

Posição prona na síndrome do desconforto respiratório agudo

Prone position in acute respiratory distress syndrome

Maria Cristina Ebole de Santana, Walter A. Zin, Patricia R. M. Rocco.

Descritores: posição prona, síndrome do desconforto respiratório agudo, função pulmonar.

Keywords: prone position, acute distress respiratory syndrome, pulmonary function.

Introdução

A Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) foi descrita por Ashbaugh e cols. há mais de 30 anos e, desde então, tem recebido especial atenção na medicina intensiva e na comunidade científica. Em 1994⁽¹⁾, a SDRA foi definida como um processo inflamatório de instalação aguda, que pode persistir por semanas, associado a determinados fatores de risco e lesão da membrana alvéolo-capilar com conseqüente alteração de sua permeabilidade. As alterações da estrutura e função respiratórias vão se instalando progressivamente e são responsáveis pela alta mortalidade/morbidade do quadro, chegando a 60% em alguns centros de terapia intensiva⁽²⁻⁵⁾.

Os achados fisiopatológicos mais relevantes encontrados são: dano alveolar difuso, redução da complacência estática do sistema respiratório, aumento da resistência das vias aéreas e do trabalho respiratório,

e hipoxemia refratária a oxigenioterapia evidenciada por uma relação pressão parcial de oxigênio arterial (PaO_2)/ fração inspirada de oxigênio (FiO_2) < 200 (SDRA) ou $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ < 300 caracterizando a lesão pulmonar aguda (LPA). Como se pode evidenciar, a principal diferença entre SDRA e LPA está relacionada ao grau de comprometimento da troca gasosa. Assim, a SDRA se caracteriza por uma lesão mais intensa, com maior repercussão funcional.

A etiologia da doença está correlacionada com agentes que causam injúria direta ao epitélio pulmonar (origem pulmonar - SDRAp) ou indireta (origem extrapulmonar - SDRAep). Os fatores de risco associados à lesão direta são: pneumonia, aspiração de conteúdo gástrico, embolia gordurosa, afogamento, inalação de gases tóxicos e edema pulmonar por reperfusão (transplante pulmonar). Dentre as causas de origem indireta, pode-se citar: sepse, trauma severo com

Laboratório de Fisiologia da Respiração, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Ilha do Fundão, 21949-900, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Endereço para correspondência: Patricia Rieken Macedo Rocco, M.D., Ph.D. Universidade Federal do Rio de Janeiro - Centro de Ciências da Saúde - Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho - Ilha do Fundão 21949-900 - Rio de Janeiro - RJ Brasil Tel: (+5521) 2562-6557 Fax: (+5521) 2280-8193. E-mail: prmrocco@biof.ufrj.br.

Artigo recebido para publicação no dia 14/05/2002 e aceito no dia 15/07/03, após revisão.

choque, *bypass* cardiopulmonar, intoxicação por drogas, pancreatite aguda e transfusão de produtos do sangue⁽⁶⁾.

Pacientes com SDRA ou LPA são freqüentemente mantidos no decúbito dorsal (posição supina) por dias a semanas. Entretanto, várias observações⁽⁷⁻¹³⁾ sugerem que o decúbito ventral (posição prona) deve ser adotado visando à melhora funcional dos pacientes com SDRA (figura 1).

A posição prona foi inicialmente utilizada como opção terapêutica em indivíduos anestesiados e paralisados por razões cirúrgicas específicas. Bryan e cols.⁽¹⁴⁾, em 1974, defendiam seu uso em pacientes ventilados mecanicamente, pois acreditavam que nesta posição haveria aumento da expansão e da ventilação na região dorsal pulmonar. O primeiro relato de que a posição prona melhorava a oxigenação foi descrito em 1976 por Piehl e Brown⁽¹⁵⁾, onde observaram aumento na PaO₂ em cinco pacientes com falência respiratória aguda na unidade de terapia intensiva.

No ano seguinte, Douglas e cols.⁽⁹⁾ realizaram um estudo mais extenso também em pacientes com falência respiratória aguda de diferentes etiologias e obtiveram resultado semelhante ao de Piehl e Brown⁽¹⁵⁾, embora a melhora na oxigenação fosse variável e não uniforme. Esse estudo difere daquele realizado por Piehl e Brown⁽¹⁵⁾ por permitir a protusão do abdômen dos pacientes posicionados em prona através de apoios na porção superior do tórax e na pelve (figura 1).

