do volume corrente.

Outra técnica de suporte extracorpóreo objectivando “protecção pulmonar”, a ventilação com pressão positiva em baixa frequência associada à remoção extracorpórea de CO₂, foi comparada à ventilação mecânica convencional num ensaio clínico ⁽¹¹⁷⁾, sem diferenças na mortalidade dos pacientes entre os dois grupos.

Outros estudos mais recentes mostraram taxas de sobrevida superiores com o uso de suporte extracorporeal. Contudo, estas observações têm de ser enquadradas no contexto de um aumento da sobrevida sem ECMO. ^(71,118)

Assim, não há, no momento, justificação para o uso rotineiro de oxigenação, por membrana extracorpórea ou de remoção extracorpórea de CO₂ em pacientes com LPA/SDRA.

Terapêutica medicamentosa

Beta-agonistas

A investigação dos beta-agonistas como tratamento para LPA e SDRA começou pela observação de que o “Albuterol”, um beta-agonista de curta acção, aumentava a clearance do edema alveolar em pulmões transplantados e que o “salmeterol” inalado, um beta-agonista de longa acção, diminuía a incidência do edema pulmonar de altas altitudes. ^(119,120,121)

Em consequência destas observações, Perkins e seus colaboradores realizaram um estudo para verificar a eficácia e segurança dos beta-agonistas como terapêutica nos pacientes com LPA e SDRA. Esse estudo incluiu 40 pacientes, divididos aleatoriamente em dois grupos, recebendo albuterol intravenoso (IV) e tratamento placebo, durante 7 dias. O albuterol intravenoso esteve associado a menor edema pulmonar e menor pressão de plateau nas vias aéreas, mas a maior incidência de arritmias supraventriculares. O albuterol inalado não foi estudado. ⁽¹²²⁾

Apesar deste primeiro estudo ter sido promissor, o uso rotineiro de beta-agonistas para o tratamento da SDRA não pode recomendado até que novos estudos sejam realizados, com avaliação do seu benefício clínico.

Surfactante

As funções principais do surfactante endógeno são modelar a tensão de superfície alveolar e prevenir atelectasias. ⁽¹²³⁾ Adicionalmente, o surfactante facilita a clearance do muco e de radicais de oxigénio prejudiciais e suprime a inflamação. ^(124,125)

É bem conhecido, desde há muito tempo, que os pacientes com SDRA apresentam diminuição dos níveis de surfactante pela sua inactivação por proteínas plasmáticas, que invadem o

espaço alveolar, pela lesão dos pneumócitos tipo II (os quais produzem surfactante) e pela destruição dos constituintes do surfactante pelo processo inflamatório.⁽¹²⁶⁾

Essas alterações associadas ao sucesso da terapia com surfactante em recém-nascidos prematuros, levaram alguns intensivistas a especular o possível papel dessa substância no tratamento da patologia.

Entretanto, Anzueto e seus colaboradores não demonstraram benefício com o uso de surfactante inalado em pacientes adultos, em termos de melhorar a oxigenação, encurtar a duração da ventilação mecânica ou reduzir a mortalidade.⁽¹²⁷⁾ O método de administração empregue - aerossol, que resulta em retenção de menos de 5% da dose, bem como o tipo de surfactante utilizado (preparação fosfolipídica sem proteínas de surfactante) podem constituir as possíveis explicações para tal fracasso, não devendo, por isso, ser considerada uma evidência final.

Um novo estudo, em 2004, por Spragg e colaboradores, mostrou algum benefício do uso de "recombinant surfactant protein C-Based Surfactant" nos pacientes com SDRA, a nível da oxigenação, sem redução da mortalidade.⁽¹²⁸⁾

Vários estudos tem vindo a ser realizados⁽¹²⁹⁾ mas até que estudos definitivos estejam disponíveis, o uso rotineiro de surfactante em pacientes com SDRA não deve ser recomendado, sendo reservado para uso de exceção em situações especiais, nas quais o recrutamento de segmentos pulmonares não pode ser conseguido com métodos mais convencionais. Mesmo nestas situações, a utilidade do surfactante no SDRA é questionável, sendo necessários mais estudos para identificar o papel do surfactante nestes doentes e determinar a formulação, dose e duração a usar.⁽¹³⁰⁾

Vasodilatadores inalados

Existindo na SDRA uma hipoxemia grave, causada pelo shunt e pela diminuição da razão ventilação-perfusão (V/P), os vasodilatadores inalados, particularmente o óxido nítrico e as prostaglandinas, podem dilatar selectivamente os vasos dos pulmões ventilados, melhorando os parâmetros ventilatórios. Ao serem vasodilatadores inalados, actuam localmente e têm sobrevidas curtas, tendo poucos efeitos sistémicos e raramente causando hipotensão – Fig.18.

(131,132)

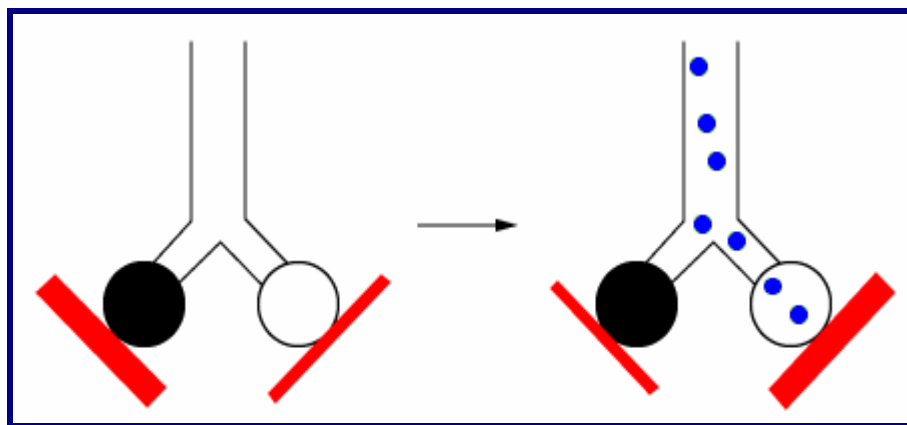


Figura 18. Efeito dos vasodilatadores inalados ⁽¹³¹⁾

Os vasodilatadores inalados (círculos azuis) dilatam preferencialmente os vasos pulmonares que irrigam os alvéolos funcionantes (círculos brancos), recrutando o sangue dos alvéolos menos ventilados (círculos pretos). O efeito esperado é aumentar a razão ventilação/perfusão.

Óxido Nítrico

O óxido nítrico, um potente vasodilatador, pode ser administrado por via inalatória, causando um efeito de relaxamento vascular pulmonar. ⁽¹³³⁾ O óxido nítrico administrado por esta via chega ao alvéolo, onde entra em contacto directo com a vasculatura pulmonar. Durante sua migração através da parede do vaso sanguíneo, causa um relaxamento directo da camada muscular, antes de alcançar o lúmen vascular. É então rapidamente desactivado por ligação à hemoglobina, resultando na formação de metemoglobina e impedindo o indesejável efeito de vasodilatação sistémica. O efeito vasodilatador pulmonar do óxido nítrico, associado ao facto

de que a vasculatura alvo é aquela adjacente a áreas ventiladas do pulmão, faz com que o efeito resultante seja não apenas o de uma redução da resistência vascular pulmonar, mas também uma diminuição do desequilíbrio entre ventilação e perfusão, e uma melhoria da oxigenação. Além disso, o óxido nítrico tem ações anti-inflamatórias e pró-inflamatórias, embora a contribuição dessas propriedades, sobre seus efeitos clínicos, não seja conhecida.

(134)

Vários estudos retrospectivos e randomizados foram realizados, mas o uso de óxido nítrico na SDRA tem sido desapontador. Apesar de melhorar transitoriamente a oxigenação, este benefício tem curta duração e não se traduz em benefícios a nível da mortalidade e, portanto, não deve ser recomendado rotineiramente na prática clínica. (134,135,136,137)

O óxido nítrico pode ser usado como terapia de exceção na recuperação temporário de pacientes com hipoxemia refractária a intervenções mais convencionais.

