

Síndrome da Angústia Respiratória Aguda **- Tratamento Farmacológico e de Suporte**

Acute Respiratory Distress Syndrome

- Pharmacologic and Supportive Treatments

Airton S. Crespo¹ e Adriana Ferreira de Carvalho²

1-Responsável pelo Departamento de Assistência Respiratória.

2-Rotina do Dpto de Assistência Respiratória.

Endereço p/ correspondência: Hospital Pró-Cardíaco

Rua D. Mariana 219, Botafogo- Rio de Janeiro - RJ

CEP: 22280-020

Palavras Chave: Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto, Ventilação Mecânica, PPET (Pressão Positiva Expiratória Terminal), Desmame, Hipercarbia Permissiva, Controle Pressórico.

Key words: Adult Respiratory Distress Syndrome, Mechanical Ventilation, PEEP (Positive End Expiratory Pressure), Weaning, Permissive Hipercarbia, Pressure Control.

Resumo

Proseguindo a segunda parte da revisão sobre S.A.R.A., aborda-se neste capítulo a moderna filosofia de manuseio do paciente crítico acometido por esta síndrome. Os pontos básicos de sustentação desta filosofia são revistos, sendo tanto a correção e controle dos fatores desencadeantes como as formas de prevenção da Disfunção Orgânica Múltipla considerados paralelamente.

Desde que todas as estratégias e opções farmacológicas não alcançaram, até hoje, o objetivo de melhorar o prognóstico da síndrome, principalmente pela sua não especificidade terapêutica confirmada, resta como único recurso disponível o suporte ventilatório mecânico, cujos objetivos básicos são a manutenção de valores aceitáveis da troca gasosa com um mínimo de complicações associadas.

Nesta área são discutidas as formas convencionais de suporte, bem como novas formas de ventilação que estão sendo incorporadas ao armamentário do suporte de vida, numa tentativa de alterar a mortalidade. Hipercarbia Permissiva e PPET, associados a aplicação de "baixos" volumes correntes

com controle pressórico são hoje a forma mais aceita no manuseio da ventilação mecânica, sendo o fornecimento adequado de oxigênio aos tecidos o objetivo maior da terapêutica. Outras técnicas, como por exemplo a utilização de circulação extra-corpórea para retirada do gás carbônico através de "by-pass" Venovenoso ainda permanecem como recurso de exceção tanto pelos resultados obtidos como pelo alto custo e risco de complicações.

As justificativas para as condutas ventilatórias são analisadas de forma crítica, junto com manobras e cuidados necessários para otimização deste suporte artificial de vida, permitindo condições de regressão desta reação inflamatória e recuperação deste paciente.

Abstract

Giving sequence to the first part of this review about ARDS, in this second chapter we discuss the approach of the critically ill patient with this syndrome. The basic points of endorsement to this philosophy are reviewed, including the correction and control of the precipitating factors and the prevention of Multiple Organ Dysfunction Syndrome.

Since all pharmacological treatment options have failed to improve outcome until now, basically because of the lack of specificity, the only resource available is the mechanical ventilatory support which basic goals are maintain acceptable gas exchange with minimal complications.

In this area conventional forms of ventilatory support are discussed and new modes of ventilation are being incorporated to the life maintaining techniques, trying to change the perspectives. Permissive Hipercarbia and PEEP associated with low tidal volumes and pressure control ventilation are now the state of the art in the management of this syndrome together with the optimization of oxygen delivery to the tissues. Other techniques, like for example the use of extracorporeal circulation for CO₂ removal with

veno-venous "by-pass" is still a last resource not only because the results in mortality and morbidity but because is very expensive and followed by a important rate of complications.

The rational for the ventilatory support are analyzed judiciously as well as the care aiming the success of the medical care, allowing condition of reversion of this inflammatory reaction and the final recovery of the patient.

Introdução

Como já posicionado na primeira parte desta revisão, a S.A.R.A. é uma entidade clínica altamente complexa, ainda com pontos importantes a esclarecer.

A seqüência de acontecimentos fisiopatológicos que leva ao seu desenvolvimento inicia-se com o comprometimento da membrana alvéolo-capilar e subsequente invasão de líquido ao interstício e espaço alveolar. Alterações a nível das pequenas vias aéreas resultam em aumento da resistência que se soma à queda da complacência, alterando todos os valores da mecânica pulmonar e comprometendo de forma importante a troca gasosa. O pulmão tem nesta fase sua capacidade residual diminuída, e uma tendência ao colapso alveolar, com perda de suas unidades de troca, levando à hipoxemia grave.

A hipertensão pulmonar se desenvolve, não só resultante da agressão direta à circulação pulmonar mas também pela compressão destes vasos pela hiperinsuflação alveolar, provocada pela pressão positiva dos respiradores mecânicos.

A etiologia deste processo pode estar ligada a fatores pulmonares (diretos) tais como broncoaspiração, inalação de substâncias tóxicas e contusão pulmonar, assim como a fatores extrapulmonares (indiretos) cujo principal exemplo é a sepse.

Apesar de pela primeira vez descrita em 1967⁷, esta síndrome continua até os dias atuais apresentando altos índices de mortalidade apesar da evolução ocorrida dentro da área médica. Para isto concorre a não existência, até o momento atual, de um tratamento específico, de um agente ou droga que comprovadamente atue na prevenção ou reversão do processo de capilarite não só a nível pulmonar como sistêmico.

Conclui-se portanto que o não esclarecimento definitivo de sua fisiopatologia, bem como a diferença conceitual observada em diferentes grupos de pesquisa, junto com condições a ela associadas, tem dificultado

o encontro deste tratamento farmacológico, entretanto, as conclusões até agora obtidas focalizam três pontos principais que fornecem sustentação para a abordagem geral deste tipo de paciente. São eles:

1- Correção e/ou controle do fator desencadeante. A drenagem cirúrgica de um foco infeccioso e o tratamento da hipotensão arterial prolongada são exemplos a destacar.

2- Fornecimento adequado de oxigênio aos tecidos (DO₂), evitando as complicações associadas à hipóxia tissular.

3- Prevenção e manuseio das disfunções orgânicas associadas. Aqui a ênfase para os cuidados do acompanhamento clínico, a observação cuidadosa dos sinais do comprometimento multiorgânico e os meios de suporte utilizados além do respirador mecânico, como métodos dialíticos, drogas vasoativas, terapia cinética, suporte nutricional precoce, e outros.