A partir desses relatos clínicos, Albert e cols.⁽⁸⁾ investigaram experimentalmente os mecanismos fisiológicos pelos quais a posição prona acarretaria melhora na PaO₂ e propuseram um modelo em

Figura 1 – Representação esquemática do posicionamento em decúbito ventral (posição prona)

A - decúbito dorsal (posição supina)



B - decúbito ventral (posição prona)*



* Note a utilização de apoios sobre a pelve e porção superior do tórax permitindo livre movimento do abdômen. Entretanto, a posição prona também pode ser realizada sem o uso de apoios, caracterizando o abdômen restrito.

cachorros com lesão pulmonar aguda induzida por ácido oléico, em que eram avaliados os seguintes parâmetros: movimento diafragmático regional (dependente e não-dependente), capacidade residual funcional (CRF), gases arteriais, medidas hemodinâmicas, *shunt* intrapulmonar (Qs/Qt) e relação ventilação/perfusão (V'/Q'). Os autores observaram que o aumento significativo na oxigenação quando os animais eram colocados na posição prona decorria da redução no *shunt*, não estando correlacionado com mudanças na CRF, no movimento diafragmático regional ou nas medidas hemodinâmicas. Esse estudo, no entanto, não estabeleceu qual fator ocasionaria a redução no *shunt* quando na posição prona.

Mesmo com resultados encorajadores demonstrando que a posição prona melhorava a oxigenação em estudos clínicos e experimentais com SDRA/LPA, esta medida não foi incorporada imediatamente ao tratamento da doença, possivelmente devido a dificuldades técnicas e práticas do posicionamento, bem como por representar uma alteração na rotina da unidade de terapia intensiva. No entanto, as conseqüências morfofuncionais da posição prona na SDRA passaram a ser estudadas através da tomografia computadorizada, por um grupo de pesquisadores italianos⁽⁹⁾.

Langer e cols.⁽⁹⁾ objetivavam estabelecer uma correlação entre a distribuição das densidades pulmonares observadas durante o posicionamento adotado (prona ou supina) e a melhora na oxigenação. Simultaneamente à avaliação radiológica através da tomografia computadorizada (regiões: apicais, hilares e basais pulmonares) realizaram análise dos parâmetros hemodinâmicos (índice cardíaco e pressão da artéria pulmonar), ventilatórios (complacência estática pulmonar e CRF) e do *shunt* intrapulmonar, 30 e 120 minutos após serem posicionados em prona e duas horas após o retorno à posição supina.

Os grupos foram classificados em respondedores e não-respondedores de acordo com a resposta na oxigenação em decorrência do posicionamento em prona. O grupo respondedor era aquele que apresentava aumento de pelo menos 10 mmHg na PaO₂ durante os primeiros 30 minutos de posição prona. Os autores observaram que 60% dos pacientes eram respondedores e que a posição prona não acarretava alterações hemodinâmicas ao longo do tempo. Constataram, redistribuição das densidades pulmonares nos pacientes mantidos em prona, embora esta alteração não tenha se correlacionado com a melhora na oxigenação. Portanto, os autores não foram capazes de discriminar quais fatores eram responsáveis pela melhora da troca gasosa.

Tentando esclarecer quais seriam os mecanismos fisiológicos envolvidos na melhora da troca gasosa na maioria dos indivíduos com SDRA quando na posição prona, estudos randomizados começaram a ser realizados na década de 90. Até o presente momento, o que se observa é uma melhora, embora variável, nos valores médios de oxigenação presente em 50 a 70% dos pacientes, permitindo redução na FiO_2 bem como da pressão positiva expiratória final^(10-13,16-17).

Na presente revisão analisaremos, com base nos relatos clínicos e experimentais algumas hipóteses unificadoras que demonstram que a posição prona induz melhora na oxigenação: 1) aumento da capacidade residual funcional e mudança na movimentação diafrágica; 2) melhora no débito cardíaco; 3) alteração no gradiente ventro-dorsal da pressão transpulmonar; 4) redirecionamento da perfusão para uma região melhor ventilada e 5) maior *clearance* das secreções pulmonares. Complementarmente, descreveremos a contribuição da tomografia computadorizada no entendimento dos mecanismos responsáveis pela melhora da oxigenação em pacientes com SDRA na posição prona. Descreveremos também a resposta terapêutica da posição prona na SDRAp e SDRAp, bem como seu possível efeito protetor atenuando a lesão pulmonar induzida pelo ventilador (LPIV). Por fim, comentaremos acerca dos estudos multicêntricos feitos em pacientes com SDRA em posição prona.