Prostaciclina

As prostaciclina inaladas (PGI_2) induzem respostas semelhantes ao óxido nítrico, existindo vários estudos demonstrando redução da hipoxia e da pressão da artéria pulmonar (Fig.19)

(138,139,140)

Tal como com o óxido nítrico, os pacientes desenvolvem melhoria da oxigenação e da hemodinâmica pulmonar a curto prazo, mas sem diminuição da mortalidade. Não está claro se estas respostas são clinicamente significativas. Assim, não podem ser recomendadas nos pacientes com SDRA.

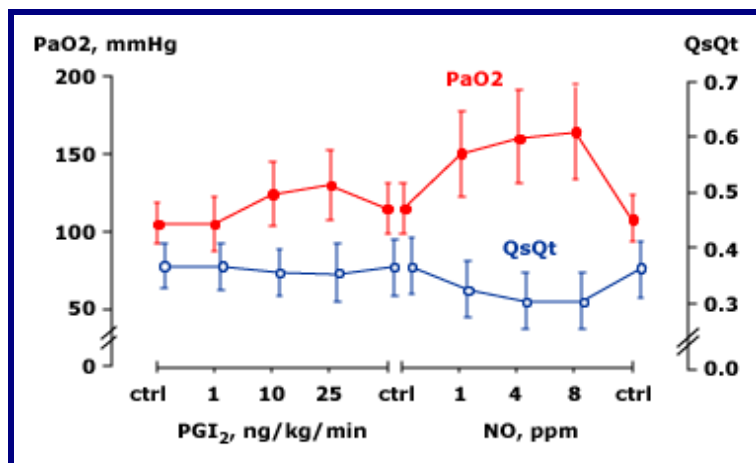


Figura 19. Efeito dos vasodilatadores inalados ⁽¹³⁸⁾

Os vasodilatadores inalados (círculos azuis) dilatam preferencialmente os vasos pulmonares que irrigam os alvéolos funcionantes (círculos brancos), recrutando o sangue dos alvéolos menos ventilados (círculos pretos). O efeito esperado é aumentar a razão ventilação/perfusão.

Terapêuticas anti-inflamatórias

Sabe-se que a lesão pulmonar aguda na SDRA é primariamente resultante de um agressivo processo inflamatório. A inflamação persistente e a fibrose estão correlacionadas com um pior prognóstico dos doentes. Os pacientes que acabam por falecer pela síndrome apresentam grandes quantidades de neutrófilos e citocinas pró-inflamatórias no lavado bronco-alveolar. ⁽¹⁴¹⁾ Baixos níveis de Interleucina 10 (IL10) e de antagonistas do receptor IL-1 também estão associados a pior prognóstico. ⁽¹⁴²⁾

Com base nestas observações, foi colocada a hipótese de que os agentes capazes de suprimir a inflamação e promover a reparação do pulmão teriam impacto positivo nos doentes com SDRA. Assim, corticoides, prostaglandinas E1 e outros moduladores da inflamação têm sido investigados com este propósito.

Corticosteróides

A corticoterapia empírica começou a ser utilizada em 1970, mas a partir de 1980 o seu uso foi diminuindo, ao ser demonstrado em vários estudos a ausência de benefício e o agravamento da SDRA. ⁽¹⁴³⁾

Vários estudos prospectivos e randomizados não demonstraram benefícios com o uso de corticoides e sugeriram um aumento da mortalidade em pacientes com sépsis. ⁽¹⁴⁴⁾

Num outro estudo clínico, incluindo 180 doentes, concluiu-se não existir benefício na sobrevivência hospitalar com o uso dos corticoides. O uso de metilprednisolona, duas ou mais semanas após o início da SDRA, estava associado com um aumento significativo da taxa de mortalidade em comparação com o grupo placebo. Contudo, os corticoides pareciam melhorar a fisiologia cardio-respiratória quando iniciados entre o terceiro e o sétimo dia após o surgimento da sintomatologia e podem também alterar o curso da doença. ^(145,146) O uso de corticoides, de uma forma preventiva, possivelmente aumenta a incidência de SDRA em adultos criticamente doentes, ao inibir a resposta normal de homeostasia. ⁽¹⁴⁵⁾

Os corticoides parecem elevar o risco de infecções secundárias e ter outros efeitos adversos, como neuromiopatias e fraqueza muscular, apenas quando usados em doses elevadas ou em utilização conjunta com neuromusculares. ^(145,146,147)

Um papel definitivo dos corticoides no tratamento da SDRA ainda não está completamente definido. ^(148,149) Necessita-se de bibliografia mais recente, até porque Meduri e colaboradores numa análise efectuada com 91 doentes com SDRA inicial grave (menos de 72 horas) concluíram que a metilprednisolona permitia uma significativa melhoria da disfunção não só pulmonar como também estrapulmonar e uma redução na duração da ventilação mecânica e na duração do internamento na UCI. ^(147,148)

Prostaglandina E1 (PGE1)

A PGE1 é um potente mediador anti-inflamatório endógeno e vasodilatador, podendo suprimir uma variedade de funções neutrofilicas, como produção de radicais livres, fagocitose e quimiotaxia. ⁽¹⁵⁰⁾ Alguns, mas nem todos os estudos, sugeriram que a PGE1 (ex. alprostadil, epoprostenol) pode diminuir o consumo de oxigênio, pelo aumento do débito cardíaco. ^(151,152,153)

A PGE1 está associada com efeitos colaterais graves, incluindo hipotensão, febre, diarreia, trombocitopenia, disritmias e aumento da hipoxemia por agravamento da razão ventilação/perfusão ^(154,155). A intolerância hemodinâmica frequentemente limita a dose de PGE1 que pode ser fornecida.

Um estudo randomizado e controlado, envolvendo 41 pacientes com SDRA, mostrou que a utilização de 7 dias de PGE1 conferia diminuição da mortalidade aos 30 dias. ⁽¹⁵⁶⁾ Contudo, um estudo subsequente envolvendo 100 pacientes não confirmou este efeito. ⁽¹⁵⁴⁾

A PGE1 em aerossol produz efeitos semelhantes ao óxido nítrico ou prostaciclina inaladas, com rápida redução da resistência vascular pulmonar e aumento da pressão de O₂. As experiências clínicas são mais limitadas com a PGE1 do que com outros vasodilatadores inalados, mas nenhum destes agentes demonstrou influência positiva no prognóstico. ⁽¹⁵⁷⁾

Outros agentes moduladores de inflamação

Apesar de terem apresentado resultados promissores em modelos experimentais de lesão pulmonar aguda, o benefício de fármacos anti-inflamatórios não esteróides, como a indometacina, o ibuprofeno e a procísteina, não foi demonstrado na prática clínica. O uso desses fármacos não pode ser recomendado, portanto, no tratamento de pacientes com SDRA. ⁽¹⁵⁸⁾

Antioxidantes

Espécies reactivas de oxigénio são importantes no início e propagação da SDRA. Os oxidantes tóxicos são produzidos pelos neutrófilos activados, macrófagos e células endoteliais pulmonares estimuladas ^(159,160), sendo os índices de stress oxidativo elevados nos pacientes falecidos com a síndrome. ⁽¹⁶⁰⁾

Por esta razão, têm sido desenvolvidos estudos com antioxidantes, como o glutatião e a lisofilina. Embora já tenha sido demonstrado algum benefício do uso destes agentes em animais ^(161,162), são necessários mais estudos para mostrar o seu valor na prática clínica.

Estudo Estatístico de Doentes com SDRA num Hospital Português

Introdução:

Para identificar o impacto potencial da SDRA na morbilidade e mortalidade, foi realizado um estudo de doentes com esta patologia num Hospital português, como se descreve de seguida.

Objectivo: Estudo da incidência, etiologias, causas de morte e factores de risco dos pacientes com SDRA e suporte terapêutico usado.

Materiais e métodos:

Este estudo consistiu num estudo retrospectivo, realizado através da consulta dos processos clínicos codificados com grupo homogéneo de diagnóstico (GDH) de SDRA do Hospital Distrital de Castelo Branco (Hospital Amato Lusitano), no período compreendido entre Janeiro de 2005 e Dezembro de 2007. Trata-se de um Hospital distrital, do interior do país, abrangendo uma área de referência com uma população essencialmente envelhecida e rural.

Todos os processos estudados corresponderam aos doentes internados na Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente desse hospital, num total de 24 casos.