Portantò, assim que for corrigida / tratada a condição predisponente (choque, trauma, infecção, etc), deve o grupo médico atuante ficar atento aos orientadores que alertam o desenvolver da SARA, que muitas vezes se limitam a uma leve dispnéia e alcalose respiratória moderada junto a um fator etiológico provável¹⁶. Apesar de, na maioria das vezes isto acontecer nas primeiras 12- 24 horas da agressão, estes fatores de alerta podem ter uma apresentação mais tardia e insidiosa. Esta atitude objetiva o início precoce (não confundir com profilático) da terapêutica, o que terá um papel, se não decisivo, muito importante na evolução do processo. Esta terapêutica pode ser dividida, para sua melhor compreensão, em duas partes:

1- Tratamento Farmacológico

Vários agentes farmacológicos tem sido tentados no decorrer destes anos, com resultados ainda desalentadores⁴². Dentre eles destacariamos:

a) Corticosteróides: por sua ação anti-inflamatória e bloqueadora da cascata do ácido araquidônico foram uma das grandes esperanças do meio médico. Porém estudos multicêntricos, randomizados mostraram ou ausência de efeitos, ou mais prejuízos que benefícios decorrentes de seu uso (10,31), levando à sua contra-indicação nas fases iniciais da síndrome. Mais recentemente porém, apareceram indícios reanimadores de seu uso na fase fibrótica da SARA. O número de casos publicados na

literatura ainda é pequeno, porém os resultados obtidos são um estímulo para novos ensaios (15, 33, 45).

Recentemente novos ensaios surgiram na literatura, onde os corticosteróides foram utilizados em pacientes na fase fibroproliferativa que não apresentavam melhora apesar do controle do fator desencadeante. Estes investigadores observaram padrões de resposta diferentes relativos ao mesmo protocolo realizado, porém os resultados apresentados foram extremamente positivos⁴⁴.

b) Anticorpos monoclonais anti-toxina: revelaram-se úteis apenas em grupos especiais de pacientes, e junto disto, o fato do início da terapia ter que aguardar a confirmação para bactérias gram-negativas limitou sua utilização de forma mais ampla¹².

c) Nitroprussiato de sódio e outros vasodilatadores: têm sido utilizados no esforço de diminuir a pós-carga, aumentando o débito cardíaco e, ao mesmo tempo, reduzindo as pressões do intravascular pulmonar. No entanto, estes vasodilatadores têm um efeito não seletivo pulmonar, sendo a hipotensão arterial sistêmica o fator mais limitante de seu uso.

d) Prostaglandina E1 (PGE1): também um vasodilatador com propriedades antinflamatórias discretas, sendo metabolizado pelo pulmão quase completamente em uma simples passagem pelo seu parênquima. Embora os trabalhos iniciais sugerissem uma melhora da sobrevida³², um ensaio mais recente, multicêntrico, não mostrou efeitos positivos em termos de prognóstico¹⁴.

e) Anticoagulantes e antifibrinolíticos: agindo no controle da ativação da cascata da coagulação, têm sido tentados no tratamento da SARA, porém seu papel ainda não está definido, apesar da demonstração angiográfica de trombose intravascular nos pacientes acometidos pela síndrome⁶³.

f) Antinflamatórios não esteróides: têm sido estudados e aplicados no tratamento da SARA, porém seus efeitos a nível vascular pulmonar ainda não foram comprovados. Postula-se que atuem inibindo a via da cicloxigenase da cascata do ácido araquidônico, portanto diminuindo a síntese de tromboxane A2. Além disso, teriam papel na diminuição da agregação plaquetária e de neutrófilos, reduzindo também a liberação de radicais livres de oxigênio.²⁸

g) Pentoxifilina: derivado metil-xantínico utilizado em doença vascular periférica, é utilizada na SARA, com efeitos na redução da aderência dos

neutrófilos, bloqueando a resposta destas células ao fator de necrose tumoral (FNT). A melhora observada nos pacientes parece também ser resultante da melhora do fluxo sanguíneo e do fornecimento de oxigênio. Apesar de resultados positivos, principalmente observados em modelos experimentais, ainda não se oficializou a sua utilização em escala maior, sendo que efeitos mais amplos de sua ação ainda estão sendo investigados²⁶⁻²⁷⁻⁴¹.

h) "Varredores" de radicais livres: postula-se que radicais livres possuem um papel fundamental na lesão celular associada à inflamação. A fonte principal de geração destas moléculas altamente reativas está ligada à ativação de granulócitos e macrófagos que liberam o anion superóxido, o peróxido de hidrogênio e radicais hidroxila, entre outros. Outras fontes potenciais de liberação destes radicais incluem drogas e seus metabólitos e altas concentrações de oxigênio na mistura inalada.

A N-acetilcisteína, exemplo maior dos chamados "varredores de radicais livres", é o único agente comercialmente disponível, considerado eficaz no tratamento da lesão provocada por estas moléculas. Normalmente utilizada para diminuir a viscosidade da secreção traqueal ou no tratamento da intoxicação por acetaminofen, também tem sido aplicada para diminuir os efeitos da agressão pulmonar através da recomposição dos estoques de Glutathione (depletados na SARA), a partir da Cisteína. Apesar de relatos encorajadores e estudos prospectivos e randomizados, maiores investigações são necessárias, tanto para um esclarecimento definitivo desta opção terapêutica como para elucidar melhor a relação desta droga com os mecanismos da coagulação³⁵. Ainda assim está sendo demonstrado que esta droga (NAC) atuaria prevenindo o aparecimento de novas disfunções orgânicas tão comuns na evolução da SARA, diminuindo o tempo de internação, de suporte respiratório e a mortalidades¹.

i) Óxido Nítrico: Com seus efeitos vasodilatadores descobertos em 1987³⁴ e posteriormente aplicado por inalação, este potente vasodilatador endógeno (produzido pelas células endoteliais) tem sua ação mais proeminentemente observada nas unidades alveolares melhor ventiladas, com melhora acentuada da PaO₂, permitindo reduções significativas da FIO₂. Acredita-se que isto se deva a uma melhor redistribuição do fluxo sanguíneo pulmonar por sua ação vasodilatadora seletiva a nível do pulmão

graças à sua rápida inativação, de modo que regiões apenas bem ventiladas passam também a ser melhor perfundidas, melhorando o efeito de "shuntagem" pulmonar⁶⁶. Considerada ainda uma droga experimental, apresenta uma série de problemas ligados tanto à forma de aplicação como da sua retirada, necessitando ainda de estudos mais amplos para uma comprovação definitiva de seu benefício nesta população de pacientes.

j) Surfactante: O surfactante pulmonar é uma substância constituída por fosfolípidios e proteínas, produzida pelas células alveolares do tipo II. Tem como função reduzir a tensão superficial na interface líquido-gasosa do alvéolo, evitando o colapso destas unidades durante a ventilação, a hipoxemia, atelectasia e o "shunt". Sua aplicação em recém-natos com doença da membrana hialina já tem um papel comprovado³⁶. No caso da SARA, observa-se o comprometimento direto das células alveolares, incluindo as de tipo II, provocando uma queda na produção desta substância. Soma-se a isto a inativação do surfactante já existente pelo influxo de proteínas aos alvéolos resultante do edema pulmonar³⁹. Demonstrou-se também que o surfactante teria uma ação de redução da liberação de citocinas pelos macrófagos ativados pela sepse diminuindo a resposta inflamatória quando presente no pulmão.

