

Insuficiência Respiratória Aguda

José Manoel Jansen¹
Cláudia Henrique da Costa²
Rogério Rufino³
Úrsula Jansen⁴

A. Introdução

1. Importância

Provavelmente, o tema-súmula da Pneumologia seja o da insuficiência respiratória (aguda ou crônica). Com efeito, é para aí que convergem todos os conhecimentos da Ciência da Respiração.

Todas as doenças do grande sistema que tem como função primordial as trocas gasosas vão, à medida da sua progressão, comprometendo alguns aspectos fisiológicos, mas, no início, de forma a consumir apenas uma certa reserva, sem comprometer o aparelho trocador de gases. Na evolução das doenças, chega-se ao ponto de vir a alterar a captação de O₂ e/ou a eliminação de CO₂.

Na IRA (Insuficiência Respiratória Aguda), esses fenô-

menos passam-se agudamente. Por um lado a agudização de um processo crônico, com pulmão já doente, precipita a doença e a torna aguda, com todo o cortejo de sua dramaticidade. Um exemplo comum é o paciente portador de DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica) que agudiza por infecção bronco-pulmonar superajuntada ou porque sofreu traumatismo mesmo cirúrgico, ou por fadiga muscular respiratória, ou porque entrou em desidratação ou desnutrição, ou sofre TEP (Tromboembolismo pulmonar). Outro exemplo é o da asma crônica que agudizou por crise importante.

Outro exemplo ainda é o da PID (Pneumopatia Intersticial Difusa) que piora subitamente por uma das situações citadas no exemplo da DPOC.

Outro lado da IRA é o dos distúrbios gasométricos que ocorrem em pulmão previamente são. Aqui temos as maiores catástrofes respiratórias. Estamos tratando da SARA (Síndrome de Angústia Respiratória do Adulto), que de tão importante merecerá um tópico especial na nossa apresentação.

Ainda é preciso destacar os casos de doença respiratória com pulmão normal, mas com doenças do controle nervoso da respiração (centros respiratórios e condução do estímulo nervoso), da função dos músculos respiratórios e da caixa torácica.

2- Conceito

Quando dizemos que IRA é qualquer situação em que, agudamente, o aparelho res-

1. Professor Titular de Pneumologia da UERJ
2. Professora Assistente de Pneumologia da UERJ
3. Professor Substituto de Pneumologia da UERJ
4. Estagiária do Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ

piratório não consegue manter os níveis adequados dos gases sanguíneos, queremos nos referir a alterações que interferem aguda e severamente sobre a ventilação e seu controle, sobre a distribuição da ventilação e da perfusão e da adequação destas duas, e também sobre o transporte transmembrana alvéolo-capilar.

Em síntese, esses defeitos levam à hipoxemia e/ou hipercapnia. Costuma-se mesmo separar dois tipos genéricos de IRA:

- a) IRA do tipo respiratório - Onde o que encontramos é apenas hipoxemia. No tipo agudo de IR (Insuficiência Respiratória), esta forma de apresentação é muito rara, devido à gravidade da injúria sofrida pelo aparelho respiratório. Esse sub-tipo seria devido a "shunt" ou "efeito shunt", haveria hipoxemia até com hipocapnia.
- b) IRA do tipo ventilatório - Aqui, junta-se e predomina a hipoventilação alveolar, com suas conseqüências de hipoxemia e hipercapnia. Como já indicamos acima, é o defeito predominante na IRA, associado aos também importantes "shunt" e "efeito shunt".

3- Evolução das idéias sobre a IRA

Durante séculos, até a primeira metade deste, era desconhecido o conceito de insuficiência respiratória, a não ser

de forma muito perfunctória em doenças que davam extrema dispnéia, geralmente com taquipnéia e cianose. Os livros antigos, desde Hipócrates até os anos do começo do século XX assim se referem a essas situações.

Nos anos 50, começou a ser possível dosar pH, PaO₂ e PaCO₂, junto com os parâmetros derivados de equilíbrio ácido-base. Foi então que se começou a compreender todo o mundo referente ao ataque agudo ou crônico ao sistema trocador de gases.

A partir daí, tudo mudou na Pneumologia. Os conceitos sobre respiração mudaram substancialmente. Passou-se a pensar mais profundamente no funcionamento dos diversos setores do aparelho respiratório. Muitos progressos foram feitos e construiu-se um corpo de doutrina que incluía conceitos sobre doenças obstrutivas, doenças restritivas, função dos músculos respiratórios, equilíbrio ventilação-perfusão, difusão, e tantos outros.

Nos anos 50, as duas maiores causas de IRA eram a poliomielite e a intoxicação exógena, principalmente por barbitúricos. A poliomielite foi vencida por um dos maiores esforços profiláticos de que a humanidade tem memória e os barbitúricos saíram de moda como agente da tentativa de suicídio; outras drogas seguiram-se como causa de IRA,

sendo, hoje, as overdoses de cocaína o fato mais prevalente.

No final dos anos 60, a introdução do conceito de SARA veio revelar um mundo que cada vez se desenrola mais e veio promover os maiores progressos à ciência da ventilação. Próteses respiratórias cada vez mais desenvolvidas foram introduzidas, muitos conceitos novos, práticas e terapêuticas foram descobertas. Além do aprofundamento dos conhecimentos fisiológicos (no sentido ventilatório, de perfusão, difusão e transporte de gases), a Pneumologia debruçou-se na função citológica e infra-citológica. Conceitos como interleucinas, prostaglandinas, leucotrienos, proteases e anti-proteases, radicais livres de oxigênio, função do endotélio, regulação cibernética das funções orgânicas foram cooptados ao arsenal teórico e, o que é mais importante, prático de Pneumologia.

Os CTIs (Centros de Tratamento Intensivo) surgiram principalmente por causa da IR, principalmente a aguda.

O desenvolvimento destes centros tornou-se tão explosivo em todo o mundo, que, hoje, mede-se a importância de um hospital pelo número de seus leitos existentes no nosocômio.

Cite-se principalmente, como dado conclusivo, que 1% do PIB (Produto Interno Bruto) dos EUA é gasto com a manutenção de ambientes de cuidados intensivos.

B. Patogenia

1. Breve revisão da fisiologia concernente ao tema

O centro respiratório principal localiza-se no bulbo e é a simplificação conceitual de células agrupadas em conglomerados ventrais e dorsais, relacionados ao "nucleus niger". Sabe-se, pelos conceitos comprovados por Miller, que, dos conglomerados citados acima, o mais importante é o dorsal, onde dois tipos celulares - α e β - funcionam como dipolo, consubstanciando um mecanismo de "feed back".

As células β geram estímulo para os músculos inspiratórios e recebem estímulos positivos de receptores pulmonares (irritativos, de distensão e receptores J), bem como de receptores sensíveis às variações de O_2 e CO_2 , bem como estímulos de outros centros mais altamente situados no SNC (Sistema Nervoso Central) - centro apnêutico e pneumotáxico. As células β são excitadas positivamente por estímulos das células α e de outros receptores que influenciam negativamente quanto ao "drive" respiratório. Isso porque as células β as influenciam deprimindo sua excitação, fechando o mecanismo cibernético.

Assim, há um sistema excitatório que corresponde às células α e um sistema de desligamento correspondente à função das células β . É a teoria cada vez mais confirmada de

"liga-desliga" e que corresponde à função cíclica da respiração: inspiração-expiração.