Para a consulta dos processos levantados e para efectuar o estudo retrospectivo foram requeridas à Comissão de Ética as devidas autorizações, que a mesma deliberou favoravelmente, após consentimento do responsável da Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente do Hospital Amato Lusitano.

Para além das variáveis demográficas, hemodinâmicas e parâmetros respiratórios, foram ainda registados os índices de gravidade SAPS II e APACHE II. Algumas variáveis foram comparadas entre os doentes que sobreviveram e não sobreviveram, e registados os resultados.

Os dados foram introduzidos numa base de dados informatizada a partir da qual se obtiveram alguns resultados estatísticos simples.

Resultados:

Durante esse período de três anos estiveram internados na Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente deste hospital 782 doentes, com uma taxa de mortalidade média de 23%. A incidência de SDRA nos doentes internados nesta unidade foi de 3,1% e a taxa de mortalidade total de 66,7%.

Dos 24 casos de doentes internados nesta UCI com GDH de SDRA, 16 eram do sexo masculino (67%) e 8 do sexo feminino (33%), como mostra o Gráfico 1.1.

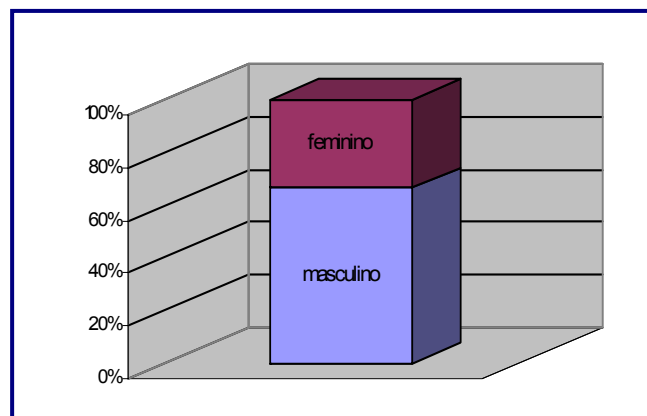


Gráfico 1.1. Sexo dos doentes estudados

As idades dos doentes estavam compreendidas entre os 15 e os 86 anos, sendo a média do sexo feminino de 63 anos e a do sexo masculino 68 anos. 70% Dos doentes tinham uma idade superior aos 60 anos (Gráfico 1.2).

Em relação ao tempo de internamento verificou-se uma média de 15 dias para os homens e 12 dias para as mulheres (media de ambos os sexos 14 dias). No entanto, este tempo de internamento foi muito variável, entre 2 a 56 dias.

Em relação às altas destes doentes, observou-se o seguinte (Tabela I.1)

	Sexo masculino	Sexo feminino	Total de doentes
Falecimento	11	5	16 (66,7%)
Transferência para outro serviço	2	0	2 (8,3%)
Transferência para outro hospital	3	3	6 (25%)

Tabela I.1. Encaminhamento dos doentes estudados

A taxa de mortalidade foi de cerca de 66,7% ou seja 16 dos 24 doentes faleceram. Dos 8 sobreviventes (33,3%), 2 doentes foram transferidos para outros serviços, nomeadamente para Cardiologia e Medicina Interna, e os restantes 6 (25%) foram transferidos para os seus hospitais de origem, após melhoria do seu estado clínico, electrolítico e hemodinâmico.

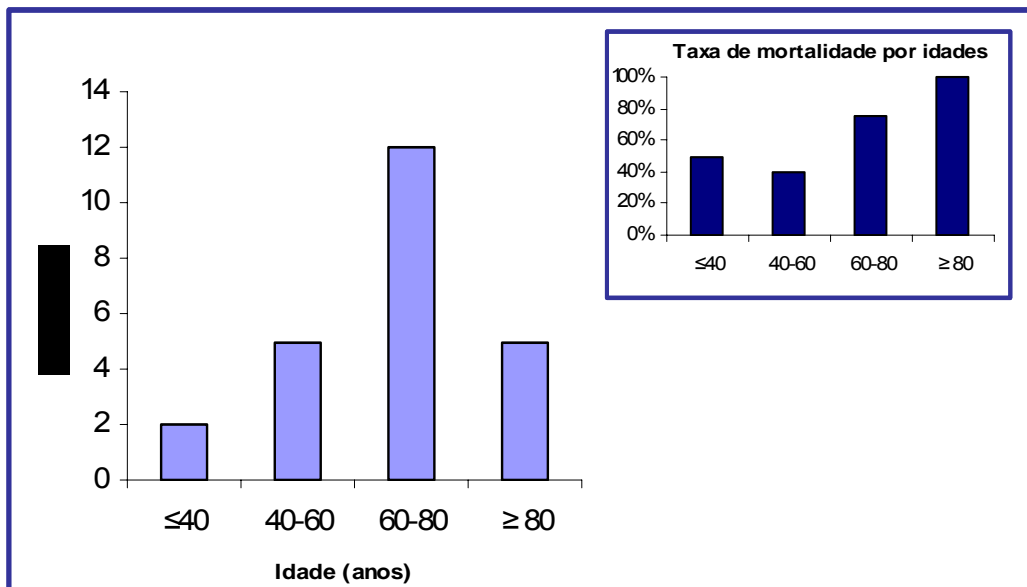


Gráfico 1.2. Idades dos doentes estudados. *Gráfico 1.3.* Taxa de mortalidade por idades

Para análise mais detalhada da taxa de mortalidade decidiu-se calcular os índices de gravidade dos doentes, utilizando-se os scores de gravidade SAPS II e APACHE II, obtendo-se os resultados para os doentes que faleceram, como mostra Tabela I.2.

APACHE II	27	34	22	25	25	30	31	29	33	24	29	29	25	25	20	21
Prob de morte	60,5	81	42,4	53,3	53,3	70,3	73,3	67,2	78,6	49,7	67,2	67,2	53,3	53,3	35,5	38,9
Prob de morte ajustada	91,9	96,9	84,5	89,4	89,4	94,6	95,3	93,8	96,4	87,9	93,8	93,8	89,4	89,4	80,3	82,5
SAPS II	57	62	45	52	55	65	62	51	61	50	57	54	51	67	47	38
Prob morte	61,9	71,9	34,8	50,7	57,5	76,9	71,9	48,4	70	46,1	61,9	55,3	48,4	79,9	39,2	21,3

Tabela I.2. Índices de gravidade nos doentes falecidos

Relativamente aos doentes que sobreviveram encontraram-se os seguintes valores preditivos de morte, não ajustada e ajustada (Tabela I.3)

APACHE II	14	12	24	13	22	22	20	23
Prob de morte	18,6	14,6	49,7	16,5	42,4	42,4	35,5	46
Prob de morte ajustada	62,9	55,8	87,9	59,4	84,5	84,5	80,3	86,3
SAPS II	28	39	46	22	43	55	40	45
Prob morte	8,8	23%	37	4,7	30,6	57,5	24,7	34,8

Tabela I.3. Índice de gravidade nos doentes sobreviventes

Verificaram-se índices de gravidade elevados, com média total do APACHE II de valor 23: valor 25 nos doentes falecidos (taxa de mortalidade provável de 59%) e 19 nos doentes que sobreviveram (taxa de mortalidade provável 33%). Em relação ao SAPS II obteve-se uma média de 50, correspondendo a 56 para doentes falecidos e 40 para doentes que sobreviveram.

Estes índices de gravidade permitem deduzir o estado grave dos doentes à entrada na UCI. Calculada a probabilidade de morte ajustada à SDRA, o valor aumentou substancialmente, para um valor elevado médio de 85%.

Em relação à mortalidade por sexos, verificou-se uma taxa de mortalidade de 62,5% no sexo feminino e 68,7% no sexo masculino.

A taxa de mortalidade também variou com a idade, verificando-se um aumento progressivo com o aumento da idade, como se pode ver no Gráfico 1.3, sendo de cerca de 40% nos doentes entre os 40 e os 60 anos e atingindo os 100% nos 5 doentes com mais de 80 anos.

Da consulta realizada aos processos verificou-se, ainda, que a maioria dos doentes falecem pelo quadro séptico complicado de falência multiorgânica.

É difícil estabelecer uma relação entre uma causa e a SDRA, sendo que a maioria dos pacientes apresentava várias patologias concomitantes. Assim, tendo em conta as causas mais frequentes, como se verifica noutros estudos publicados, estabeleceu-se as seguintes causas de SDRA, como mostra a Tabela I.4.