A aplicação de surfactante artificial objetiva portanto a regressão da atelectasia, a melhora da arquitetura alveolar e troca gasosa, bem como da complacência estática pulmonar. Em pacientes pediátricos observou-se excelentes resultados⁴⁶ porém em adultos a aplicação desta substância tem apresentado vários óbices que incluem dificuldades na sua aplicação, por sua viscosidade, como no controle das complicações devidas ao preenchimento da árvore alveolar pelo volume aplicado⁴⁷. Embora a alteração de surfactante não seja o evento desencadeante, sabe-se que existem alterações importantes tanto na sua composição quanto no seu metabolismo.

Recentemente, um ensaio multicêntrico que avaliava a eficácia de surfactante artificial por nebulização em pacientes com SARA desencadeada por sepse foi interrompido devido aos resultados idênticos obtidos tanto no grupo controle quanto no grupo tratado.

2- Tratamento de Suporte

Como já citado, o trabalho de pesquisa nos últimos 15 anos aumentou significativamente nossos

horizontes de compreensão desta síndrome, tanto nos detalhes de sua evolução, como de patogênese e manuseio. Aceita-se hoje que o paciente geralmente não morre de insuficiência respiratória, mas sim das complicações da doença básica ou da sepse e disfunção orgânica múltipla que se seguem. Portanto, uma grande atenção deve ser dada às manifestações da síndrome, dando ênfase aos meios de suporte artificiais de vida.

O primeiro a ser considerado, o suporte respiratório, foi historicamente o de maior sucesso no tratamento da SARA, e por que não dizer, o mais inicial. Antes porém de progredir no tema, lembramos duas considerações ligadas a indicação do Suporte Mecânico (respirador):

i- A SARA geralmente se associa a um processo de hipermetabolismo, sendo assim, estes pacientes apresentam um elevado consumo de oxigênio (VO₂) associado a um deficiente aporte deste elemento, levando este organismo a sofrer duplamente.

2- A taquipnéia e o esforço aumentado do ato de ventilar, devido ao hipermetabolismo, como também a diminuição da complacência pulmonar, fazem com que esta musculatura respiratória receba uma porção muito maior do débito cardíaco, prejudicando com isto, a perfusão de órgãos vitais para a economia, como rim, cérebro, etc. A utilização adequada da ventilação mecânica irá liberar o fluxo sanguíneo aos territórios vasculares críticos, melhorando a oxigenação sistêmica⁴⁸. O trabalho respiratório normalmente consome em média 2% do débito cardíaco; nestes casos, esta percentagem chega a quase 30%. Assim, a ventilação mecânica, além de contribuir para uma melhor troca gasosa, tem, ao substituir a musculatura respiratória, o papel de diminuir o consumo de oxigênio, reequilibrando a balança da oferta / demanda deste elemento⁸.

3- A maior alteração fisiológica observada na SARA é a hipoxemia, devida principalmente ao aumento do "shunt", ou seja, alvéolos perfundidos mas não ventilados adequadamente.

Recentemente, novos conceitos foram aplicados ao paciente com SARA e que modificaram em muito a filosofia de abordagem, no que se refere aos ajustes e acompanhamento da ventilação mecânica.

A- Devemos considerar que estamos tratando não um pulmão duro mas um pulmão que se tornou pequeno (Baby-Lung) pela diminuição de seu volume

aéreo interno. Deve-se aqui recordar que a curva da complacência de um pulmão adulto com SARA é semelhante à curva apresentada por uma criança normal⁵³.

B- Quanto à agressão pulmonar, sabe-se que ela é difusa, porém o comprometimento por ela provocado não é homogêneo e sim heterogêneo^{25, 43}. Observa-se, portanto, nestes pacientes, um diferente grau de alteração morfológica a nível de membrana alveolar. Temos então três tipos de alvéolos: os colapsados, os recrutáveis e os normais. Estes dois itens orientam para a necessidade de uma correta distribuição de fluxo aéreo, de um ajuste preciso, de modo a evitar uma hiperinflação dos alvéolos ainda normais, tanto em detrimento dos restantes como aumentando o risco de baro / volutrauma. Portanto, nestes casos, a aplicação de volumes correntes em torno de 10 a 15 ml/kg não é indicada por levar à hiperdistensão alveolar, ruptura das junções intercelulares e perpetuação / agravamento da agressão pulmonar.

C- Considera-se, desde os trabalhos iniciais, que a complacência tóraco-pulmonar encontra-se diminuída. Porém, hoje sabe-se que a resistência total do sistema respiratório encontra-se também alterada, aumentada em seus valores, comprometendo ainda mais a mecânica ventilatória⁶¹⁻⁶⁴. Os mecanismos que explicariam estas alterações ainda não se encontram bem esclarecidos, porém se situam entre o aumento da reatividade das vias aéreas, o comprometimento de sua luz pela capilarite e a redução do volume pulmonar. Em estudo recente foi comprovado a melhora dos valores de oxigenação após a utilização de beta agonista seletivo (beta 2) sugerindo que, pelo menos parcialmente, este aumento de resistência está ligado a broncoespasmo⁶⁵.

Apesar de, como já destacado anteriormente, a ventilação mecânica ser, pelo menos até o momento, a mais importante forma de suporte de vida para a SARA, alguns métodos tentados não obtiveram os efeitos e resultados esperados. Este foi o caso da ventilação de alta frequência (VAF) e afins. Estas formas introduzidas nos anos 80 como opções alternativas tinham como objetivo evitar, através de suas características, os efeitos deletérios da pressão positiva, principalmente a nível cárdio-circulatório. Apesar destas vantagens teóricas, na década de 80, foi divulgado um estudo multicêntrico randomizado investigando a V.A.F., sendo esta incapaz de demonstrar sua superioridade sobre as formas

convencionais até então empregadas (6.2). Atualmente porém, com o aparecimento de novos recursos e o conseqüente aperfeiçoamento dos respiradores, reavalia-se novamente a utilização de formas de VAF, como a Ventilação por Oscilação de Alta Frequência que, recentemente mostrou resultados significantes em estudo prospectivo e randomizado em SARA em crianças⁶.

As formas de ventilação utilizadas atualmente no manuseio da SARA podem ser classificadas em:

o Convencionais: Métodos de ventilação utilizados desde a considerada fase inicial da assistência respiratória (anos 60 a 80) e presentes na grande maioria dos respiradores mecânicos.