Volumes pulmonares e movimento diafrágico

A hipótese do aumento nos volumes pulmonares contribuindo para a melhora na troca gasosa, como sugerido nos primeiros trabalhos em pacientes com SDRA, foi avaliada por Albert e cols.⁽⁸⁾ e, posteriormente, Langer e cols.⁽⁹⁾ e Pelosi e cols.⁽¹³⁾. Os pesquisadores não verificaram melhora no volume pulmonar expiratório final mensurado através do método de diluição de hélio quando na posição prona.

Guerin e cols.⁽¹⁸⁾ realizaram um estudo para avaliar o recrutamento alveolar como possível mecanismo indutor da melhora na oxigenação na posição prona. Eles analisaram 12 pacientes com SDRA, que foram posicionados em prona e em 5 deles um aumento no volume pulmonar expiratório final foi correlacionado ao aumento na PaO_2 .

Como o diafragma é o principal músculo envolvido na inspiração, pressupôs-se que a alteração da sua função estaria diretamente correlacionada a uma mudança na ventilação alveolar e/ou na variação volumétrica pulmonar. A análise de sua função usualmente é realizada pela mensuração da pressão transdiafrágica (Pdi) ou pela mudança no volume tóraco-abdominal.

Para verificar se a motilidade diafrágica interferia na melhora da oxigenação, Albert e cols.⁽⁸⁾ mensuraram o deslocamento do músculo nas regiões dependente e não-dependente através de marcadores metálicos precisamente posicionados nas paredes torácicas anterior e posterior, bem como nas regiões ventral e dorsal do diafragma. A movimentação do diafragma foi acompanhada nas posições supina e prona através das alterações nas distâncias entre os marcadores. Verificaram que 60% do movimento diafrágico ocorriam na região diafrágica não-dependente, independentemente do posicionamento adotado.

Débito cardíaco

Já em 1977, havia a preocupação em verificar os efeitos hemodinâmicos ocasionados pela posição prona nos pacientes em falência respiratória aguda. Dois trabalhos relataram aumento significativo no débito cardíaco quando pacientes com SDRA foram colocados na posição prona^(7,19). Entretanto, vários outros pesquisadores, através de investigações experimentais e/ou clínicas, não observaram mudança nos parâmetros hemodinâmicos quando em posição prona^(9-16,12-13,20-21).

Com dados conflitantes na literatura e a partir dos estudos que demonstram níveis elevados de pressão positiva expiratória final, acarretando redução no débito cardíaco devido à diminuição no retorno venoso⁽²²⁾, Lim e cols.⁽²³⁾ decidiram verificar a influência da mudança de posição na resposta hemodinâmica de animais com LPA, em que a pressão positiva expiratória final era aplicada. Mensuraram as seguintes variáveis hemodinâmicas: débito cardíaco (DC), pressão arterial média (PAM), pressão da artéria pulmonar (PAP), pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) e volume sistólico (VS) antes da indução da LPA na posição supina e após 30 minutos de posição prona. Em seguida, era estabelecida a LPA e nova análise hemodinâmica era realizada na posição supina com pressão expiratória final igual a zero, bem como com pressão positiva expiratória final abaixo do ponto de inflexão inferior (P_{flex}) calculado através da curva volume-pressão (V-P), na posição supina e após 30 minutos de posição prona. Uma terceira medida era realizada novamente com pressão expiratória final igual a zero na posição supina seguida de pressão positiva expiratória final acima do P_{flex} em ambas posições.

Os autores⁽²³⁾ obtiveram aumento significativo do DC nos animais em posição prona com pressão positiva expiratória final acima do P_{flex} , sendo que o aumento do DC estava correlacionado ao aumento no VS e não com a frequência cardíaca. Sugeriram que este posicionamento poderia atenuar o prejuízo

hemodinâmico causado pela aplicação de níveis elevados da pressão positiva expiratória final durante a LPA por mecanismos não completamente esclarecidos.

Gradiente de pressão transpulmonar (PL)

Durante o ciclo ventilatório espontâneo ocorrem variações na pressão intrapleural (Ppl), ou seja, torna-se mais negativa na inspiração e menos negativa na expiração. Portanto, existe um gradiente pressórico entre a pressão na abertura das vias aéreas (Pao) e a pressão intrapleural, denominado pressão transpulmonar (PL), que determina a movimentação de gás.