As células α do núcleo dorsal estão em conexão com as do núcleo ventral, excitando-as e, daí, partindo todo um sistema integrado de estímulos nervosos para músculos da faringe-laringe, para o diafragma, para os intercostais e para os chamados músculos acessórios da respiração. Como se pode depreender, esse sistema excitatório sofre a influência "cut-off" das células β , quando estas deprimem as α .

Os músculos respiratórios, ao se contraírem, e seguindo as relações força-comprimen-to, força-velocidade e força-geometria, deformam a caixa torácica (que precisa ser suficientemente complacente). Essa deformação faz-se nos três sentidos: crânio-caudal, ântero-posterior e látero-lateral. Assim, diminui-se a pressão alveolar, permitindo a penetração do ar por diferença de pressão em relação à pressão atmosférica.

A penetração do ar depende de serem vencidas resistências friccionais do ar nas vias aéreas, da deformação dos tecidos em suas várias interfaces, da resistência mecânica do gradil costal e, principalmente, da resistência elástica do pulmão à deformação. Diferenças regionais desses componentes justificam a distribuição razoavelmente inhomogênea da ventilação.

A perfusão vascular, milimetricamente controlada por fatores como débito cardíaco, resistência vascular pulmonar, vasoconstricção hipóxica de von Euler-Lilijestrand, sistema de cascata de West, além de controle neurológico (simpático, parassimpático e sistema neuropeptídico local), é o outro pé do sistema trocador de gases.

Da perfeita correlação entre ventilação e perfusão depende a adequação das trocas gasosas.

A expiração é passiva, com o relaxamento progressivo dos músculos inspiratórios, tendo como motor a força elástica desenvolvida pela distensão das fibras elásticas, na fase anterior do ciclo respiratório.

2. Mecanismos da IRA

Qualquer agressão aguda ou agudizada a qualquer etapa ou setor do sistema respiratório é causa de IRA. Assim, poderíamos exemplificar:

- a) No tocante aos centros respiratórios - Acidentes vasculares encefálicos, traumatismos crânio-encefálicos, drogas, anestésicos, infecções, neoplasias, degenerações.
- b) No tocante às vias nervosas - Mielites, neurites, compressões, ataques químicos e metabólicos, síndrome de Guillain-Baré, envenenamentos.
- c) No tocante à função neuromuscular - "Miastenia gravis", ação de drogas

- (aminoglicosídeos e outras) e venenos (de cobra e marimbondo).
- d) No tocante aos músculos respiratórios - Fadiga muscular ou exaustão causados por doenças musculares, sobrecarga mecânica, desnutrição.
- e) No tocante à caixa torácica - Escoliose, espondilite anquilosante, toracoplastia, síndrome de Jeune, traumatismos.
- f) No tocante à perfusão pulmonar - Baixo débito cardíaco por variadas causas, TEP, doenças congênitas e adquiridas do coração, hipertensão pulmonar primária.
- g) No tocante ao interstício pulmonar - PID relacionadas a múltiplas causas que levam a fibrose, infiltração neoplástica ou deposição de substâncias de variada natureza.
- h) No tocante à dinâmica de líquidos - Aqui, nos encontramos no terreno da SARA, que detalharemos mais adiante. Por enquanto, adiantaremos que toda agressão ao endotélio vascular que promova edema pulmonar não cardiogênico, ou seja, não dependente de aumento da pressão hidrostática, é causa de SARA. São exemplos: inalação de gases tóxicos, afogamento, aspiração de suco gástrico, politraumatismos, choque, infecções, envenenamen-

tos, uso de bombas de circulação extra-corpórea, cirurgias, sepse. Todos os exemplos acima são capazes de, agudamente, agredir um ou mais de um dos setores da respiração, impedindo a troca normal de O_2 e/ou CO_2 .

C. Consequências fisiopatológicas

A principal consequência da IRA é a instalação súbita de dispnéia que costuma ser de caráter progressivo, acompanhando a piora da condição que ocasionou a IRA. Sabe-se que dispnéia é uma sensação e, portanto, um sintoma, que é dependente da desigualdade entre o estímulo respiratório e a ventilação efetivamente conseguida. Em última análise, é a adequação falida entre a tensão muscular e o deslocamento provocado na caixa torácica, este último avaliado pelos receptores ânulo-espirais dos fusos musculares tão abundantes nos músculos respiratórios.

Comente-se que no caso de baixa do "drive" respiratório por qualquer das causas já citadas, não costuma haver dispnéia-sintoma porque o "drive" é baixo. O problema da avaliação desta assertiva é que, em muitos desses casos, o paciente encontra-se com sensorio deprimido.

As repercussões sobre a PaO_2 e a $PaCO_2$, no sentido da

hipoxemia e hipercapnia são óbvias, já citadas, e fazem parte da própria definição da IRA.

Os distúrbios do equilíbrio ácido-base são decorrência da hipercapnia, do metabolismo anaeróbico que pode se estabelecer, com produção de ácido láctico, da fadiga muscular, da desnutrição também possível em pacientes graves e do mau controle médico.

Há nítido distúrbio da ventilação "percebido como respiração difícil, taquipnéia, às vezes prolongamento da expiração (na DPOC e asma), às vezes, padrão restritivo com volume corrente pequeno e grande taquipnéia (nas PID e na SARA). Os sinais do exame físico são compatíveis com cada quadro ou doença específicos.

Dependendo da causa da IRA, teremos alterações de vias aéreas, interstício pulmonar, músculos respiratórios e arcabouço torácico. Essas alterações repercutem sobre a mecânica respiratória, a circulação pulmonar e as trocas gasosas. Assim, podemos ter síndrome obstrutiva brônquica, síndrome restritiva, hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca-direita, fadiga muscular respiratória e desproporção funcional do arcabouço torácico.

A hipoxemia causa graves consequências sobre múltiplos outros sistemas. Em princípio, as alterações iniciais são sobre o coração, vasos e sistema

nervoso, seguindo-se rim, intestino, aparelho imunológico.

No início da IRA, com hipoxemia não muito pronunciada, observam-se: excitação psíquica, desorientação, taquicardia, taquipnéia, hiperglicemia, hipertensão arterial sistêmica. Na fase de hipoxemia pronunciada, há nítida depressão do sensorio, bradicardia e hipotensão arterial. Quando extrema, abaixo de 30 mmHg de PaO_2 , a hipoxemia lesa o sistema nervoso central com alterações definitivas e o miocárdio, provocando sérias arritmias, insuficiência cardíaca e isquemia.

Em linhas gerais, a hipoxemia abaixo de 60 mmHg é extremamente grave porque coloca o paciente no início da faixa de diminuição exponencial da PaO_2 como resposta a pequenas diminuições da saturação O_2 .

A PaCO_2 elevada tem repercussões sobre a vascularização cerebral, levando a edema cerebral, síndrome de hipertensão intra-craniana e ao coma. A acidose que pode se instalar é deletéria sobre quase todos os sistemas enzimáticos do organismo. Lembre-se que o aparelho respiratório elimina, por dia, 15.000 mEq de radicais ácidos contra apenas 70-80 eliminados pelo rim em 24 horas. Os sistemas "buffer" de amortecimento dos radicais ácidos chegam a ser sobrepassados, iniciando-se, então, a fase de acidose, que costuma ser progressiva.