Lesão pulmonar directa		Lesão pulmonar indirecta	
Pneumonia	11	Sépsis / Choque séptico	8
		Intoxicação (toxicodep e digitálicos)	2
Aspiração conteúdo gástrico	1	Pancreatite aguda	1
		Traumatismo grave	6

Tabela I.4. Causas directas e indirectas de SDRA

E o seguinte gráfico para outras patologias encontradas, que podem constituir causas ou factores de risco para a síndrome (Gráfico 1.4)

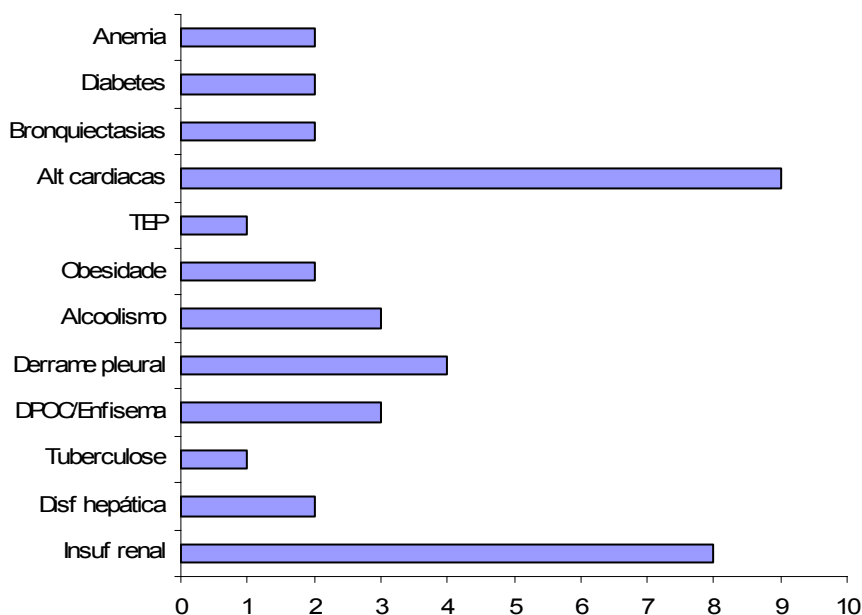


Gráfico 1.4. Patologias encontradas nos doentes estudados

As causas mais prevalentes de SDRA nestes doentes, foram a pneumonia (45,8%), a sépsis (33,3%) e um estado de traumatismo por pós-operatório (25%). A pneumonia nosocomial está relatada em apenas um caso, não havendo descrito nenhum caso de pneumonia associado ao ventilador.

Existem algumas patologias que não sendo causa de SDRA podem ter contribuído para o agravamento do quadro clínico (ver gráfico 1.4), com o alcoolismo crónico, a insuficiência renal, a diabetes, a doença pulmonar obstrutiva crónica, a obesidade e o tabagismo.

Em relação às taxas de mortalidade nas duas principais etiologias da síndrome, observou-se os seguintes resultados (Tabela I.5).

Causas	Nº de mortes	Taxa de mortalidade (%)
Pneumonia	6 em 11 doentes	54,5
Sépsis / choque séptico	7 em 8 doentes	87,5

Tabela I.5. Taxas de mortalidade segundo as principais causas

Como técnicas de diagnóstico, verificou-se que todos os doentes realizaram radiografia torácica diariamente, demonstrando infiltrados pulmonares intersticiais difusos.

Em relação a culturas realizadas:

- 17 Doentes (70,8%) foram submetidos a lavado bronco-alveolar, tendo sido positivo em 9 doentes(52,9%). Os microrganismos encontrados mais frequentemente foram *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes* e *Staphilococcus aureus*.
- 16 Doentes (66,7%) fizeram hemoculturas durante o seu internamento, sendo 5 (31,25%) positivas, para *Staphilococcus epidermidis*, *Staphilococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus* e *Escherichia coli*.
- 17 Doentes (70,8%) fizeram uroculturas, sendo destas 4 (23,5%) positivas, para *Escherichia coli*, *Staphilococcus epidermidis* e *Candida albicans*.
- 5 Doentes (21%) foram submetidos a outras culturas, como do líquido ascítico, liquido pleural e coproculturas, sendo 2 (40%) positivas, para *Enterobacter aerogenes* e *Candida albicans*.

Ainda em relação à consulta dos processos pode-se concluir que foram tomadas as medidas de protecção geral, relativamente a:

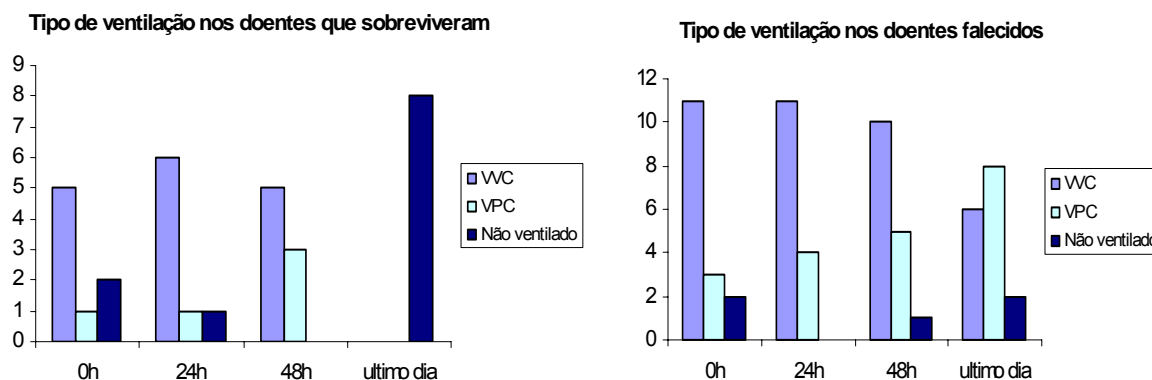
- Protecção gástrica, com ranitidina em 15 doentes, omeprazol em 5 doentes, pantoprazol em 2 e sucralfato em 1.
- Prevenção de trombose venosa profunda, com anticoagulantes: enoxaparina em 17 doentes e fraxiparina em 3.

Em relação a outras medidas terapêuticas:

- Todos os doentes fizeram antibioterapia, sendo geralmente de largo espectro.

- 7 Doentes fizeram corticosteroides (hidrocortisona e prednisolona).
- 21 Fizeram diuréticos, nomeadamente furosemida.
- 19 Fizeram agentes inotrópicos ou varfarina.
- A alimentação entérica foi preferida em relação à parentérica, tendo sido usada em 16 dos doentes.

Todos os doentes estudados foram submetidos a ventilação mecânica durante pelo menos 24 horas (mesmo que não tenha sido nos primeiros dias de internamento). O modo de ventilação escolhido pode-se ver nos Gráficos 1.5 e 1.6.



Gráficos 1.5 e 1.6. Modos de ventilação usados nos doentes estudados, à entrada, 24 e 48 horas e último dia de internamento (Gráfico 1.5 - Doentes sobreviventes, Gráfico 1.6 - Doentes falecidos)

O modo de ventilação usado nas primeiras horas de internamento foi preferencialmente o volume-controlado (VVC) (em 16 doentes – 66,7%). No entanto, verifica-se que muitos doentes alteraram o modo de ventilação ao longo do internamento. Assim, principalmente os que iniciaram a ventilação mecânica em volume-controlado passaram maioritariamente para pressão-controlada, sendo no último dia de internamento, o modo de ventilação com pressão-controlada (VPC) o mais frequente. Este facto é compreensível por este ser o modo preferencial neste tipo de patologia, associado a uma diminuição de complicações como a lesão induzida pelo ventilador.

A ocorrência de barotrauma, com pneumotorax, constatou-se em 2 doentes (8,3%).

Não foi possível estudar evolução dos doentes que tiveram alta do serviço.