A insuflação dos pulmões é uniforme quando na ausência da ação da gravidade, sugerindo que nesta condição a pressão pleural regional é constante ao longo de toda a superfície pleural. Todavia, o mesmo não ocorre na presença da gravidade, fazendo com que haja valores diferentes de Ppl ao longo dos pulmões, sendo menos negativa na região dependente pulmonar. Vários fatores contribuem para a formação deste gradiente, incluindo: o ajuste dos pulmões no tórax, a complacência dos pulmões e do tórax, o posicionamento do indivíduo e o atrito entre as superfícies pleurais. As propriedades mecânicas dos pulmões são influenciadas por seu volume e pelo preenchimento dos alvéolos por ar ou líquido. Em relação ao tórax, devemos considerar a complacência da parede torácica e do abdômen, bem como o tamanho do coração e a anatomia do diafragma⁽²⁴⁾.

Em 1992, Mutoh e col.⁽²⁵⁾, tendo conhecimento dos fatores que influenciavam a Ppl, propuseram um modelo clássico de sobrecarga de volume através da infusão de solução Ringer na veia jugular de animais e mostraram que a pressão intrapleural na região dependente pulmonar aumentava (mais positiva) na posição supina. Nesta condição, a PL diminuía para valores abaixo da pressão de abertura das vias aéreas reduzindo a ventilação nestas regiões contribuindo para piora da troca gasosa.

Esse mesmo estudo tinha como objetivo analisar também, a influência do posicionamento na melhora da troca gasosa e, conseqüentemente, esse experimento foi reproduzido nos animais na posição prona. Eles demonstraram que o gradiente de pressão intrapleural nos animais posicionados em prona, era menor em relação ao observado na posição supina e que esta mudança poderia melhorar a troca gasosa pela distribuição mais uniforme da ventilação nas regiões dependentes pulmonares.

A partir do trabalho realizado por Mutoh e cols.⁽²⁵⁾, os pesquisadores passaram a correlacionar o edema causado pela sobrecarga de volume ao edema

pulmonar presente na SDRA e, assumiram que as regiões dependentes pulmonares estariam expostas a uma força compressiva (também denominada pressão superimposta) capaz de ocasionar o fechamento dos alvéolos (principalmente ao final da expiração) ou pelo menos de limitar sua abertura na posição supina. Entretanto, acreditavam que o colapso alveolar poderia ser revertido quando os pacientes eram colocados em prona pela uniformidade atingida no gradiente de PL.

Dentre os fatores que podem contribuir na alteração da pressão transpulmonar na região dorsal do pulmão quando o indivíduo é posicionado em prona, podemos destacar, a transmissão direta do peso do coração sobre as regiões pulmonares. Hubmayr e cols.⁽²⁶⁾ mensuraram o percentual do volume pulmonar total que se encontrava sob o coração em indivíduos normais nas posições prona e supina, respectivamente, e observaram que somente 4% desse volume estavam abaixo do coração quando os indivíduos ficavam na posição prona e que aproximadamente 42% encontrava-se sob o coração na posição supina. Propuseram que as variações no grau de melhora da troca gasosa encontrada quando os pacientes com SDRA eram posicionados em posição prona, poderiam pelo menos em parte, estar relacionados às diferenças no volume e/ou na posição do coração.

Achado semelhante já havia sido relatado por Alexander e cols.⁽²⁷⁻²⁹⁾ em pacientes com cardiomegalia sem falência cardíaca. Até o momento, não se tem conhecimento de um estudo que analise a contribuição do peso do coração em pacientes com SDRA na troca gasosa. Sabe-se da existência apenas de um estudo clínico demonstrando aumento da área cardíaca e do peso do coração nos pacientes com SDRA em relação aos indivíduos normais, podendo assim, causar ainda mais compressão sobre os lobos inferiores dos pulmões⁽³⁰⁾.

Os primeiros trabalhos clínicos publicados mensurando a mecânica respiratória em pacientes ventilados mecanicamente com SDRA em posição prona foram realizados pelo grupo de Milão⁽¹³⁾. Nesse estudo a mecânica respiratória foi analisada pelo método de oclusão ao final da inspiração e o sistema respiratório foi dividido em seus componentes: pulmão e parede torácica. Houve uma correlação positiva entre o aumento na PaO₂ após 120 minutos de posição prona e a redução da complacência da parede torácica. Observaram que essa melhora na PaO₂ persistia mesmo após o retorno para a posição supina, o mesmo ocorrendo com as complacências do sistema respiratório e pulmões.