D. Apresentação clínica. Diagnóstico. Avaliação da gravidade

Os pacientes apresentam-se em graus variáveis de dificuldade respiratória. Nem sempre é evidente a causa desencadeante, mas em geral, podemos nos guiar pelos seguintes parâmetros:

- a) Na IRC (Insuficiência Respiratória Crônica) agudizada - Determinação, pela história clínica sumária, exame físico dirigido e RX de tórax, de uma situação prévia como DPOC, asma, PID, tromboembolismo de repetição, doenças do arcabouço torácico. Além disso, um fator de agudização, como já relatado.
- b) Na IRA com pulmão previamente são - Determinação de uma das causas de SARA, que são inúmeras, mas têm como fator comum, pelo menos a partir de certo momento da sua história natural, a presença de infiltrados alveolares pulmonares engravescidos, chegando até ao chamado pulmão branco.

De qualquer forma, como já foi sobejamente enfatizado, o diagnóstico de IRA é gasométrico, observando-se:

- PaO_2 , menor que 60 mmHg e/ou
- PaCO_2 maior que 50 mmHg.

Há uma tendência de alguns autores em igualar esses

números no nível de 60, mas o que parece mais relevante em termos de avaliação gasométrica é a introdução do índice $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ cujo valor, estando abaixo de 300, revela IRA.

Avaliação da gravidade - Em linhas gerais, a medida dos seguintes valores deve ser considerada quando se tenta avaliar a gravidade da IRA:

- a) Oxigenação arterial - Números do índice $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ abaixo de 200 revelam extrema gravidade.
- b) Hipercapnia - Valores acima de 70 mmHg de PaCO_2 são muito graves. Se acima de 100 mmHg, pode haver lesões cerebrais, inclusive dos centros respiratórios.
- c) Dados do equilíbrio ácido-base - Valores de pH abaixo de 7,20 são de extrema gravidade e devem forçosamente ser corrigidos.
- d) Condições de ventilação mecânica - Altos valores de PEEP, altas FiO_2 , altas pressões de injeção, todos são indicativos de dificuldade em promover boa ventilação com prótese respiratória e, portanto, indicativos de extrema gravidade.
- e) Dados clínicos relacionados à dispnéia, dificuldade respiratória, sinais esteta-cústicos, avaliação da mecânica respiratória como volumes pulmonares, fluxos expiratórios, complacência respiratória e força muscular inspiratória.

- f) RX tórax - deve-se fazer frequente avaliação respiratória, não só para avaliar a doença de base ou evento causal, mas também para detectar o aparecimento de novos fatores deletérios.
- g) Acompanhamento de parâmetros hemodinâmicos (principalmente da pequena circulação) - É fundamental, não só porque muitas causas de IRA são de origem cardiovascular, como também porque as repercussões da IRA sobre a circulação pulmonar são a regra. Lembre-se apenas, eliminando para efeito de demonstração outras circunstâncias, os efeitos da hipóxia como vasoconstrictor pulmonar.
- h) Dados de equilíbrio hídrico e eletrolítico.
- i) Dados referentes a danos sobre outros órgãos e sistemas, especialmente coração, rim, fígado, sistema de coagulação, sistema do complemento, sistema da fibrinólise.

E. Conduta Terapêutica

O tratamento divide-se, em linhas gerais, a um bloco comum a todas as causas, e outros específicos. Também podemos dividir os cuidados médicos da IRA em atitudes de suporte e ações farmacológicas.

1. Tratamento da causa

É o tratamento específico relacionado à tentativa de

corrigir a causa ou fatores específicos. Assim, trata-se o broncospasmo na asma e na DPOC. A infecção, a desidratação, os distúrbios eletrolíticos, o TEP, as arritmias, a insuficiência cardíaca, a insuficiência hepática ou renal, os distúrbios da coagulação, todos devem ser corrigidos. Quando houver necessidade, líquidos e vasopressores corrigirão as inadequações entre volume sanguíneo e leito vascular.

A presença de abundantes secreções brônquicas deve ser convenientemente tratada. Pode ser necessária a correção de eventuais faltas de estabilidade torácica.

2. Manuseio das anormalidades gasométricas

A primeira ação terapêutica é de suporte ventilatório e é comum a todos os casos de IRA. É claro que variarão os detalhes e métodos em função da causa e da gravidade do caso, mas todos os pacientes merecerão cuidados ventilatórios que irão desde a aspiração de vias aéreas superiores até a prótese ventilatória. E, por sinal, esta última será instalada em mais de 90% dos pacientes, saindo dessa possibilidade apenas pacientes agudizados em sua IRC, com fator agudizante de fácil reversão.

Quando possível, o suporte pressórico, nova modalidade de ventilação mecânica, será instalado, por ser mais inócua,

nos casos menos graves. A ventilação em máscara nasal ou sob demanda de pressão inspiratória (ou respectivamente, CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) e ventilação mandatória intermitente) podem servir de suporte em casos também pouco graves.

Em casos de pelo menos média gravidade, impõe-se a intubação traqueal e instalação de prótese. Deve-se preferir aparelhos ciclados a volume, mas aqueles ciclados a pressão ainda são muito utilizados em nosso meio. Os modernos aparelhos microprocessados oferecem recursos adicionais de grande importância são os preferidos nas instituições de tratamento intensivo que os possuem.

Em linhas gerais, e para a maioria dos casos, a ventilação mecânica deve ser iniciada, nos casos de pelo menos moderada gravidade, com os seguintes parâmetros:

- tipo assisto-controlada
- com volume corrente de 5 a 6 mL / kg peso
- pressão de injeção de 40 cm H₂O
- PEEP (*Positive End-expiratory Pressure*) de 2 a 3 cm H₂O, que pode ser aumentado lentamente de 2 em 2 cm H₂O até 15 cm H₂O na decorrência de melhor ou pior oxigenação arterial.
- F_iO₂ de 1,0, que será diminuída de acordo com o correr do caso.

Várias outras modalidades podem ser adicionadas ou iniciadas, na dependência da evolução. São exemplos:

- hipercapnia permitida, até níveis de PaCO₂ de 80 mmHg ou pH de 7,20; além desses limites, deve haver correção da acidose,
- relação inspiração / expiração invertida e
- ventilação em decúbito ventral.

Não se deve esquecer de outros tipos de ventilação como ventilação torácica negativa e oxigenação por membrana extra-corpórea. São modalidades diferentes da ventilação por via traqueal e que têm indicações muito precisas. Só serão utilizadas em poucas instituições, ou porque nem todos concordam com a utilidade da primeira das modalidades citadas, ou porque a aplicação ainda está em fase quase experimental, na segunda modalidade.

Um problema adicional a ser encarado na respiração assistida e/ou controlada via intubação traqueal é o do desmame que é, às vezes, muito difícil. Progressos têm sido feitos recentemente com as técnicas de CPAP, suporte pressórico e respiração mandatória intermitente. Treinamento muscular, respiratório e outras técnicas fisioterápicas são importantes não só no desmame como também na evolução de todos os casos de IRA.

3. Terapêutica de suporte

Conforme podemos confrontar com o item 1 desta seção, são múltiplas as situações em que se pensa tratar a causa quando, na verdade, estamos apenas tentando interferir sobre um aspecto não causal da IRA ou sobre um fator superajuntado.