Discussão:

Este estudo analisou retrospectivamente vinte e quatro processos clínicos de doentes internados na UCIP do HAL entre os períodos compreendidos de Janeiro de 2005 a Dezembro de 2007, a partir do diagnóstico de SDRA obtido através dos GDH fornecido pelo gabinete responsável por essa área do próprio Hospital. Os processos consultados estavam de acordo com os critérios diagnósticos da Síndrome. A incidência encontrada foi de 3% também similar a outros estudos encontrados noutras UCI, como por exemplo o estudo de Oliveira RH.⁽¹⁰⁾

Os índices de gravidade evidenciaram valores elevados de prognóstico preditivo de morte, nomeadamente o SAPS II que mostrou um elevado número de doentes com valor acima de 38. Valor esse, a partir do qual é significativamente maior a possibilidade de morte.^(163,164)

Confirmou-se que a severidade da disfunção multiorgânica, a presença de sépsis e choque séptico foram determinantes para a taxa de mortalidade encontrada no estudo retrospectivo de 66,7%. Este é semelhante aos valores encontrados por outros autores como Montgomery e colaboradores⁽¹⁶³⁾ (68%) Mehram Monchi e colaboradores⁽¹⁶⁴⁾ (65%) Estenssoro e colaboradores⁽¹⁶⁵⁾ (58%). No entanto vários outros estudos evidenciam valores de mortalidade que variam entre os 25% e os 58%.⁽¹⁵⁾

Esta disparidade de resultados foi avaliada por Krafft⁽¹⁶⁶⁾ e colaboradores que fizeram uma revisão sobre 101 investigações clínicas realizadas sobre vários aspectos nomeadamente a mortalidade provocada pela SDRA. Concluíram que 80% dos estudos não relatavam qualquer sistema de classificação para a gravidade dos doentes, não fornecendo a informação necessária para uma percepção mais aprofundada sobre a variação da mortalidade que deverá ser atribuível a diferenças significativas da gravidade da doença nos pacientes. Além disso deverá ser obrigatório o aprofundamento sobre morbilidades associadas e outros

aspectos clínicos prévios, da altura, factores de risco e a evolução clínica durante o internamento.

Assim, conforme considera Mehran Monchi ⁽¹⁶⁴⁾ será útil haver um sistema de probabilidade baseado numa análise objectiva dos factores preditivos de sobrevivência utilizando métodos de variáveis múltiplas com modelos, incluindo, ainda, nesse estudo logicamente os índices de gravidade, tais como o SAPS e APACHE, que possam fornecer valores de acordo com uma análise mais aprofundada e mais real. Este sistema, ao ser realizado, permitirá ainda a possibilidade de serem compreendidas eventuais falhas no seguimento clínico e terapêutico destes doentes, permitindo numa aprendizagem generalizada, “o ganho” de benefícios para uma melhor actuação terapêutica futura.

Também os nossos achados de mortalidade dos doentes com choque séptico e sépsis, sendo factores de mau prognóstico, estão ambos associados a factor de mais alta mortalidade, 87,5%.

A incidência e a mortalidade foram mais elevadas no sexo masculino, o que de acordo com outros estudos poderá estar também em causa uma predisposição genética ou mesmo a existência de maior número de factores de risco associados a este grupo.

Também se verificou um aumento da incidência com a idade, sendo a população estudada maioritariamente idosa. Esta constituiu um factor de risco independente para a Síndrome, apresentando por isso estes doentes uns taxa de mortalidade significativamente mais elevada.

No que diz respeito à etiologia da SDRA, as mais frequentes foram a pneumonia, a sépsis e o trauma. Entre estes destacamos os traumatismos iatrogénicos, como o da realização de uma cirurgia invasiva num doente intervencionado a obstrução intestinal por neoplasia do cólon, complicado de peritonite, e que no contexto complicou-se de SDRA. A lesão traumática extensa de tecidos predispõe ao desenvolvimento de SDRA, mesmo na ausência de infecção.

(28)

As diferentes etiologias estão associadas a diferentes mortalidades, tendo as causas de lesão pulmonar indirecta taxas de mortalidade mais elevadas (Tabela I.5). Este facto está de acordo com vários estudos encontrados na literatura. ^(8,9)

Todos os doentes foram monitorizados com radiografia torácica diária, o que permitiu detectar precocemente alterações radiológicas. Não foi colocado cateter arterial pulmonar em nenhum dos doentes estudados. Sendo uma situação de decisão complexa e ainda hoje discutida relativamente às vantagens da introdução do cateter de Swan-Ganz, não deixa de estar de acordo com alguns estudos que não evidenciam vantagens na sua introdução, nomeadamente o realizado por Weeler AP ⁽¹⁶⁷⁾ e colaboradores que num estudo com 1000 pacientes e com monitorização através de cateter da artéria pulmonar, não encontraram diferenças na mortalidade, função pulmonar, alterações no tempo de conexão ao ventilador, dias de internamento na UCIP, ou no tempo de aparecimento de falência orgânica. ^(167,51,52) A frequência de hipotensão arterial, necessidade de diálise e vasopressores foram os mesmos nos dois grupos. Concluíram que o cateter de Swan-Ganz não deveria ser utilizado rotineiramente nos doentes com ALI ou SDRA. ^(167,51,52)

O lavado bronco-alveolar e culturas também foram úteis no diagnóstico diferencial e/ou na documentação da etiologia da SDRA.

A conduta terapêutica adoptada foi essencialmente a de suporte, desde soroterapias (coloide e cristalóide) até ao uso de drogas vasoactivas, agentes inotrópicos, diuréticos e assistência ventilatória. Foram tomadas as medidas na prevenção da trombose venosa profunda e a profilaxia da hemorragia digestiva. O início precoce de antibioterapia, foi realizada na maioria dos doentes, tanto empiricamente como após sensibilidades das culturas positivas.

A ventilação mecânica constituiu a medida de suporte mais importante, tendo sido utilizada em todos os doentes (100%). O módulo de ventilação foi alterado conforme as circunstâncias, tendo a maioria iniciado com volume controlado, mas após 24 a 48 horas alterado para o

módulo de pressão controlada, de acordo com os consensos sobre ventilação mecânica na SDRA. Também todos os doentes ventilados utilizaram PEEP, em valores que variaram conforme a gravidade da situação clínica. ⁽¹⁶⁸⁾

A ocorrência de barotrauma ocorreu em 8,3% dos doentes o que está de acordo com outros estudos publicados. No estudo realizado por Schnapp e colaboradores, com 100 doentes com lesão pulmonar aguda, constatou-se barotrauma em 13% dos pacientes, tendo contribuído directamente para a causa da morte em apenas 2%. ⁽¹⁶⁹⁾

Conclusão

A LPA e a SDRA são síndromes que apresentam inflamação pulmonar aguda e persistente com aumento da permeabilidade vascular, e apenas se diferenciam pela gravidade da hipoxemia. A SDRA desenvolve-se normalmente entre as 4 a 48 horas, sendo várias as causas etiológicas. Pode progredir para um quadro de disfunção multiorgânica e apresenta, em geral, uma incidência e uma mortalidade elevadas, o que nos obriga a ter os conhecimentos fisiopatológicos necessários para que a partir das manifestações clínicas e diagnóstico possamos ter uma atitude terapêutica de suporte eficaz, que permita melhorar a sobrevivência e o prognóstico, que são na maior parte reservados.

Sendo tanto a LPA como também a SDRA causas comuns de insuficiência respiratória hipoxêmica, surgem como complicação em qualquer área da medicina, estando mais de sessenta causas actualmente identificadas, razão pela qual qualquer médico, de qualquer especialidade, deverá saber reconhecê-la de imediato, ou prever a sua possibilidade, já que, por exemplo, a sépsis é a causa mais comum de SDRA.

O tratamento da SDRA é de suporte, da melhoria das trocas gasosas e da prevenção das complicações enquanto a doença desencadeante que precipitou a SDRA tem de ser tratada.

É neste contexto que existem actualmente consensos e estratégias relativamente ao tratamento de suporte e também aos mecanismos de utilização da ventilação mecânica que têm permitido nas últimas décadas uma diminuição significativa da mortalidade e da morbilidade dos doentes com este tipo de patologia.

Também ao longo dos últimos anos têm sido investigados e desenvolvidos novos tratamentos para os doentes que sofrem de SDRA, no contexto de poder melhorar o percurso hemodinâmico, metabólico e laboratorial desses mesmos pacientes. São necessários, no

entanto, ainda mais estudos para que alguns desses medicamentos possam entrar no circuito comercial como forma de aumentar a sobrevivência.