Lee e cols.⁽³¹⁾ também utilizando o método de oclusão ao final da inspiração para medida da mecânica respiratória em pacientes com SDRA obtiveram resultados semelhante àqueles descritos por Pelosi e cols.⁽¹³⁾ como a redução da complacência da parede torácica e a melhora na $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ na posição prona e o aumento a complacência do sistema respiratório após o retorno à posição supina e a persistência da PaO_2 .

Ventilação, Perfusão e Relação Ventilação/Perfusão (V'/Q')

Piehl e Brown⁽¹⁵⁾ e Douglas e cols.⁽⁷⁾ sugeriram vários fatores que pudessem contribuir para os valores elevados de PaO_2 na posição prona, tais como: melhora da CRF, diferença na motilidade diafragmática interferindo na distribuição da ventilação alveolar, alteração na relação V'/Q' , distribuição homogênea da PL e a drenagem de secreção brônquica. Entretanto, os autores não conseguiram naquele momento, verificar qual deles seria o fator determinante da melhora na oxigenação.

O estudo de Albert e cols.⁽⁸⁾ mostrou que alguns dos fatores sugeridos até então, não estavam relacionados à resposta da PaO_2 na posição prona, principalmente a CRF, o débito cardíaco e o movimento diafragmático. Os autores sugeriram que o principal mecanismo envolvido era a redução do *shunt* intrapulmonar.

Até a década de 90, o exato mecanismo que acarretava a melhora na oxigenação ainda não havia sido elucidado e a principal hipótese recaía sobre a diminuição do *shunt* pulmonar. Logo, os pesquisadores, começaram a investigar a participação da relação V'/Q' na melhora da oxigenação. Em 1994, os mecanismos pelos quais a posição prona otimizava a troca gasosa na SDRA foram estudados. Os autores utilizaram marcadores radioativos [($\text{Kr}^{81\text{m}}$ e $\text{Tc}^{99\text{m}}\text{MAA}$) e (SF_6 , ciclopropano, éter e acetona)] e analisaram tomograficamente (tomografia computadorizada com emissão única de fóton ou técnica de eliminação múltipla de gases inertes, respectivamente) animais nas posições supina e prona, demonstrando que havia melhora na ventilação regional e redução da heterogeneidade na relação V'/Q' já em 30 minutos de posição prona. No entanto, não atribuíram os resultados encontrados a uma alteração na distribuição do fluxo sanguíneo, sugerindo a redução no gradiente de Ppl quando na posição prona como fator preponderante, atribuído principalmente pelo melhor ajuste dos pulmões no tórax. Concluíram que esta posição reduzia o *shunt* intrapulmonar através de uma melhora na ventilação regional por gerar uma PL

suficiente para exceder a pressão de abertura das vias aéreas na região dorsal pulmonar⁽¹¹⁻¹²⁾.

Até bem recentemente, havia consenso em dizer que a circulação pulmonar comportava-se como um circuito passivo no qual a distribuição do fluxo sanguíneo era determinada predominantemente por gradientes hidrostáticos⁽³¹⁾. Até que, trabalhos experimentais publicados em ambiente de microgravidade revelaram inesperado grau de heterogeneidade na perfusão pulmonar e, portanto, outros fatores como a geometria do sistema vascular e a condutância dos vasos passaram a ser considerados influenciando a distribuição perfusional⁽³²⁻³⁵⁾.

Na tentativa de entender como ocorria a distribuição do fluxo sanguíneo em condições normais, Glenny e cols.⁽¹⁷⁾ e Beck e cols.⁽¹⁰⁾, em estudos experimentais, utilizaram micro-esferas marcadas radioativamente (Co^{57} , Sn^{113} , Sr^{85} e Sc^{46}) injetadas na veia cava inferior e mensuraram a perfusão pulmonar através da técnica de eliminação múltipla de gás inerte para cada região pulmonar (dependente e não-dependente da gravidade). Verificaram que a gravidade exercia um papel minoritário na determinação da perfusão nos pulmões, demonstrando que a região dorsal pulmonar sempre recebia uma perfusão preferencial.

Treppo e cols.⁽³⁶⁾ através da tomografia por emissão de positrons realizaram um estudo em cachorros normais para analisar a distribuição da relação V'/Q' e, para tal, os autores infundiram solução salina marcada com o nitrogênio-13 (NN^{13}) na veia jugular direita para avaliar a perfusão pulmonar dos animais e mensuraram a ventilação alveolar através da inalação de gás também marcado com NN^{13} . Demonstraram que na posição supina o gradiente gravitacional da perfusão era mais acentuado determinando uma menor homogeneidade na relação V'/Q' , o que não foi verificado quando os animais encontravam-se na posição prona.