Tratar a hipertensão arterial, a desidratação, a arritmia, o distúrbio de coagulação, o edema cerebral, a oligúria, o choque, é quase sempre interferir sobre facetas do desenvolvimento da IRA.

Não por isso serão menos importantes essas medidas de suporte. Pelo contrário, muitas vezes são quase as únicas atitudes possíveis e, em consequência, aquelas de importância suprema. Há muita controvérsia na literatura sobre a eficácia dessas medidas. Parece que se acumulam as evidências de sua utilidade. A mortalidade parece ter diminuído, nos últimos anos, com o aperfeiçoamento das técnicas e o aparecimento de novas aparelhagens. Não é uma diferença exuberante, mas caiu de cerca de 90% para cerca de 70%.

4. Terapia farmacológica

Muitos temas farmacológicos sempre foram controversos no tratamento da IRA e muitos deles continuam sendo. São exemplos:

• **Corticosteróides** - Já houve época em que eram usados de rotina. Já houve época em que

eram usados em grandes doses. Hoje, são usados em casos específicos: embolia gordurosa, choque séptico, fase tardia de evolução da SARA, quando se tem o desenvolvimento de fibrose intersticial difusa.

• **Anticoagulantes** - Foram usados na perspectiva de coagulação intravascular difusa e tromboembolismo pulmonar. Alguns acham que devem ser usados ao menos profilaticamente.

• **Broncodilatadores** - Perfeitamente defensáveis nos casos de DPOC e asma agudizados, mas de difícil defesa quando utilizados indiscriminadamente. A exceção é a aminofilina, que tem comprovado efeito sobre a musculatura respiratória, corrigindo ou protelando a instalação da fadiga.

• **Antibióticos** - Indiscutível seu uso quando a agudização é infecciosa; nestes casos, o grande problema é a seleção das drogas. O uso de antibióticos de rotina é praticado em certos centros, sob a alegação de adesividade bacteriana e posterior infecção, fato tão comum em pacientes intubados em CTI. Seria, às vezes, até antibioticoterapia profilática, com o que muitos não concordam.

• **O próprio uso de O₂** em altas concentrações é controverso, pelo fato de produzir radicais livres de oxigênio, lesivos ao alvéolo, interstício e endotélio capilar.

• **Outros fármacos** utilizados em casos específicos são: Surfactante; α_1 antitripsina; Óxido nítrico; Cetoconazol; Pentoxifilina; Iloprost, sucedâneo da prostaciclina; Anticorpos contra diversas interleucinas e contra endotoxinas; Antagonistas de prostaglandinas e leucotrienos.

F. Tópico especial - SARA

Um grande tema médico que possua um item paradigmático tem a possibilidade de destacar o particular que traz a luz ao geral. É assim com a IRA e a SARA.

Nos EUA ocorrem, por ano, 75 casos de SARA para cada 100.000 habitantes. Apenas para dar a grandeza para esse caso, lembraremos que, no Brasil, ocorrem, por ano, 57 casos novos de tuberculose por 100.000 habitantes.

Essa grandiosidade justifica tanto estudo, tanta preocupação e tanto dinheiro gasto com apenas uma síndrome, embora ela englobe uma série de etiologias e seja tão grave, a ponto de, 29 anos após sua descrição, ainda estarmos com resultados terapêuticos discretos.

1. Histórico

Em 1967, um grupo pequeno de médicos de Denver, Colorado, trabalhando em um recentemente instalado CTI, observou 12 pacientes, dos quais 7 morreram e foram a

necrópsia; todos apresentavam edema pulmonar não cardiogênico, hipoxemia grave, quando não refratária a tratamento, e RX característico com condensações alveolares difusas.

Dessas observações nasceu a primeira de muitas outras publicações feitas por Ashbaugh, Petty e colaboradores, em 1967. Deram à síndrome o nome de ARDS (*Adult Respiratory Distress Syndrome*). Nessas publicações destacavam os itens que já relatamos, além da presença de membrana hialina, formada na periferia de alvéolos plenos de edema.

Essas publicações chamaram a atenção das autoridades médicas do Exército Americano, então em combates violentos no Vietnã.

Pela primeira vez na história das grandes batalhas, os soldados não morriam preferentemente no local das confrontações.

Pela primeira vez, os feridos eram recolhidos com rapidez aos hospitais de campanha. E isso se devia a dois fatores. Em primeiro lugar, à reposição volêmica eficaz com sangue, plasma, líquidos eletrolíticos e expansores do plasma. Em segundo lugar à evacuação dos feridos por helicópteros possantes que permitiam rapidez e segurança. Nesse contexto, os casos de SARA, então observados nos casos de politraumatismo, choque hemorrágico e embo-

lia gordurosa, que muito se assemelhavam aos casos de Denver, eram rotulados de pulmão de *Da Nang*.

Da reunião de cúpula entre o grupo de Petty e o Exército Americano, nasceu o consenso de uma nova síndrome que precisava ser enfrentada não só no *front* mas também no terreno civil, talvez mais importante, por causa de seu amplo campo e perpetuidade.

Os anais desse encontro foram publicados e, logo a seguir, um livro de Moore, motivando grande interesse e pesquisa em todo o mundo.

No Brasil, os primeiros casos foram estudados por Octávio Ribeiro Ratto em São Paulo e Aloysio de Paula no Rio de Janeiro. O primeiro a batizou de síndrome do *distress* respiratório e, o segundo, de síndrome de angústia respiratória do adulto, cunhando a sigla SARA. O termo SARA acabou sendo o mais difundido, talvez por causa do epônimo que evoca. De qualquer forma Aloysio de Paula fez forte defesa da expressão "angústia respiratória" como o termo mais adequado.

No final dos anos 60 e início dos 70, esses dois professores brasileiros encontraram reações aos conceitos novos que procuravam disseminar. Houve reação de muitos médicos de CTI, mas a síndrome terminou por se impor como nova conceituação, abrangente de muitos casos dispersos e de difícil explicação.

Hoje em dia, o termo SARA também pode significar Síndrome de Angústia Respiratória Aguda.

2. Evolução das idéias sobre SARA - Fisiopatologia e mecanismos

É dos dias das gerações médicas ora vigentes toda a evolução conceitual sobre a SARA. Menos de 30 anos compõem essa história e é um fato marcante nas carreiras de muitos intensivistas, pneumologistas e clínicos poderem ter seguido a evolução conceitual e terapêutica da SARA.

Desde o início, os seguintes dados selavam a conceituação de SARA:

- edema pulmonar difuso e progressivo
- natureza não cardiogênica desse edema
- hipoxemia progressiva e, muitas vezes, refratária
- lesões radiológicas alveolares difusas, características
- pulmões rígidos, com baixa complacência
- início, ainda com RX de tórax normal, de síndrome de hiperventilação alveolar com hipoxemia e hipocapnia. Na evolução, piora a hipoxemia e aparece hiper-capnia.

Na primeira etapa dos conceitos sobre SARA, dominavam as discussões sobre formação do edema, poros vasculares e alveolares, pinocitose, depressão da produção de

surfactante, trocas gasosas, microatelectasias.