Ventilação com Pressão Positiva, ciclada a tempo e/ou volume

Volume Corrente: 12, 15, 20, e até 43 ml/Kg de peso corporal (38). Não se recomenda o uso de valores acima de 10 ml/kg.

Frequência Respiratória: 12 a 14 incursões/minuto.

Relação Tempo Ins/Expiratório: 1: 2; 1: 3.

Formas (Fig 1): controlada. Aqui todas as inspirações são controladas pela máquina, que fornece um determinado número de respirações por minuto com um volume previamente ajustado, independente de qualquer esforço do paciente.

Assisto-Controlada: É uma forma de ventilação em que o paciente ativa os volumes pré-ajustados através de um esforço inspiratório, estabelecendo sua própria frequência. Em caso de apnéia a máquina assume a ventilação num padrão ajustado inicialmente pelo operador do respirador.

Ventilação Mandatória Intermittente: Aqui, o paciente tem a possibilidade de ventilar espontaneamente, de forma sincronizada ou não, entre as ventilações comandadas pela máquina, participando do processo de suporte, reduzindo o risco de uma dependência prolongada do respirador. Recursos: Pressão Positiva Expiratória Terminal (PPET).

Não Convencionais: Estes métodos, em sua maioria introduzidos nos anos 80-90, são recursos presentes em respiradores microprocessados de última geração, de alto custo, importados e, por isto, ainda não presentes no armamentário de parte das unidades de terapia intensiva.

- # Ventilação sob Controle Pressórico (V.C.P.).
- # Ventilação sob Suporte Pressórico (V.S.P.).
- # Ventilação com Relação Ins-Expiratória Invertida (V.R.I.).
- # Ventilação com Hiper carbida Permissiva (V.H.P.).
- # Ventilação com Liberação das Pressões de Vias Aéreas (V.L.P.V.A.).
- # Insuflação Intratraqueal de Gás (I.I.G.)

Do ponto de vista prático, recomenda-se que os seguintes itens sejam seguidos para otimizar o manuseio destes pacientes acometidos pela SARA:

A) Assim que tem-se o diagnóstico, iniciam-se as manobras para a obtenção de via aérea artificial através da colocação de tubo orotraqueal sob laringoscopia direta, utilizando sedação e / ou anestesia tópica. Nos casos mais difíceis, recomenda-se uma sedação mais intensa, ventilação sob máscara e bloqueio neuro-muscular, se necessário¹⁸. Este é um procedimento que deve ser eletivo e cercado de todos os recursos, objetivando segurança e rapidez. Subseqüentemente, este paciente é conectado à prótese ventilatória.

Nos ajustes, deve-se assumir o controle pleno da ventilação, pois, nesta fase, a dispnéia, taquipnéia, instabilidade cárdio-circulatória e riscos de hipoxemia são maiores. A garantia de uma correta ventilação e de valores mais aceitáveis de oxigenação melhorarão as condições atuais deste organismo, muitas vezes já previamente debilitado por fatores como idade, doenças neurológicas, pulmonares, renais e cardiovasculares. Este controle pleno é mantido até uma melhor estabilidade e recuperação do quadro, e, assim que possível, alterado para permitir uma maior participação do paciente no processo ventilatório, visando a prevenção de alterações estruturais e funcionais da musculatura respiratória, em especial o diafragma, muitas vezes comprometido por outros fatores, tais como desequilíbrios eletrolíticos, desnutrição, etc.

B) Os ajustes da máquina devem ser realizados com extremo critério. Como na titulação de uma droga vasoativa potente, devem ser adaptados às necessidades daquele paciente, naquele determinado instante, com uma observação cuidadosa de seus efeitos. Portanto, estes ajustes devem ser realizados por médicos

habituaados e treinados no ambiente da terapia intensiva. O desrespeito a esta regra básica implica em um risco maior de acidentes, complicações, incorreções e até invenções levando a um prejuízo de nosso maior objetivo: a recuperação do paciente entregue aos nossos cuidados. Os problemas relacionados a IMPERÍCIA, IMPRUDÊNCIA e NEGLIGÊNCIA são de responsabilidade médica, e não de pessoa não habilitada, mesmo que participante da equipe médica (enfermeira, fisioterapeuta, acadêmico) que, porventura, decide manipular a máquina. Os ajustes então podem ser apresentados da seguinte forma:

Na fase inicial da SARA

Forma: Ventilação controlada ou ventilação mandatória intermitente, esta última agindo como suporte pleno da ventilação, permitindo que o paciente, ao ter seu sensório superficializado, não utilize seu esforço inspiratório sem resposta, recebendo através da máquina um suporte parcial de fluxo junto às ventilações mandatórias. O controle pressórico parcial ou pleno é também utilizado, lembrando que principalmente no segundo, os ajustes da oxigenação e ventilação são mais trabalhosos.

Como posicionado acima, deve-se levar em consideração que o paciente grave, na terapia intensiva, apresenta-se em situação de tensão extrema. Dor, medo, ansiedade e desconforto são comuns, manifestando-se por agitação, taquicardia, hipertensão, fatores agravantes de qualquer situação crítica. Procura-se manter os pacientes sedados porém responsivos à estimulação verbal e, dentro do possível, integrados ao meio.

Volume Corrente Expirado: 5 a 8 ml/kg.

Relação Ins/Ex : Normalmente ajusta-se esta relação em 1: 2 ou 1: 3. Como alternativa a relação invertida pode ser aplicada tendo porém utilização controversa e muitas vezes restrita a casos especiais, pois nela a ocorrência de auto-PPET é achado comum, porém de avaliação infreqüente na maioria das situações. Nem sua presença ou magnitude são observadas durante a monitorização de rotina do suporte ventilatório, podendo levar a efeitos deletérios ao paciente. Na relação I:E invertida ($I:E \geq 1$) tem-se um tempo inspiratório igual ou maior que o expiratório, podendo acarretar um esvaziamento incompleto dos alvéolos. No próximo ciclo da máquina o respirador fornece mais uma inspiração antes que se complete

plenamente a expiração, provocando com isso um aprisionamento de ar (air trapping), auto PPET ou PPET intrínseco. Ao contrário da PPET fornecida pelo aparelho, o auto-PPET não é constante, variando minuto a minuto, podendo levar tanto ao volutrauma como a efeitos deletérios na hemodinâmica, com diminuição importante do retorno venoso, hipotensão e queda dos valores de débito cardíaco com conseqüente comprometimento do DO₂. Outro fator que limita a aplicabilidade deste recurso é a necessidade que o paciente tem, para aceitar o método, de receber uma sedação intensa e na maioria das vezes de bloqueadores neuro-musculares, drogas com efeitos deletérios na própria evolução deste paciente crítico.