Uma significativa quantidade de pacientes necessitam de suporte com ventilação mecânica durante algum período da sua doença, no sentido de corrigir ou melhorar a hipoxemia. Também nesta área têm sido desenvolvidos novas estratégias ventilatórias, algumas consideradas na rotina diária do tratamento da SDRA, já que mostraram diminuir a mortalidade, e outras ainda em fase de experimentação.

O estudo estatístico realizado numa Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente no Hospital Amato Lusitano de Castelo Branco, para além dos valores obtidos, discutidos e comparados com outros trabalhos no capítulo correspondente, foi realizado com alguma dificuldade por falta de alguns dados, nomeadamente no que diz respeito à informatização dos mesmos. Estes e outros problemas deverão ser ultrapassados para que a recolha da informação nos centros que cuidam deste tipo de patologia, possa levar a uma percepção e a um conhecimento cada vez mais profundo dos contornos da SDRA. Só assim os consensos e guidelines poderão sofrer actualizações regulares, para que possam servir de referência a estratégias de actuação a promover em cada unidade hospitalar. Só assim teremos a certeza que todos estamos na prática a pugnar pelo aumento da sobrevivência e pela diminuição da morbidade destes doentes.

Para finalizar, faço votos para que esta revisão e este estudo, embora com as suas limitações, sirvam de base e incentivo para o levantamento de novas questões e novas hipóteses e assim, avancarem novos estudos... Ainda há muito para “descobrir” na SDRA.

Para mim, o estudo e revisão da Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda constituíram um autentico desafio...Por ter sido pouco estudada durante a minha formação académica, os conhecimentos nesta área eram escassos, e, uma vez que a SDRA é multidisciplinar, este trabalho serviu para aprofundar muitos temas.

Quando se fala de SDRA é necessário dominar temas como sépsis e choque séptico, falência multi-orgânica e resposta inflamatória sistémica, assim como, as técnicas ventilatórias e os cuidados do doente crítico.

Agradeço a todos os que me apoiaram e ajudaram na resolução das dúvidas que surgiram ao longo da realização deste trabalho, em especial ao meu orientador Dr. João Gabriel e à Dr.^a Nulita Lourenço.

Bibliografia

1. Bernard GR. Acute respiratory distress syndrome: a historical perspective. *Am J Resp Crit Care Med* 2005; 172:798.
2. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2:319-23
3. Petty TL, Ashbaugh, DG. The adult respiratory distress syndrome: clinical features, factors influencing prognosis and principles of management”, *Chest* 1971; 60:233-39.
4. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome”, *Am Rev Respir Dis* 1988; 139
5. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Am J Respir Critic Care Med* 1994; 149:818-24.
6. Pinheiro BV, Muraoka FS, Assis RV, et al. Precisão do diagnóstico clínico da síndrome desconforto respiratório agudo quando comparado a achados na necropsia. *J Bras Pneumol* 2007; 33(4):423-28
7. Atabai K, Matthay MA. The pulmonary physician in critical care, 5. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: definitions and epidemiology. *Thorax* 2002; 57: 452-8.
8. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome, *N Engl J Med* 2000; 342:1334-49.
9. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury, *N Engl J Med* 2005; 353:1685-93.
10. Oliveira RH, Filho AB. Incidência de lesão pulmonar aguda e síndrome da angústia respiratória aguda no centro de tratamento intensivo de um hospital universitário: um estudo prospectivo. *J Bras Pneumol* 2006; 32(1):35-42
11. Frutos-Vivar F, Nin N, Esteban A. Epidemiology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10:1-6.
12. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, et al. Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2002; 30: 2450-6.
13. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002; 287: 345-355.
14. Zaccardelli DS, Pattishal EN. Clinical diagnostic criteria of adult distress syndrome in the intensive care unit. *Crit Care med* 1996; 24: 247-51.
15. MacCallus NS, Evan TW. Epidemiology of acute lung injury. *Curr opin Crit Care* 2005; 11:43-9.

16. Stapleton RD, Wang BM, Hudson Ld, et al. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest* 2005; 128: 525-32.
17. Rubenfeld GD and Herridge MS. Epidemiology and outcomes of acute lung injury. *Chest* 2007; 131:554-62.
18. Moss M, Mannino DM. Race and gender differences in acute respiratory distress syndrome in United States: an analysis of multiple-cause mortality data (1979-1996). *Crit Care Med* 2002; 30: 1679-85.
19. Iribarren C, Jacobs DR Jr, Sidney S, et al. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of ARDS: a 15-year cohort study in a managed care setting. *Chest* 2000; 117:163.
20. Angus DC, Musthafa AA, Clermont G et al. Quality-adjusted survival in the first year after the acute respiratory distress syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 163:1389.
21. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, et al. One-year outcome in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348:683-93.
22. Hopkins RO, Weaver LK, Collindridge D, et al. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:340-7.
23. Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, et al. Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Surg* 1982; 144:124-30.
24. Fowler A, Hamman R, Good J et al. Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions. *Ann Intern Med* 1983; 98:593.
25. Tietjen P, Kaner R, Quinn C. Aspiration emergencies. *Clin Chest Med* 1994; 15:117.
26. Pachon J, Prados M, Capote F, et al. Severe community-acquired pneumonia:etiology, prognosis, and treatment. *Am Rev Resp Dis* 1990; 142:369.
27. Torres A, Serra-Batlles J, Ferrer A, et al. Severe community-acquired pneumonia: epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Resp Dis* 1991; 144:312.
28. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risks for development of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:293-301.
29. Plantadosl CA, Schwartz DA. The acute respiratory distress syndrome. *An Inter Med* 2004; 141:460-70.
30. Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT et al. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005; 33:1.
31. Martin TR.Lung cytokines and ARDS: Roger S. Mitchell Lecture. *Chest* 1999; 116:2S.
32. Miller EJ, Cohen AB, Mathay MA. Increased interleukin-8 concentrations in the pulmonary edema fluid of patients with acute respiratory distress syndrome from sepsis. *Crit Care Med* 1996; 24:1448.

33. Chollet-Martin S, Gatecel C, Kermarrec N, et al. Alveolar neutrophil functions and cytokine levels in patients with the adult respiratory distress syndrome during nitric oxide inhalation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:985.
34. Tomashefski JF Jr. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Chest Med* 2000; 21:435-66.
35. Bellingan GJ. The pulmonary physician in critical care 6: the pathogenesis of ALI/ ARDS. *Thorax* 2002; 57:540-6.
36. Souza AB, Santos FB, Negri EM, et al. Lung tissue remodelling in the acute respiratory distress syndrome. *J Pneumol* 2003; 29(4).
37. Dantzker DR, Brook CJ, Dehart P, et al. Ventilation-perfusion distributions in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120: 1039.
38. Kiiski R, Takala J, Kari A, et al. Effect of tidal volume on gas exchange and oxygen transport in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1131.
39. Wright PE, Bernard GR. The role of airflow resistance in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:1169.
40. Vieillard-Baron A, Schmitt JM, Augarde R. Acute cor pulmonale in acute respiratory distress syndrome submitted to protective ventilation: incidence, clinical implications, and prognosis. *Crit Care Med* 2001; 29:1551.
41. Villar J, Blazquez MA, Lubillo S, et al. Pulmonary hypertension in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 1989; 17:523.
42. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, et al. Clinical risks for development of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:293.
43. Meade MO, Cook RJ, Guyatt GH, et al. Interobserver variation in interpreting chest radiographs for the diagnosis of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1347.
44. Kollef MH and Schuster DP. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332:27-37.
45. Goodman LR. Congestive Heart Failure and adult respiratory distress syndrome: new insights using computed tomography. *Radiol Clin Care Med* 1995; 151:293.
46. Rubenfeld GD, Caldwell E, Granton J, et al. Interobserver variability in applying a radiographic definitions for ARDS. *Chest* 1999; 116:1347.
47. Gattioni L, Presenti A, Torresin A. Adult respiratory distress syndrome profiles by computed tomography. *J Thorac Imag* 1986; 1:25.
48. Pelosi P, Crotti S, Brazzi L et al. Computed tomography in adult respiratory distress syndrome: what has it taught us? *Eur Respir J* 1996; 9:1055.
49. Rudiger A, Gasser S, Fischler M et al. Comparable increase of B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with severe sepsis, septic shock, and acute heart failure. *Crit Care Med* 2006; 34:2140.