Neumann e colaboradores determinaram o conteúdo de líquido extravascular pulmonar como parâmetro mais preditivo, numa avaliação precoce da SARA. Neste método, três parâmetros clínicos (índice de oxigenação, complacência pulmonar dinâmica e pressão arterial pulmonar média) são os mais preditivos para um alto conteúdo de líquido extravascular pulmonar. Isto porque o aumento deste conteúdo pode refletir primariamente a permeabilidade endotelial dos vasos pulmonares.

O desenvolvimento do edema em pacientes com SARA seria devido a aumento da permeabilidade vascular, assim como à diminuição na área de superfície de troca dos vasos.

É notado que a fase precoce do pós-trauma é caracterizada por aumento marcante da concentração de proteínas no lavado broncoalveolar de pacientes com SARA. Essa elevação parece ser o resultado de aumento de permeabilidade vascular generalizado, com seu foco primário no pulmão. Paralelo ao aumento do conteúdo de líquido pulmonar extravascular (que tem início na fase precoce), há aumento da permeabilidade à proteína. A fase tardia do pós-trauma é caracterizada por alterações na função pulmonar como

conseqüência clínica da hiperpermeabilidade.

A seguir, iniciou-se outra era, a segunda, sobre os mecanismos intrínsecos à SARA. Iniciou pela descoberta de importantes ações do tipo vasoconstricção e desproporção ventilação-perfusão provocadas por substâncias do grupo das prostaglandinas e dos leucotrienos. Os polimorfonucleares tinham importante função pela liberação dessas substâncias, depois de atraídos aos focos pulmonares.

O tempo decorrido entre a descoberta da SARA e o final da segunda era de sua conceituação foi de 20 anos. Portanto, há menos de 10 anos, foi iniciada nova etapa em que se passou a falar de falência de múltiplos órgãos, síndrome inflamatória sistêmica, translocação bacteriana do intestino e ativação endotelial difusa. Não é que se tenha abjurado dos conceitos anteriores. Pelo contrário, quase todos eles continuam válidos. O que se fez foi evoluir no sentido da expansão das alterações patológicas para todo o sistema orgânico. Com efeito, a SARA passou a repercutir sobre todo o organismo, ao mesmo tempo em que todo o organismo concorre para as lesões pulmonares.

A sensação que se tem hoje é de realmente apreender o âmago das questões fisiopatológicas que estão subjacentes à SARA. Inicialmente, ao fazermos a síntese dos concei-

tos atuais, devemos abordar duas definições básicas:

- **Síndrome inflamatória sistêmica (SIS)** - É um conjunto de situações patológicas observadas em múltiplos órgãos e sistemas, inclusive o pulmão, decorrentes da liberação de interleucinas e, portanto, de ativações celulares, decorrentes de uma injúria inicial. Esta fase, em termos de definição gasométrica, teve recente avanço conceitual derivado de um consenso médico euro-americano do norte. A relação PaO_2 / FiO_2 está entre 300 e 200. Em termos de lesão pulmonar, a SIS corresponde ao que os patologistas chamam de injúria alveolar aguda.

- **Falência de múltiplos órgãos (FMO)** - É uma extensão e piora da SIS. Há piora substancial das alterações fisiopatológicas, que passam a ser auto-sustentadas. Passa a haver falência franca de órgãos e sistemas tais como: pulmão, fígado, rim, sistema nervoso e hematológico. Certos achados clínicos correspondem a essa mutação: distúrbios do sensorio sem outra motivação, hiperglicemia, hemorragia digestiva, necessidade de grande quantidade de líquido para manter a pressão arterial, oligúria, aumento do tempo de protrombina e plaquetopenia. Em termos gasométricos, a situação piora, com PaO_2 / FiO_2 , menor que 200 (dado também oriundo do

consenso euro-americano do norte). O quadro patológico pulmonar é, então, o de SARA franca.

Fisiopatologicamente, na conceituação atual, tudo inicia com uma injúria ao organismo que pode ser de natureza infecciosa, inflamatória, isquêmica ou traumática.

Essa injúria inicial precisa ser suficientemente intensa para interferir sobre determinados sistemas de cascata que fazem a integração do organismo como um todo. Essa interferência significa ativação das cascatas da coagulação, da fibrinólise, do complemento e das cininas.

O resultado final dessa ativação de cascatas é despertar a atividade inflamatória de polimorfonucleares e de macrófagos. Os primeiros (os polimorfonucleares) agem pela liberação da elastase neutrofílica e de produtos derivados do metabolismo lipídico da membrana celular (ácido aracdônico), e também produção intensa de radicais livres de oxigênio, altamente reativos e lesivos para enzimas e ácido nucleico, além de destrutivos da membrana celular. O ácido aracdônico metabolizado pela via da lipoxigenase produz leucotrienos e tromboxano A₂; se o ácido aracdônico é metabolizado pela via da cicloxigenase, produz prostaglandinas. Leucotrienos e prostaglandinas interferem sobre vasos,

com ações diversas de dilatação e constricção. No pulmão, são responsáveis por grave distúrbio ventilação-perfusão. A evidência de que os neutrófilos contribuem para a SARA tem como argumento a grande quantidade deles nos pulmões da SARA, muitos dos quais adjacentes ao endotélio danificado.

Os neutrófilos provavelmente contribuem para o dano pulmonar ao liberarem radicais livres de oxigênio e elastase. Apesar de oxidantes poderem ser produzidos por outras células, inclusive por macrófagos e células endoteliais, a elastase deriva somente dos neutrófilos. A lesão provocada pela elastase é mais acentuada após exposição prévia a oxidantes.

O recrutamento dos neutrófilos é iniciado pela liberação de agentes quimiotáticos. Ocorre então o acúmulo de neutrófilos próximo às células endoteliais, sendo importante ressaltar que pode haver aumento transitório dos neutrófilos sem haver dano pulmonar - um estímulo ativa previamente o neutrófilo, de modo que ele se torne mais responsivo a um segundo estímulo, que causa a liberação de uma maior quantidade de radicais de oxigênio e desgranulação. Os macrófagos são ativados sob os mais potentes indutores da inflamação através da IL1 (Interleucina) e do fator de ne-

crose tumoral (FNT). Lembrar que o FNT também afeta a atividade procoagulante tecidual e contribui com trombose e coagulação nos pequenos vasos. A ativação inflamatória implica em envolvimento de outras células, principalmente linfócitos CD4. Estão envolvidas outras interleucinas, 6 e 8, principalmente de origem macrofágica.

Essas substâncias, resultantes da ativação inflamatória, agem de acordo com os seguintes mecanismos fisiopatológicos:

- a) Isquemia, oriunda quer de vasoconstrição, quer de trombose. Certas interleucinas agem sobre as células endoteliais, promovendo aumento da liberação de endotelinas e outras substâncias, todas com ação de agregação plaquetária, promovendo a formação de trombos. O tromboxano, agregante plaquetário, realiza normalmente um balanço com a prostaciclina e desse balanço resulta a normal função plaquetária. Na SIS e na FMO, predomina o tromboxano e o resultado é o favorecimento de agregação plaquetária e trombose. Outro fator agregante a ser considerado é o PAF (fator de agregação plaquetária), oriundo também de células inflamatórias.
- b) Distúrbios de funções celulares. Proteases, radicais

reativos de O₂ e derivados do ácido aracdônico alteram, por diversas vias, as funções de células parenquimatosas ou circulantes. Os danos são múltiplos e relevantes.