FIO₂. Assim que a prótese é instalada, inicia-se o fornecimento de altas frações de oxigênio na mistura gasosa inalada, mesmo para pneumopatas crônicos, habitualmente confortáveis com FIO₂ reduzidas, que sofrem um processo qualquer de agudização de seu quadro. Somos seres altamente dependentes de um elemento que, se não renovado instante a instante, tem seus estoques depletados em 3 a 4 minutos. A hipoxemia é, portanto, a maior ameaça à continuidade da vida deste paciente, no momento, tão descompensado. De posse dos resultados iniciais da gasometria do sangue arterial e/ou valores considerados seguros na pulso-oximetria, diminui-se gradativamente as concentrações deste gás, objetivando os níveis considerados não tóxicos. Em relação ao considerado limite tóxico deste gás, estabeleceu-se até hoje que frações inspiradas de até .4-.5 seriam seguras durante a ventilação mecânica prolongada em pulmões normais. Em pulmões comprometidos pela A.P.A. ainda não se tem a resposta nem a aceitação consensual de um valor limite que, provavelmente seria inferior aos definidos para pulmões normais. Orienta-se então a utilização da menor FIO₂ para uma saturação arterial acima de 90%, empregando a PPET como recurso adicional na obtenção deste objetivo.

Fluxo: Prefere-se o padrão descendente (Fig II), com valores reduzidos, tentando uma melhor distribuição deste fluxo inspirado, bem como empregar baixas pressões de ventilação com volumes constantes. Embora existam trabalhos de autores emitindo opiniões conflitantes sobre a influência do padrão de fluxo na melhor ventilação, observa-se que, quando os pulmões apresentam-se com diferentes mecânicas, este padrão produz o melhor resultado³⁷.

Controle Pressórico: É uma aplicação aperfeiçoada do mecanismo de ciclagem dos respiradores a pressão da década de 60. Nestes, a inspiração encerrava imediatamente após se atingir um nível de pressão pré ajustado (tipo Bird M7). Isto impossibilitava uma melhor distribuição de fluxo aos diferentes alvéolos, ou em alguns casos, a correta aplicação de um determinado volume corrente. Na V.C.P., quando se atinge a pressão pré-ajustada, ela é mantida por um tempo predeterminado até que o fluxo de gases se interrompa e a expiração aconteça. A inspiração é então função do tempo e não do fluxo, e este por sua vez, é fornecido através de uma onda de forma descendente.

Este método teve uma divulgação e aceitação maior após os trabalhos de Hickling em 1990³⁰, mostrando sua importância no prognóstico da SARA. Este pesquisador associou baixos volumes de dissensão com baixas pressões de ventilação, com isto evitando a perpetuação da agressão pulmonar provocada pela associação de pressões de dissensão e volumes elevados. Estes últimos levam a um estiramento das junções intercelulares, comprometendo a integridade alveolar. Algumas considerações devem ser feitas sobre este método, de modo a auxiliar a sua utilização:

a) Grande necessidade de monitorização (principalmente na VCP plena) da relação volume/pressão, devido à dependência desta com os valores de complacência resistência. Existe uma diferença para mais ou para menos do volume corrente expirado para a mesma pressão de controle ajustada dependendo das alterações da mecânica ventilatória.

b) Os "baixos" valores de volume corrente empregados levam a um aumento da PaCO₂, aceitando-se em alguns serviços níveis de 100 mm Hg e pH acima ou igual a 7.25. A hipercarbia permissiva sem hipoxemia é bem tolerada pelo paciente, quando induzida de forma lenta, progressiva²⁹. Orienta-se, porém o não uso desta técnica em pacientes com hipertensão intracraniana e cardiopatas graves, devido aos efeitos deletérios da hipercarbia.

V.L.P.V.A.: Esta forma de ventilação foi originalmente descrita por Downs²³ e se traduz por um sistema que utiliza dois níveis de pressão positiva contínua de vias aéreas (CPAP), aplicados de forma intermitente e alternada, sobre os quais o paciente ventila espontaneamente. Geralmente a fase de nível mais elevado de CPAP é considerada a inspiratória, sendo

mais prolongada que a de nível inferior de pressão contínua, a expiratória. O atrativo maior desta forma de ventilação é a possibilidade de um controle pleno das pressões de ventilação bem como a manutenção da atividade espontânea do paciente.

Insuflação Intratraqueal de Gás: é uma técnica auxiliar utilizada junto à hipercarbia permissiva, objetivando aumentar a eliminação do gás carbônico acumulado a nível de traquéia, através da aplicação de um fluxo de gás instilado na fase final da expiração⁴.

P.P.E.T: a utilização deste recurso remonta o ano de 1938, quando Barach publicou artigo descrevendo sua aplicação no tratamento do edema pulmonar cardiogênico⁹. Sua maior divulgação no meio médico porém, veio através do artigo de Ashbaugh e Petty no qual demonstraram a melhora dos valores de oxigenação quando da utilização deste recurso em pacientes com SARA⁷.

A PPET é, na realidade, o recurso mais aceito e utilizado para o tratamento de suporte. Praticamente todos os métodos utilizados, desde os convencionais até os mais recentes, como a V.L.P.V.A. e V.C.P. e os recursos de circulação extra-corpórea têm como participante importante a PPET. Estipulou-se para efeito de terminologia que, quando em ventilação espontânea, a PPET seja denominada de Pressão Positiva Contínua de Vias Aéreas (P.P.C.V.A.), conhecida nas publicações na língua inglesa como C.P.A.P. (Continuous Positive Airway Pressure).

Os benefícios aceitos deste recurso nesta síndrome²⁰⁻⁴⁰ podem ser agrupados em:

- # Melhora da oxigenação.
- # Possibilidade de utilização de níveis não tóxicos de oxigênio.
- # Aumento da capacidade residual funcional.
- # Recrutamento funcional dos alvéolos.

Geralmente, assim que se estabiliza o binômio paciente-máquina, inicia-se a aplicação da PPET, com valores que oscilam em torno de 5 mbar (quase o denominado PPET fisiológico)⁵³, reajustando de acordo com a curva de complacência e/ou grau de comprometimento hemodinâmico. Quando em Swan-Ganz, os valores da "shuntagen" e variáveis de oxigenação também podem nos orientar para um melhor ajuste deste recurso no respirador. Lembramos aqui que o objetivo final da aplicação do suporte ventilatório

mecânico é otimizar o fornecimento de oxigênio a nível tissular, variável dependente diretamente tanto do conteúdo arterial deste elemento como do débito cardíaco. Ao contrário do observado na ventilação espontânea, a ventilação com pressão positiva e/ou PPET aumenta tanto a pressão intratorácica como a pressão pleural, podendo levar a efeitos deletérios a nível hemodinâmico¹⁹.