50. Karpaliotis D, Kirtane AJ, Ruisi CP, et al. Diagnostic and prognostic utility of brain natriuretic Peptide in subjects admitted to the UCI with hypoxic respiratory failure due to noncardiogenic and cardiogenic pulmonary edema. *Chest* 2007; 131: 964.
51. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354:2213–24.
52. Richard C, Warszawski J, Anguel N, et al. Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2003; 290:2713-20.
53. Dakin J, Griffiths M. The pulmonary physician in critical care, 1: pulmonary investigations for acute respiratory failure. *Thorax* 2002; 57:79-85.
54. Steinberg KP, Mitchell DR, Maunder RJ, et al. Safety of bronchoalveolar lavage in patients with adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:556.
55. Patel SR, Karpaliotis D, Ayas NT, et al. The role of open-lung biopsy in ARDS. *Chest* 2004; 125:197.
56. Papazian L, Thomas P, Bregeon F, et al. Open-lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1998; 88:935.
57. Leaver SK and Evans TW. Acute Respiratory Distress Syndrome, *BMJ* 2007; 335:389-94.
58. Schwarz MI and Albert RK. Imitators of ARDS, implications for diagnosis and treatment. *Chest* 2004; 125:1530-5.
59. Rivers EP, Ngyuen B, Havstad S. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368-77.
60. Vidal FG, Arnaiz CD and Herranz EC. Lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica. *Med Intensiva* 2007; 31(1):18-26.
61. Santos C, Ferrer M, Roca J, et al. Pulmonary gas Exchange to oxygen breathing in acute lung injury. *Am j Respir Crit Care Med* 2000, 161:26.
62. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome, *N Engl J Med* 1998; 338:347-54.
63. The National Heart, Lung and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome, *N Engl J Med* 2004; 351:327-36.
64. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with tradition tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1301-8.
65. Whitehead T and Slutsky AS: The pulmonary physician in critical care, 7: ventilator induced lung injury. *Thorax* 2002; 57:635-42.

66. Moloney ED and Griffiths MJ. Protective ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome. *Br J Anaesth* 2004; 92:261-70.
67. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Delclaux C, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1831-8.
68. Stewart TE, Meade OM, Cook DJ, et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med* 1998; 338:355-61.
69. Cordingley JJ, Keogh BF. The pulmonary physician in critical care, 8: ventilatory management of ALI/ARDS. *Thorax* 2002; 57:729-34.
70. Fan E, Needham DM, Stewart T. Ventilatory management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2005; 294:2889-96.
71. Brower RG, Ware LB, Berthiaume Y, Matthay MA. Treatment of ARDS. *Chest* 2001; 120:1347-67.
72. Malhotra A. low-tidal-volume ventilation in the acute respiratory distress syndrome. *Engl J Med* 2007; 357:1113-20.
73. Villar J. The use of positive end-expiratory pressure in the management of the acute respiratory distress syndrome. *Minerva Anesthesiol* 2005; 71:265-72.
74. Villar J. Low vs high positive end-expiratory pressure in the ventilatory management of acute lung injury. *Minerva Anesthesiol* 2006; 72:257-62.
75. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri M, Quintel M. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:1775-86.
76. Esteban A, Alia I, Gordo F, et al. Prospective randomized trial comparing pressure-controlled ventilation in ARDS. For the Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Chest* 2000; 117:1690-6.
77. Keogh B, Ranieri VM. Ventilatory support in the acute respiratory distress syndrome. *Brit Med Bulletin* 1995; 55:140-64.
78. Prella M, Feihl F, Domenighetti G. Effects of short-term pressure-controlled ventilation on gas exchange, airway pressures, and gas distribution in patients with acute lung injury/ARDS. *Chest* 2002; 122:1382-8.
79. Burchardi H. New strategies in mechanical ventilation for acute lung injury. *Eur Respir J* 1996; 9:1063-72.
80. Marcy TW, Marini JJ. Inverse ratio ventilation in ARDS, rationale and implementation. *Chest* 1991; 100:494-504.
81. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 345:568-73.

82. Pelosi P, Brazzi L, Gattinoni L. Prone position in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 2002; 20:1017-28.
83. Paiva KC, Beppu OS. Posição prona. *J Bras Pneumol* 2005; 31(4):332-40.
84. Derdak S, Mehta S, Stewart TE, et al; Multicenter Oscillatory Ventilation For Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (MOAT) Study Investigators. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(6):801-8.
85. Krishnan JA, Brober RG. High-frequency ventilation for acute lung injury and ADRS. *Chest* 2000; 118:795-807.
86. Bollen CW. Systematic review of determinants of mortality in high frequency oscillatory ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Critical care* 2006; 10.
87. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 344-481-7.
88. Antonelli M, Conti G, Rocco M, et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1998; 339:429-35
89. Antonelli M, Conti G, Moro ML, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med* 2001; 27:1718-28.
90. Kaisers U, Kelly KP, Busch T. Liquid ventilation. *Br J Anaesth* 2003; 91:143-51
91. Croce MA, Fabian TC, Patton JH Jr, et al. Partial liquid ventilation decreases the inflammatory responses in alveolar environment of trauma patients. *J Trauma* 1998; 45(2):273-80.
92. Kacmarek RM, Wiedemann HP, Lavin PT, et al. Partial liquid ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:882-9.
93. Simmons RS, Berdine GG, Seidenfeld JJ, et al. Fluid balance and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:924.
94. The SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350:2247-56.
95. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP. Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:990-8.
96. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354: 2564.
97. Humphrey H, Hall J, Sznajder I, et al. Improved survival in ARDS patients associated with a reduction in pulmonary capillary wedge pressure. *Chest* 1990; 97:1176-80.
98. The National Heart, Lung and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354:2564-75.

99. Calfee CS, Matthay MA. Nonventilatory treatments for acute lung injury and ARDS. *Chest* 2007; 131:913-20.
100. Hansen-Flaschen J. Improving patient tolerance of mechanical ventilation: Challenges ahead. *Crit Care Clin* 1994; 10:659.
101. Swinamer DL, Phang PT, Jones RL, et al. Effect of routine administration of analgesia on energy expenditure in critically ill patients. *Chest* 1988; 93:4.
102. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342: 1471
103. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, et al. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998; 114:541.
104. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002; 30:119.
105. Cheng IW, Eisner MD, Thompson BT, et al. Acute effects of tidal volume strategy on hemodynamics, fluid balance, and sedation in acute lung injury. *Crit Care Med* 2005; 33: 63.
106. Kahn JM, Andersson L, Karir V, et al. Low tidal volume ventilation does not increase sedation use in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005; 33:766.
107. Watling SM, Dasta JF. Prolonged paralysis in intensive care unit patients after the use of neuromuscular blocking agents: a review of the literature. *Crit Care Med* 1994; 22: 884.
108. Artigas A, Bernard GR, Carlet J, et al. The American-European consensus conference in ARDS, part 2. Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodelling. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 157:1332.
109. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359.
110. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354:449
111. Delclaux C, Roupie E, Blot F, et al. Lower respiratory tract colonization and infection during severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1092.
112. Sutherland KR, Steinberg KP; Maunder RJ, et al. Pulmonary infection during the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:550.
113. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Evaluation of clinical judgement in the identification and treatment of nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Chest* 1993; 103: 547.
114. Kollef MH. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004; 32:1396.
115. Schuster DP, Rowley H, Feinstein S, et al. Prospective evaluation of the risk of upper gastrointestinal bleeding after admission to a medical intensive care unit. *Am J Med* 1984;76: 623.