- c) Outros distúrbios induzidos por interleucinas. São tão ou mais relevantes que os anteriores, tendo o potencial de interferir sobre quase todo o organismo. Lembre-se que o sistema imunológico, de onde se originam as IL, forma um complexo sistema regulador em conjunto com o sistema nervoso e o sistema endócrino. Conhece-se, hoje, ainda pouco dessa tríplice conjugação de sistemas controladores de todo o organismo, mas já se tem nítida impressão de que é muito forte sua atuação.

De todas essas ações resulta, que, num certo momento, a SIS torna-se auto-sustentável. Parece que o divisor de águas é o aparecimento de septicemia. Geralmente essa septicemia origina-se no intestino, sabidamente povoado por múltiplos microrganismos, principalmente enterobactérias Gram negativas. A lesão isquêmica do epitélio intestinal permite a translocação de germes, toxinas ou antígenos, do intestino para o sistema porta e, daí, para o fígado. Nesse momento o sistema retículo-endotelial hepático capta es-

ses produtos e promove a ativação das células de Kupfer, que nada mais são que macrófagos residentes e, então, passam a produzir extensas quantidades de interleucinas. Recorde-se, para podermos captar a grandeza desse fenômeno, que o sistema macrofágico de Kupfer corresponde a 70% da massa macrofágica de todo o corpo e que tem a propriedade de se multiplicar localmente. Outro fato de grande importância é que intestino, sistema porta, células de Kupfer e pulmão encontram-se **em série**. Isto significa que cada fenômeno produz efeito direto e intenso no órgão logo a seguir. Por isso, o pulmão é o caudatário maior das interleucinas do sistema macrofágico de Kupfer ativado pelos produtos de translocação do intestino isquêmico.

Finalmente, coroando todos estes eventos maiores, as ações maléficas sobre o endotélio vascular de todo o organismo. Sabe-se hoje que o endotélio é um órgão metabólico da maior importância, produzindo múltiplas substâncias que agem sobre diversos componentes da parede vascular, do sangue e dos tecidos irrigados pelo vaso considerado.

A atividade patológica do endotélio pode resultar em:

- Vasoconstrição por aumento de endotelinas 1, 2 e 3, além de depressão da produção de óxido nítrico, que

- é o fator relaxador proveniente do endotélio;
- formação de trombos plaquetários;
- adesividade e diapedese de múltiplas células no sentido sangue-tecido;
- edema por filtração de líquidos através das junções endoteliais;
- aumento da pinocitose;
- perda vascular de proteína, o que altera o equilíbrio de Starling;
- produção de radicais livres de oxigênio;
- ativação de PMN (Polimorfonucleares) e macrófagos e
- lesões funcionais e morfológicas de todos os órgãos do organismo. O pulmão é um dos órgãos atingidos.

Assim sendo, a sepse e as lesões endoteliais selam a piora quase sempre irreversível do quadro, resultando em falência de múltiplos órgãos e morte. A morte, nesse contexto, não decorre apenas, e nem principalmente, da IRA e da SARA. Ela é resultante da IRA e da falência de múltiplos órgãos. Da forma como relatado, a SARA é uma síndrome sistêmica que provocou o estudo de importantíssimos mecanismos patogênicos, muitos deles ainda em desenvolvimento dos seus conceitos básicos.

A SARA coloca, portanto, a Pneumologia e o estudo da IRA na ponta das Ciências que dão embasamento à Medicina.

G. Estado atual do tema (IRA)

Estamos, então, hoje, no ponto de compreender bem a função respiratória que é intensamente atingida por um evento agudo, a ponto de tornar o sistema respiratório incapaz de cumprir suas funções de fornecer O₂ a todo o organismo e de retirar o veneno CO₂ originário do catabolismo de todas as células.

A SARA, que conta com cerca de 70% de todos os casos de IRA, progrediu muito em seus aspectos conceituais e fisiopatológicos. Há 10 anos, não imaginávamos chegar ao ponto em que estamos.

O progresso de equipamentos ventilatórios e exames de suportes (tomografia computadorizada, oxímetro e ressonância nuclear magnética) também foi notável.

H. Perspectivas

Muito falta progredir, principalmente no terreno prático de ações efetivas que redundem em tratamento eficaz. Diagnóstico mais precoce e estabelecimento de etiologia é uma demanda importante.

Tratamento efetivo da hipoxemia e da hipercapnia são perspectivas que se podem aguardar para a próxima década. A via mais promissora é a de oxigenadores externos e de consumidores ou filtradores de CO₂. O progresso nos transplantes de pulmão poderá vir a ser utilizado nos casos de IRA.

Figura 1- Fisiopatologia da SARA, SIS E FMO

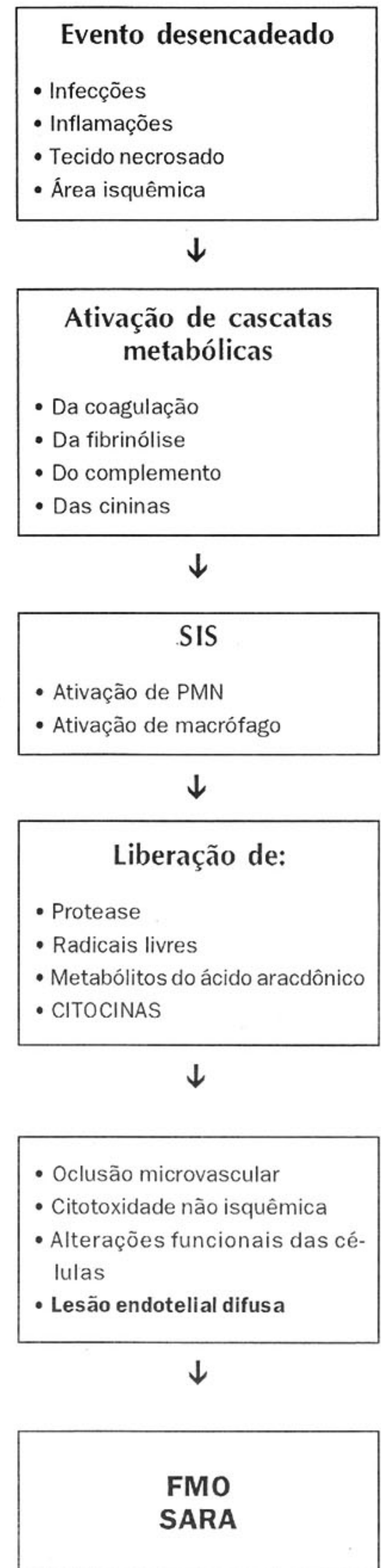


Figura 2 - Pontos controversos no tratamento da IRA (SARA)

- Administração de O₂ (toxicidade)
- Administração de líquidos (tipo e quantidade)
- Ventilação
- Corticóides
- Antibióticos
- Descontaminação intestinal
- Anticoagulantes

Medicamentos antiinflamatórios, capazes de interferir sobre células macrofágicas, PMN, endotélio e cascatas são altamente desejáveis e serão um grande progresso, quando lançados. Nesse terreno, o desenvolvimento de substâncias por engenharia genética é promissor.