Embora existam vários métodos de titular a PPET aceitos por diferentes escolas e grupos, alguns denominados "melhor", "ótimo"⁶⁰, "menor"¹⁷, cada um com defensores e acusadores, permanece até hoje a controvérsia de qual a maneira correta de "dosar" este recurso.

Alguns autores defendem até a utilização de níveis superiores a 15 mbar (18 a 50 mbar), adequando estes valores com os de "shuntagen" inferior a 20⁴⁸.

O propósito destes ajustes é a manutenção de uma gasometria dentro dos limites de segurança, saturação no sangue arterial acima de 90 %, equilíbrio hemodinâmico e ausência tanto de toxicidade pelo oxigênio como de altas pressões de ventilação e altos volumes de dissensão alveolar.

Como achado comum nos pacientes com SARA, encontramos hipovolemia relativa ou absoluta, secundária às alterações patológicas citadas anteriormente. A instalação de PPET pode precipitar uma queda maior do débito cardíaco por uma maior redução do retorno venoso e/ou aumento da resistência vascular pulmonar, fazendo com que estes pacientes necessitem de reposição volêmica generosa e também do concurso de aminas vasoativas (dopamina-dobutamina) para otimização do quadro.

Este manuseio fluidoico deve ser extremamente cuidadoso, pois se realizarmos uma reposição excessiva, teremos uma maior perda através da membrana endotelial comprometida, com piora do edema intersticial e alveolar e portanto das condições de troca gasosa.

Por outro lado, a hipovolemia, decorrente de uma reposição limitada, levará, certamente ao risco de uma redução dos valores de débito cardíaco e do fornecimento de oxigênio aos tecidos (DO₂)⁵⁴.

Destaca-se aqui a importância da monitorização hemodinâmica invasiva, através de Cateter de Swan-Ganz, da calorimetria indireta e da ecocardiografia transesofágica, que irão possibilitar um controle estreito, rígido, da função cardíaca, da condição de volume intravascular e das variáveis de oxigenação.

sem deixar de considerar seu inter-relacionamento com os meios de suporte de vida, tornando estas condutas pontos indispensáveis na moderna terapia intensiva.

Retomando ao conceito que a SARA é uma manifestação pulmonar de uma doença sistêmica¹³⁻²¹, e que a lesão endotelial do capilar pulmonar espelha a agressão ao restante da microvasculatura do organismo, entende-se a progressiva instalação da disfunção orgânica múltipla (DOM). A melhora dos meios de suporte aumentou a sobrevida dos afetados pela síndrome, mas também possibilitou que várias complicações, originadas não somente da doença de base, mas decorrentes dos meios de suporte fossem surgindo, aumentando o desafio na recuperação destes pacientes.

Fase de Manutenção / Recuperação da SARA

Nesta fase, procura-se evitar tanto o bloqueio neuro-muscular como a sonda pesada, permitindo uma maior participação deste paciente em seu tratamento e suporte. Esta atitude possibilita uma maior integração deste indivíduo com sua família e com a equipe, fatores que são de inestimável importância no desenvolvimento do tratamento. O ajuste básico do respirador, neste momento, pode ser resumido em:

1- Ventilação mandatória intermitente sincronizada associada a ventilação sob suporte pressórico e PPET/PPCVA.

2- Incentivo à ventilação espontânea, com adequação das cargas de trabalho fornecidas a este paciente através de ajustes ligados a V.S.P (sensibilidade a fluxo, padrão e velocidade de onda, etc).

3- Otimização da sincronia paciente-máquina, traduzida clinicamente pelo conforto deste paciente ajustado ao suporte.

4- Utilização da ventilação mandatória minuto, unindo valores decrescentes de V.S.P. com PPCVA, permitindo a retirada gradual do respirador e extubação, que na grande maioria das vezes são simultâneas, passando o paciente a ventilar espontaneamente em ambiente enriquecido por oxigênio (máscara facial).

Paralelamente, durante toda sua permanência em suporte mecânico, o paciente é cercado de cuidados realizados pelo pessoal de enfermagem que são mandatários para o sucesso da condução desta síndrome. São eles:

a) Umidificação aquecida da mistura inspirada através aparelhos do tipo Fisher Paykel, Cascade ou Aquapor. A temperatura deve ser

monitorada a nível do tubo orotraqueal, permanecendo entre valores de 30 a 33° C.

b) Aspiração traqueal das secreções quando necessário e utilizando-se de técnicas assépticas. Quando indicado, devem ser realizadas a drenagem postural específica e tapotagem pré aspiração.

c) Higiene orofaríngea constante. O acúmulo de secreções neste território favorece a aspiração de material para dentro da árvore respiratória, apesar da inflação do balonete do tubo traqueal. (TOT)

d) Monitorização da pressão e volume do balonete, que não deve ultrapassar 25 mbar, realizada de 8 em 8 horas. Este cuidado é vital para a permanência prolongada da via aérea artificial auxiliando a evitar o trauma traqueal que poderá levar a estenose, traqueomalácia, necrose de parede e até fistula traqueo-esofágica.

e) Troca do sistema primário (traquéias - umidificador - conexões) de 7 em 7 dias, ou quando necessário²⁴.

f) Mobilização do paciente no leito: É considerado atualmente um dos itens mais importantes no acompanhamento de pacientes que apresentam aumento da água extravascular pulmonar, que como sabemos, é gravidade dependente.

As mudanças constantes de posição (lateral direita e esquerda completas e dorsal) devem ser realizadas de 2 em 2 horas levando a alterações importantes na relação ventilação-perfusão. Em casos mais graves considera-se também a posição prona⁵⁸, cujos resultados a nível de melhora da PaO₂ e "shunt", se baseiam não somente na redistribuição do fluxo sanguíneo das unidades não ventiladas para locais onde ainda é possível um recrutamento alveolar como na redistribuição da ventilação nestes setores comprometidos pelo edema gravidade dependente⁵⁹. Apesar de alguns autores questionarem as razões de seus efeitos benéficos, concordam tanto com a simplicidade do método como das vantagens de sua utilização precoce¹.

Conclusão

Procurou-se neste artigo apresentar uma revisão atualizada do tratamento da Síndrome da Angústia Respiratória Aguda. Alguns aspectos, porém, foram

abordados superficialmente ou não comentados, devido não à ausência de importância que porventura tenham, mas pela grande extensão do tema, que impossibilita uma discussão completa deste tema.

Alguns tópicos ainda controversos do tratamento de suporte, como "condutas na reposição volêmica"⁵⁴, "consumo de oxigênio dependente do fornecimento"⁵³, bem como detalhes de desmame dos meios de suporte, são ainda objeto de estudo e discussão objetivando um melhor esclarecimento, não sendo o objetivo primário desta revisão.