116. Zapol WM, Snider MT, Schneider RC. Extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory failure. *Anaesthesiology*. 1977; 46(4):272-85.
117. Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, et al. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149:295-305.
118. Peek GJ, Moore HM, Moore N, Sosnowski AW, Firmin RK. Extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure. *Chest* 1997; 112:759-64.
119. Sakuma T, Okaniwa G, Nakada T, et al. Alveolar fluid clearance in the resected human lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:305-10.
120. Sakuma T, Suzuki S, Usuda K, et al. Preservation of alveolar epithelial fluid transport mechanisms in rewarmed human lung after severe hypothermia. *J Appl Physiol*. 1996; 80:1681-6
121. Sartori C, Allemann Y, Duplain H, et al. Salmeterol for the prevention of high-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med* 2002; 346:1631-6.
122. Perkins GD; McAuley DF; Thickett DR; Gao F. The beta-Agonist Lung Injury Trial (BALTI): A Randomized Placebo-controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Feb 1;173(3):281-7
123. Lewis JF; Jobe AH. Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:218-33.
124. Matthay, MA. The acute respiratory distress syndrome [editorial]. *N Engl J Med* 1996; 334:1469.
125. Zimmerman, JJ. Surfactant is a target during acute lung injury inflammation [editorial]. *Crit Care Med* 1996; 24:916.
126. Gunther A, Ruppert C, Schmidt R, et al. Surfactant alteration and replacement in acute respiratory distress syndrome. *Resp Res* 2001; 2:353-64.
127. Anzueto A, Baughman RP, Guntupalli KK, et al. Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *Exosurfactante Acute Respiratory Distress Syndrome Sepsis Study Group*. *N Engl J Med* 1996; 334:1417-21.
128. Spragg RG, Lewis JF, Walmrath HD, et al. Effect of surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351:884-92.
129. Davidson WJ, Dorscheid D, Spragg R, Schulzer M, Mak E, Ayas NT. Exogenous pulmonary surfactant for the treatment of adult patients with acute respiratory distress syndrome: results of a meta-analysis. *Crit Care* 2006; 10(2):41-8.
130. Baudouin SV. Exogenous surfactant replacement in ARDS – one day, someday, or never?. *N Eng J Med* 2004; 351:853.
131. Rossaint R, Gerlach H, Schmidt-Ruhnke H, et al. Efficacy of inhaled nitric oxide in patient with severe ARDS. *Chest* 1995; 107: 1107.

132. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, et al. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993; 328:399.
133. Griffiths MJ, Evans TW. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Engl J Med* 2005; 353:2683-95.
134. Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn, Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. *N Engl J Med* 2000; 342:469-74.
135. Cranshaw J, Griffiths MJ, Evans TW. The pulmonary physician in critical care C9: non-ventilatory strategies in ARDS. *Thorax* 2002; 57:823-29.
136. Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, et al. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury, a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:1603-9.
137. Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, et al. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334: 779-86.
138. Zwissler B, Kemming G, Habler, et al. Inhaled prostacyclin (PGI₂) versus inhaled nitric oxide in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1671-7
139. Walmrath D, Schneider T, Schermuly R, et al. Direct comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized prostacyclin in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:991-6.
140. Van Heerden PV; Webb SA; Hee G; Corkeron M; Thompson WR. Inhaled aerosolized prostacyclin as a selective pulmonary vasodilator for the treatment of severe hypoxaemia. *Anaesth Intensive Care* 1996 Feb;24(1):87-90.
141. Headley AS, Tolley E, Meduri GU. Infections and the inflammatory response in acute respiratory distress syndrome. *Chest* 1997; 111:1306-21.
142. Donnelly SC, Strieter RM, Reid PT, et al. The association between mortality rates and decreased concentrations of interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonist in the lung fluids of patients with the adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 1996; 125:191-6.
143. Weigelt JA, Norcross JF, Borman KR, Snyder WH. Early steroid therapy for respiratory failure. *Arch Surg* 1985;120:536-40
144. Peter JV, John P, Graham PL, Moran JL, George IG, Bersten A. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis. *BMJ* 2008;336: 1-10.
145. The National Heart, Lung and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354:1671-84.
146. Irrazabal CL, Capdevila AA, Sosa C, Khoury MC, Jorge MA, Gherardi CR. Síndrome de distres respiratorio agudo, utilidad de los corticoides. *Medicina (Buenos Aires)* 2004; 64:250-6.
147. Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, Zaman M, Carson SJ, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS, results of a randomized controlled trial. *Chest* 2007; 131:954-63.

148. Meduri GU, Belenchia JM, Estes RJ, et al. Fibroproliferative phase of ARDS. *Chest* 1991; 100: 943-52.
149. Baudouin SV. Surfactant medication for acute respiratory distress syndrome. *Thorax* 1997; 52:9-15.
150. Mikawa K, Akamatsu H, Maekawa N, et al. Inhibitory effect of prostaglandin E1 on human neutrophil function. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1994; 51:287-91.
151. Silverman HJ, Slotman G, Bone RC, et al. Effects of prostaglandin E1 on oxygen delivery and consumption in patients with the adult respiratory distress syndrome. Results from the prostaglandin E1 multicenter trial. The Prostaglandin E1 Study Group. *Chest* 1990; 98:405-10.
152. Shoemaker WC, Appel PL. Effects of prostaglandin E1 in adult respiratory distress syndrome. *Surgery* 1986; 99:275-83.
153. Russell JA, Ronco JJ, Dodek PM. Physiologic effects and side effects of prostaglandin E1 in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1990; 97:684-92.
154. Bone RC, Slotman G, Maunder R, et al. Randomized double-blind, multicenter study of prostaglandin E1 in patients with the adult respiratory distress syndrome. Prostaglandin E1 Study Group. *Chest* 1989; 96:114-9.
155. Melot C, Lejeune P, Leeman M et al. Prostaglandin E1 in the adult respiratory distress syndrome. Benefit for pulmonary hypertension and cost for pulmonary gas exchange. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:106-10.
156. Holcroft JW, Vassar MJ, Weber CJ. Prostaglandin E1 and survival in patients with the adult respiratory distress syndrome. A prospective trial. *Ann Surg* 1986; 203:371-8.
157. Putensen C, Hormann C, Kleinsasser A, Putensen-Himmer G. Cardiopulmonary effects of aerosolized prostaglandin E1 and nitric oxide inhalation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1743-7.
158. Metz C, Sibbald WJ. Anti-inflammatory Therapy for acute lung injury, a review of animal and clinical studies. *Chest* 1991; 100:1110-9.
159. Bernard GR, Wheeler AP, Arons MM, et al. A trial of antioxidants N-acetylcysteine and procysteine in ARDS. The Antioxidant in ARDS Study Group. *Chest* 1997; 112:164-72.
160. Quinlan GJ, Lamb NJ, Tilley R et al. Plasma hypoxanthine levels in ARDS: implications for oxidative stress, morbidity, and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:479-84.
161. Davreux CJ, Soric I, Nathens AB, et al. N-acetyl cysteine attenuates acute lung injury in the rat. *Shock* 1997; 8:432-8.
162. Hybertson BM, Bursten SL, Leff JA, et al. Lisofylline prevents leak, but not neutrophil accumulation, in lungs of rats given IL-1 intratracheally. *J Appl Physiol* 1997;82:226-32.
163. Montgomery BA, Stager MA, Carrico J, et al. causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Resp Dis* 1985; 132:485-91.

164. Monchi M, Bellenfant F, Cariou A, et al. Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome. *Am J. Respir Crit Care Med* 1998; 158:1076-81.
165. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, et al. Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2002; 30:2450-6.
166. Krafft P, Fridrich P, Pernerstofer T, et al. The acute respiratory distress syndrome: definitions, severity and clinical outcome: an analysis of 101 clinical investigations. *Intensive Care Med* 1996; 22:519-29
167. Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, et al. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med*, 2006; 354:2213-24.
168. International consensus conference in intensive care medicine. Ventilador-associated lung injury. *Am J respir Crit Care Med* 1999; 160:2118.
169. Schnapp LM, Chin DP, Szaflarski N, et al. Frequency and importance of barotrauma in 100 patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 1995; 23:272.)

Obras de referência:

Harrison's Online Featuring the complete contents of *Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition* 2008. Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, and Joseph Loscalzo, Eds

Principles of Critical Care, 3rd Edition. 2005. Jesse B. Hall, Gregory A. Schmidt, Lawrence D.H. Wood

Current Medical Diagnosis & Treatment 2008. Stephen J. McPhee, Maxine A. Papadakis, and Lawrence M. Tierney, Jr., Eds. Ralph Gonzales, Roni Zeiger, Online Eds. Content Updated: April 2008

Sites relacionados

- www.ardsusa.org

- www.ardsnet.org

- www.survivingsepsis.org