Novos e potentes antibióticos são desejáveis. Finalmente, a participação dos linfócitos precisa ser esclarecida, pois certamente concorrerão para os mecanismos inflamatórios, como de resto ocorre em outras doenças. Terminamos com as reflexões iniciais de que o estudo da IRA é a súpula da Ciência da Respiração.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALBERT, R.K. - One good turn. *Editorial Intensive Care Med.* 1994; 20:247-8.
2. ALEXANDER, H.R.; SHEPPARD, B.C.; JENSEN, J.C. et al. - Treatment with recombinant tumor necrosis factor-alpha protects rats against the lethality, hypotension, and hypothermia of Gram-negative

- sepsis. *J. Clin. Invest.*, 1991; 88:34-39.
3. ARMSTRONG, BA, MacINTYRE, NR. - Pressure-controlled, inverse ratio ventilation that avoids air trapping in the adult respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.*, 1995; 23:224-28.
4. ARTIGAS, A.; CARLET, J.; LE GALL, J.R.; CHASTANG, C.; BLANCH, L.; FERNANDEZ, R. - Clinical presentation, prognostic factors and outcome of ARDS in the European Collaborative Study (1985-1987). A preliminary report. In: ZAPOL, LERNAIRE (eds), *Adult respiratory distress syndrome*. New York: Marcel Dekker, 1991; 37-64.
5. ASHBAUGH, D.G.; BIGELOW, D.B.; PETTY, T.L.; LEVINE, B.E. - Acute respiratory distress in adults. *Lancet.* 1967; 2:319-23.
6. BACHOFEN, M.; WEIBEL, E.R. - Alterations of the gas exchange apparatus in adult respiratory insufficiency associated with septicemia. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1977; 116:589-615.
7. BAKER, SP.; O'NEIL, B.; HADDEN, W.; LON, WB. - The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J. Trauma.*, 1974; 14:187-96.
8. BEAL, A.L.; CERRA, F.B. - Síndrome da falência múltipla de órgãos na

década de 1990. Suplemento JAMA, 1994, 4:1696-1706.

9. BELL, R.C.; COALSON, J.J.; SMITH, J.D.; JOHANSON, W.G. - Multiple organ system failure and infection in the adult respiratory syndrome. *Ann. Intern. Med.*, 1983; 99:293-98.
10. BERNARD, G.R.; ANTIGAS, A.; BRIGHAM, K.L. et al. - The American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994; 149:818-824.
11. BERNARD, G.R.; DUPONT, W.; EDENS, T. et al. - Antioxidants in the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994; 149:A241.
12. BIDANI, A.; TZOTTANAKIS, A.E.; CARDENAS, V.J. et al. - Permissive Hypercapnia in acute respiratory failure. *JAMA.* 1994; 272: 957-62.
13. BONE, R.C. - An early test of survival in patients with the adult respiratory distress syndrome: the PaO₂/FiO₂ ratio and its response to conventional therapy. *Chest*, 1989; 96:849-51.
14. BONE, R.C.; FRANCIS, P.B.; PIERCE, A.K. - Intravascular coagulation with the adult respiratory distress syndrome. *Am. J. Med.*, 1976; 61:585-89.
15. BRIGHAM, K.L.; KARIMAN, K.; HARRIS, T.R.; SNAPPER, J.R.; BERNARD, G.R.; YOUNG, S.L. - Correlation of oxygenation with vascular permeability-surface area but not with lung water in humans with acute respiratory failure and pulmonary edema. *J Clin Invest.* 1983; 72:339-49.
16. BUCKLEY, G. - The role of oxygen free radicals in human disease process. *Surgery.* 1983; 94:407-14.

17. CHOLETT-MARTIN, S.; MONTRAVERS, P.; GILBERT, C. et al. - Relationship between polymorphonuclear neutrophils and cytokines in patients with adult respiratory distress syndrome. *Ann. Ny Acad. Sci.*, 1994;725:354-66.
18. CRESPO, A.S.; CARVALHO, A.F. - Síndrome da Angústia Respiratória Aguda - tratamento farmacológico e de suporte. *Pulmão RJ*. Março 1995;5(1):6-17.
19. FEIHL, F.; PERRET, C. - Permissive hypercapnia: how permissive should we be? *Am. J. Respir. Care Med.*, 1994;150:1722-37.
20. FOWLER, A.A.; HAMMAN, R.F.; GOOD, J.T. ET AL. - Adult respiratory distress syndrome: Risk with common predispositions. *Ann. Intern. Med.*, 1983;98:593-7.
21. FOWLER, A.A.; HAMMAN, R.F.; ZERBE, G.O.; BENSON, K.N.; HYERS, T.M. - Adult respiratory distress syndrome: prognosis after onset. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1985;132:472-78.
22. HIEKLING, K.G.; WALSH, J.; HENDERSON, S. et al. - Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: prospective study. *Crit. Care Med.*, 1994;22:1568-78.
23. HUDSON, L.D. - New Therapies for ARDS. *Chest*. 1995;108; 2:79-91.
24. ISSELBACHER, K.J.; BRAUNWALD, E.; WILSON, J.D.; MARTIN, J.B.; FAUCI, A.S.; KASPER, D.L. - "Síndrome de angústia respiratória do adulto". In: HARRISON: *Medicina Interna*. vol. 2. 13^a ed. Ed. McGraw-Hill, Inc., 1994, pp. 1301-1305.
25. KAEMAREK, R.M.; HESS, D. - Basic principles of ventilator machiner. In: TOBIN, M.J.: *Principles and practice of mechanical ventilation*. New York: MacGraw-Hill, 1994, pp. 65-110.
26. KNAUS, W.A.; ZIMMERMAN, J.E.; WAGNER, D.P.; DRAPER, E.A.; LAWRENCE, D.E. - APACNE. Acute physiology and chronic health evaluation: a physiology based classification system. *Crit. Care Med.*, 1981; 9:591-7.
27. KOLLEF, M.H.; SCLUSTER, D.P. - The acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332:27-37.
28. KOVACS, E.J.; DIPIETRO, L.A. - fibrogenic cytokines and connective tissue production. *FASEB J.* 1994; 8:854-61.
29. LAMY, M.; FALLAT, R.J.; KOENIGER, E. et al. - Pathologic features and mechanisms of hypoxemia in adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1976;114:267-84.
30. MARINELLI, W.A.; INGBAR, D.H. - Diagnosis and management of acute lung injury. *Clin. Chest Med.*, 1994; 15:517-46.
31. MARINI, J.J. - Ventilation of the acute respiratory distress syndrome: looking for Mr. Goodmode. *Anesthesiology*, 1994; 80:972-75.
32. MARTIN, T.F.; PISTORESE, B.P.; CHI, E.Y.; GOODMAN, R.B.; MATTHAY, M.A. - Effects of leukotriene B4 in the human lung: recruitment of neutrophils into the alveolar spaces without a change in protein permeability. *J. Clin. Invest.*, 1989; 84:1609-19.
33. McHUGH, L.G.; MILBERG, J.A.; SCHOENE, R.B.; HUDSON, L.D.; MAUNDER, R.J. - Functional recovery from ARDS (abstract). *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992; 145:A81.
34. MEADE, P.; SHOEMAKER, W.C.; DOANELLY, T.J. et al. - Temporal pattern of hemodynamics, oxygen transport, cytokine activity, and complement activity in the development of adult respiratory distress syndrome after severe injury. *J. Trauma*, 1994; 36:651-57.
35. MEDURI, G.U. et al. - Corticosteroid rescue treatment of progressive fibroproliferation in late ARDS: patterns of response and predictors of outcome. *Chest*, 1994;105:1516-1527.
36. MEDURI, G.U.; HEADLEY, S.; STENTZ, F. et al. - Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS: plasma IL-1 and IL-6 are consistent and efficient predictors of outcome over time. *Chest*, 1995; 107:1062-13.
37. MEDURI, G.U.; HEADLEY, S.; TOLLEY, E. et al. - Plasma and BAL cytokine response to corticosteroid treatment in late ARDS. *Chest*, 1995; 108:1315-25.
38. MEDURI, U.C.; KOHLER, G.; HEADLEY, S.; TOLLEY, E.; STENTZ, F.; POSTLETHWAITE, A. - Inflammatory cytokines in the BAL of patients with ARDS: persistent elevation over time predicts poor outcome. *Chest*, 1995;108:1303-14.
39. MONTGOMERY, A.B.; STAGER, M.A.; CARRICO, C.J.; HUDSON, L.D. - Causes of mortality in patients with adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1985; 132:485-89.
40. MULLIGAN, M.S.; HEVEL, J.M.; MARLETTA, M.A, WARD, P.A. - Tissue injury caused by deposition of immune complexes is L-arginine dependent. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991; 88:6338.
41. MURRAY, J.F.; MATTHAY, M.A.; LUCE, J.M.; FLICK, M.R. - An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988; 138:720-723.
42. NEUMANN, C.; REGEL, G.; SPECHT, A.; KNAT, C.J.; STURM, J.A. - Assessment of ARDS on clin-