Como acima relatado, a SARA permanece atualmente com uma importância crescente, espelhada em várias publicações abordando aspectos tanto de revisão como de atualização⁴⁵⁻²⁰⁻⁴⁹. Um dos tópicos ainda sem alteração é o que trata da mortalidade, que tem permanecido elevada apesar do grande progresso e sofisticação a nível de meios diagnósticos e de suporte de vida.

Por outro lado, sua prevenção e tratamento efetivos ainda não têm oferecido resultados satisfatórios devido ao desconhecimento de sua fisiopatogenia, bem como do inter-relacionamento dos mediadores envolvidos, alvo agora de modernas técnicas de biologia molecular.

Trabalhos multicêntricos estão em andamento no que se refere a análises de novas e antigas drogas, tais como antioxidantes, inalação de óxido nítrico, surfactante artificial e corticosteróides.

A nível de suporte ventilatório mecânico, recentemente foram publicadas em vários jornais médicos as recomendações clínicas do que se considerou consenso por parte de várias sociedades ligadas à área do paciente com SARA⁵⁰.

Apesar de não haver ainda ensaios clínicos controlados, os resultados apresentados²⁶⁻²⁷⁻⁵³, considerando novas formas de ventilação, têm sido animadores, orientando a nova tendência na abordagem desta síndrome⁵. Quanto aos recursos que utilizam a circulação extra-corpórea, ainda não se estabeleceu se alterariam o prognóstico⁴⁹.

Recentemente tem se questionado a validade de novas avaliações sobre o tema, já que sua utilização em neo-natos tem sido caracterizada por sucesso expressivo, traduzido pela utilização, até 1993, nos EUA em 8419 casos com uma sobrevida de 81 % dos pacientes (ECMO Registry Report of the Extracorporeal Life Support Organization. Ann Arbor, Mich: ELSO; 1993).

Na realidade, esperamos que esta breve revisão seja o ponto de partida para um estudo e aprofundamento maior desta síndrome, cada vez mais freqüente na rotina diária de nossas unidades.

Referências Bibliográficas:

1. Albert RK. **One Good Turn.** Editorial *Intensive Care Med* 1994; 20: 247-248.
2. Anzueto A, et al. **An International, Randomized, Placebo-Controlled Trial Evaluating The Safety and Efficacy of Aerosolized Surfactant in Patients with Sepsis-Induced ARDS.** *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 149 (Suppl): A567.
3. Appel PL, Shoemaker WC. **Relationship of oxygen consumption and oxygen delivery in surgical patients with ARDS.** *Chest*; 102: 906-911, 1992.
4. Aprigliano M, Kolobow T, Rossi N, Tsuno K, Lee KH. **Intratraqueal Pulmonary Ventilation (ITPV) in the Management of Acute Respiratory Failure** (abstract) *Am Rev Respir Dis*; 145(4, Part 2): A 455, 1992.
5. Arnold JH, Nichols DG, O'Rourke P. **Extracorporeal Membrane Oxygenation vs. HFJV vs. Permissive Hypercarbia.** *Proceedings of the 23rd Educational and Scientific Symposium*: 102-107, 1994.
6. Arnold JH, Toro-Figuero LO, et al: **Prospective, Randomized Comparison of HFOV and Conventional Mechanical Ventilation in Pediatric Respiratory Failure.** *Crit Care Med* 1994;22: 530-1539.
7. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. **Acute Respiratory Distress in Adults.** *Lancet*; 2: 319-323, 1967.
8. Balk RA. **Treatment of Sepsis and Septic Shock.** *Hosp Physician*; Jun: 18-34, 1992.
9. Barach AL, Martin J, Eckman M. **Positive Pressure Respiration and its Application to the Treatment of Acute Pulmonary Edema.** *Ann Intern Med*; 8: 754-795, 1938.
10. Barnard G, Luce JM, Sprung CL, Sibbald WJ, Brigham K et cols. **High Dose Corticosteroids in Patients with A.R.D.S.** *N E J Med*; 317: 1565-70, 1987.
11. Bernard GR. **Acute Respiratory Distress Syndrome: Potential Therapeutic Interventions.** *Sem in Resp Crit Care Med* 1994; 15: 300-307.
12. Bone RC. **A Critical Evaluation of New Agents for the Treatment of Sepsis.** *JAMA*; 266: 1686-1691, 1991.
13. Bone RC, Balk R and Prostaglandin Study Group. *Chest*; 101: 320-326, 1992.
14. Bone RC, Slotman G et al and the PGEL Study Group. **Randomized, Double Blind, Multicenter Study of PGEL in A.R.D.S.** *Chest*; 96: 114-1191 1989.
15. Braude S, Hasian P, Evans T. **Chronic ARDS- A Role for Corticosteroids.** *Crit Care Med*; 20: 1187-1190, 1992.
16. Campbell GS, Cone JB. **Adult Respiratory Distress Syndrome.** *Am J Surg*; 161: 239-2431 1991.
17. Carrol GC, Tuman KJ, Braverman B, et al. **Minimal PEEP may be "best" PEEP.** *Chest*; 93: 1020-1025, 1988.
18. Coggshall JW, Marini JJ. **Improved oxygenation after muscle relaxation in ARDS.** *Arch Intern Med*; 145: 1718-1721, 1985.
19. Cournand A, Motley III, Werko L. **Physiological**

studies of the effects of I.P.P.B. on Cardiac Output in Man. *Am J Physiol.*; 152: 162-174, 1948.

20. Craig KG, Pierson DJ, Carrico J. The clinical application of PEEP in ARDS. *Resp Care.*; 30:184-201, 1985.

21. Deby-Dupont G, Lamy ML, Deby C et als. A.R.D.S.: Local or Systemic Disease. *Persp in Crit Care*; vol 4, n 1: 57-83, 1991.

22. Dellinger RF. *New Horizons*; 1: 463-653, 1993.

23. Downs JB, Stock MC. Airway Pressure Release Ventilation: A New Concept in Ventilatory Support (APRV). *Crit Care Med*; 15: 459-4611, 1987.

24. Fink JB. A rationale for change. *Resp Therapy*; Aug-Sept: 35-38, 1993.

25. Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, et al. Relationships Between Lung Computed Tomographic Density, Gas Exchange and PEEP in Acute Respiratory Failure. *Anesthesiology*; 69: 812-14, 1988.

26. Haas F, Bevelacqua F, Axen K et al. Pentoxifiline Improves Pulmonary Gas Exchange. *Chest*; 97: 621-627 1990.

27. Harkema JM, Singh G, Wang P, Chaudry I. Pharmacologic Agents in the Treatment of Ischemia, Hemorrhagic Shock, and Sepsis. *J Crit Care*; 7: 189-216, 1992.