- ical parameters versus extravascular lung water measurement. *Int. Care Med.*, 1985;12 (Suppl:177).
43. PAULA, A. - Síndrome de angústia respiratória. Ed. Cultura Médica, Rio de Janeiro, 1978.
44. PAULA, A.; FIGUEIREDO DE MENEZES, D.; JANSEN, J.M. - Síndrome de angústia respiratória. *JBM*, 1974 29(1):17.
45. PAULA, A.; FIGUEIREDO DE MENEZES, D.; JANSEN, J.M. - *Boletim ANM*, 1973, 145:85.
46. PEPE, P.E.; POTKIN, R.T, HOLTMAN-REUS, D, HUDSON, LD, CARRICO, CJ. - Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. *Ann. J. Surg.*, 1982; 144:124-30.
47. PETTY, T.L. - Adult respiratory distress syndrome: definition and historical perspective. *Clin. Chest Med.*, 1982; 3:3-7.
48. PETTY, T.L.; ASHBAUGH, D.G. - The adult respiratory distress syndrome: clinical features, factors influencing prognosis and principles of management. *Chest*, 1971; 60:233-9.
49. RATTO, O.R.; SANTOS, M.L.; BOGOSSIAN, M.; AFONSO, J.E.; JARDIM, J.R.B. - Síndrome do desconforto respiratório do adulto. *Arq. Brasileiro Card.*, 1972, 25:81.
50. REPINE, J.E. - Scientific perspectives on adult respiratory distress syndrome. *Lancet*, 1992; 339:466-69.
51. REPINE, J.E.; BECKLER, C.J. - Neutrophils and adult respiratory distress syndrome: two interlocking perspectives in 1991. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991; 144:251-52.
52. RINALDO, J.E.; ROGERS, R.M. - Adult respiratory distress syndrome: changing concepts of lung injury and repair. *N. Engl. J. Med.*, 1982; 306:900-9.
53. RING, J.C.; STIDHAM, G.L. - Novel therapies for acute respiratory failure. *Pediatr. Clin. North Am.*, 1994; 41:1325-63.
54. RUBIN, B.K.; RAMIREZ, O.; KING, M. - Mucus rheology and transport in neonatal respiratory distress syndrome and the effect of surfactant therapy. *Chest*, 1992; 101; 4:1080-1085.
55. SEIDENFELD, J.J.; POHL, D.F.; BELL, R.C.; HARRIS, G.D.; JOHANSON, W.G. - Incidence, site and outcome of infections in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Ann. Rev. Respir. Dis.*, 1986; 134:12-6.
56. SIMMONS, R.S.; BERDINE, G.G.; SEIDENFELD, J.J. ET AL. - Fluid balance and the adult respiratory distress syndrome. *Ann. Rev. Respir. Dis.*, 1987; 135:924-9.
57. SUCHYTA, M.R.; CLEMMER, T.P.; ELLIOTT, C.G.; ORME, J.F.; WEAVER, L.K. - The adult respiratory distress syndrome: a report of survival and modifying factors. *Clinical Chest Med.*, 1992; 101; 4:1074-79.
58. SUMPPIO, B.E.; HAYSLETT, J.P. - Renal handling of proteins in normal and disease states. *Q. J. Med.*, 1985; 222:611-35.
59. SUNCLAIR, D.C.; BRAUDE, S.; HASLAM, P. et al. - Pulmonary endothelial permeability in patients with severe lung injury. *Chest*, 1994;106: 535-39.
60. SZNAJDER, J.I.; FRAIMAN, A.; HALL, J.B. et al. - Increased hydrogen peroxide in the expired breath of patients with acute hypoxemic respiratory failure. *Chest*, 1989; 96:606-12.
61. THOMSEN, G.E.; MORRIS, A.H.; DANINO, D.; ELLSWORTH, J.; WALLACE, G.J. - Incidence of the respiratory distress syndrome in Utah (abstract). *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993; 147 (4 part 2:A347).
62. TUTOR, J.D.; MASON, C.M.; DOBARD, F. et al. - Loss of compartmentalization of alveolar tumor necrosis factor after lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994; 149:1107-11.
63. XING, Z.; JORDANA, H.; KIRPALAIN, I.I. et al. - Cytokine expression by neutrophils and macrophages in vivo: endotoxin induces tumor necrosis factor- α , macrophage inflammatory protein-2, interleukin-1 β , and interleukin-6 but not RANTES or transforming growth factor-1 mRNA expression in acute lung inflammation. *Am. Resp. Cell. Mol. Biol.*, 1994; 10:148-53.
64. WEG, J.G.; BALK, B.A.; THARATT, R.S. et al. - Safety and potential efficacy of an aerosolized surfactant in human sepsis-induced adult respiratory distress syndrome. *JAMA*. 1994; 272:1433-1438.
65. WEILAND, J.E.; DAVIS, W.B.; HOLTER, J.R.; MOHAMMED, J.R.; DORINSKY, P.M.; GADEK, J.E. - Lung neutrophils in the adult respiratory distress syndrome: clinical and pathophysiologic significance. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1986; 133-218-25.
66. WHITE, C.W.; GHEZZI, P.; DINARELLO, C.A.; CALDWELL, S.A.; McMURTRY, I.F.; REPINE, J.E. - Recombinant tumor necrosis factor cachectin and interleukin 1 pretreatment decreases lung oxidized glutathione accumulation, lung injury and mortality in rats exposed to hyperoxia. *J Clin Invest.* 1987;79:1868-73.
67. WORTHEN, G.S.; SCHWAB, B.; ELSON, E.L.; DOWNEY, G.P. - Mechanics of stimulated neutrophil cell stiffening induces retention in capillaries. *Scithe.* 1989; 248:183-84.
68. ZAPOL, W.M. et al. - NHLBI Workshop Summary. NO and the lung. *Am. Rev. Resp. Crit. Care Med.*, 1994; 149:1375-1380.