28. Haupt MT, Jastremsky MS and The Ibuprofen Study Group. Effect of Ibuprofen in Patients with Severe Sepsis: A Randomized, Double blind Multicenter Study. *Crit Care Med* 1991; 19:1339-1347.

29. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. Low Mortality Associated With Low Volume Pressure Limited Ventilation with Permissive Hipercapnia in Severe ARDS. *Intensive Care Med*; 16: 372-377, 1990.

30. Hickling KG. Ventilatory Management of ARDS: Can it Affect the Outcome? *Int Care Med*; 16: 219-226, 1990.

31. Hinshaw L. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of High Dose Glucocorticoid Therapy on Mortality in Patients with Clinical Signs of Systemic Sepsis. *N.E.J. Med.*; 317: 659-65, 1987.

32. Holcroft JW, Vassar MJ, Weber CJ. PGEL and Survival in Patients with A.R.D.S.: A Prospective Trial. *Ann Surg*; 203: 371-378, 1986.

33. Hooper RG, Kearl RA. Established ARDS treated with a Sustained Course of Adrenocortical Steroids. *Chest*; 97: 138-143, 1990.

34. Ignaro LJ, Bulga GM. Endothelium Derived Relaxing Factor Produced and Released from Artery and Vein is Nitric Oxide. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84: 9265-9.

35. Jepsen S, Herlevsen P et al. Antioxidant Treatment With N-acetylcysteine during A.R.D.S.: A Prospective, Randomized, Placebo - Controlled Study. *Crit Care Med*; 20: 918-9231 1992.

36. Jobe A, Ikegami M. Surfactant for the Treatment of Respiratory Distress Syndrome. *Am Rev Respir Dis*; 136: 1256-1275, 1987.

37. Kacmarek RM, Hess D. Basic Principles of Ventilator Machinery. In Tobin MJ: Principles and Practice of Mechanical Ventilation. 1994 MacGraw Hill. New York, pag 65-110.

38. Kacmarek RM, Venegas J. Mechanical Ventilatory Rates And Tidal Volumes. *Resp Care.*; 32: 466-478, 1987.

39. Lewis JF, Jobe AH. Surfactant And The A.R.D.S.

Am Rev Respir Dis; 147:218-233, 1993.

40. Mancebo J. PEEP, ARDS, and alveolar recruitment. *Int Care Med*; 18: 383-385, 1992. -

41. Mandell GL. ARDS, Neutrophils and Pentoxifiline. Editorial. *Am Rev Respir Dis*; 138: 1103-11051 1988.

42. Maunder RJ, Hudson LD. Pharmacologic Strategies for Treating the A.R.D.S. *Resp Care*; 35: 241-246,1990.

43. Maunder RJ, Shuman WP, McHugh JW et al. Preservation of Normal Lung Regions in the A.R.D.S. *JAMA*; 255:2463-2466,1986.

44. Meduri GU, et al. Corticosteroid Rescue Treatment of Progressive Fibroproliferation in Late ARDS: Patterns of Response and Predictors of Outcome. *Chest* 1994; 105: 15161527.

45. Meduri GU, Belenchia JM, Estes R, et al. Fibroproliferative phase of ARDS. Clinical findings and effects of corticosteroids. *Chest*; 100: 943-952, 1991.

46. Merritt T, Hallman M, Bloom BT, et als. Prophylactic Treatment of Very Premature Infants with Human Surfactant. *N Engl J Med* 1986; 315: 785-790.

47. Messent M, Griffiths MJD. Pharmacotherapy in Lung Injury. *Thorax*; 47: 651-656, 1992.

48. Miller RS, Nelson LD, Dirusso SM, et al. High level PEEP management in trauma associated ARDS. *J Trauma*; 33: 284-291, 1992.

49. Morris AH, Clemmer TP, Wallace CJ et al. Final Report: Computerized Protocol Controlled Clinical Trial of New Therapy Which Includes ECCO2R for ARDS. Abstract. *Am Rev Respir Dis*; 145(2): A184, 1992.

50. Pappert D, Rossaint R, Falke, et al. Influence of Positioning on Ventilation-Perfusion Relationships in Severe A.R.D.S. *Chest*; 1994; 106:1511-1516.

51. Petty T. Acute Respiratory Distress Syndrome. *Disease a Month*; 10: 9-58, 1990.

52. Ruskin G, Ulrich H. Pulmonary dysfunction in M.O.F, *Anesth Clin North America.*; 6: 1361 1988.

53. Shapiro MB, Bartlett RH. Pulmonary Compliance and Mechanical Ventilation. *Arch Surg.*; 127: 485-486, 1992.

54. Shoemaker WC. Controversies in the pathophysiology and fluid management of postoperative ARDS. *Surg Clin North America.*; 65: 931-963, 1985.

55. Shuster DP. Clinical Lessons from the Oleic Acid Model of Acute Lung Injury. *Am Rev Respir Dis*; 149: 245-260, 1994.

56. Slutsky A. A.C.C.P./S.C.C.M./A.A.R.C. Consensus Conference on Mechanical Ventilation. *Chest*; 104: 1833-1859, 1993.

57. Smith RA. Physiologic PEEP. *Resp Care*; 33: 620-628, 1988.

58. Stoller JK, Kacmarek RM. Ventilatory Strategies In The Management Of The A.R.D.S. *Clin Chest Med*; 11: 755-772, 1990.

59. Suchyta MR, Clemmer TP, Orme JF, Morris AH, Elliott CG. Increased Survival of ARDS Patients with Severe Hypoxemia. *Chest*; 99: 951-9551 1991.

60. Suter PM, Fairley HB, Isemberg MD. Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *NEJ Med*; 292: 284-289, 1975.

61. Tantucci C, Corbeil C, Milic-Emili J, et al. Flow and

Volume Dependence of Respiratory System Flow Resistance in Patients with A. R. D.S. *Am Rev Respir Dis*; 145:355-360, 1992.

62. The HIFI study Group. **H. F.O.V. Compared with Conventional Ventilation in the Treatment of Respiratory Failure in Preterms Infants.** *N Engl J Med*; 1989;320: 88-93.

63. Vincent JV, Brimiolle S, Berre J, Kahn R. Prevention of A.R.D.S. with Dipyridamole. *Crit Care Med*; 13: 783-785, 1985.

64. Wright PE, Bernard GR. **The Role of Airflow Resistance in Patients with the A.R.D.S.** *Am Rev Respir Dis*; 139: 1169-1174, 1989.

65. Wright PE, Carmichael LC, Bernard GR. **Effect of Broncodilators on Lung Mechanics in the A.R.D.S.** *Chest*; 1994; 106: 1517-1523.

66. Zapol WM, et al. **NHLBI Workshop Summary: NO and the Lung.** *Am Rev Respir Crit Care Med*; 1994; 149:1375-1380.