Mure e cols.⁽³⁷⁾ mensuraram a ventilação com aerossol marcado fluorescentemente (azul, amarelo, laranja e vermelho) e a perfusão com micro-esferas radioativas (Sn^{113} , Ru^{103} , Nb^{95} e Sc^{46}) utilizando a técnica de eliminação múltipla de gases inertes e reiteraram a maior homogeneidade na distribuição da relação V'/Q' quando os animais eram colocados em posição prona. Outros pesquisadores também confirmaram em ensaios clínicos os achados obtidos experimentalmente⁽³⁸⁻³⁹⁾.

Analisando a distribuição da perfusão na SDRA, acreditava-se que a posição prona contribuísse para melhora da troca gasosa por ocasionar redistribuição do fluxo sanguíneo para regiões de melhor ventilação, ou seja, sem edema e/ou colapso alveolares^(7,9). O trabalho de Wiener e cols.⁽⁴⁰⁾ em que a LPA era induzida através

da injeção de ácido oléico demonstrava que a perfusão regional pulmonar seguia o gradiente gravitacional durante a posição supina, enquanto o fluxo sanguíneo encontrava-se marcadamente distribuído em direção à região não-dependente pulmonar quando na posição prona. Logo, o mecanismo provável de redução do *shunt* pulmonar quando na posição prona, seria o recrutamento de áreas pulmonares que, na posição supina, estavam sendo perfundidas embora não ventiladas.

Clearance de Secreção Pulmonar

A drenagem da secreção traqueobrônquica ou sua remoção é um outro fator possível de contribuição para a melhora da oxigenação observada na posição prona, já que o ângulo das pequenas vias aéreas é modificado e, portanto, o movimento da secreção em direção as vias aéreas de maior calibre torna-se facilitado, principalmente quando apoios sobre a pelve e a porção superior do tórax são utilizados⁽⁴¹⁾. Conseqüentemente, as vias aéreas de menor calibre poderiam ser abertas a um nível pressórico menos elevado. Os trabalhos relatam um aumento da necessidade de aspiração das vias aéreas quando os pacientes são virados para posição prona^(7,42-44).

A contribuição da tomografia computadorizada para compreensão dos efeitos da posição prona na SDRA

Após o advento da tomografia computadorizada (TC), os conceitos relacionados ao parênquima pulmonar e a SDRA mudaram bastante. Goodman e cols.⁽⁴⁵⁾ mostraram que, independentemente da etiologia da SDRA, 80% dos pulmões encontravam-se anormais. Evidentemente, a SDRA é mais heterogênea do que se pensava até então e, o padrão morfológico encontrado na TC varia de acordo com a etiologia da lesão pulmonar, com o tempo de progressão da doença, com a ventilação mecânica e com o decúbito adotado⁽⁴⁶⁾.

Na SDRA, a distribuição do edema alveolar é uniforme^(39,47-50). No entanto, a distribuição das densidades pulmonares acompanha o gradiente gravitacional ventro-dorsal e céfalo-caudal quando os pacientes encontram-se em posição supina. Isto ocorre devido ao aumento da pressão superimposta do parênquima sobre ele mesmo, causando redução do tamanho alveolar e/ou colapso alveolar na região dependente pulmonar.

Gattinoni e cols.⁽⁴⁷⁾ e Puybasset e cols.⁽⁵¹⁾ analisaram tomograficamente pulmões de pacientes com SDRAep e demonstraram que há uma tendência a redistribuição das densidades pulmonares quando os pacientes são posicionados em prona, sugerindo que na SDRAep há

mais colapso alveolar do que consolidação. Já na SDRAp, verifica-se que a redistribuição das densidades pulmonares ocorre em menor grau com a mudança para posição prona evidenciando maior grau de consolidação alveolar. Tentando estabelecer uma correlação entre as imagens tomográficas obtidas na SDRAep e a melhora variável na troca gasosa observada na posição prona, os autores sugeriram que por razões anatômicas, no decúbito ventral, o componente dorsal da parede torácica é menos complacente do que a parede torácica anterior e, o volume corrente seria distribuído preferencialmente para a região ventral dos pulmões onde predomina o colapso alveolar. Entretanto, o percentual de tecido pulmonar envolvido e o direcionamento da perfusão para as áreas onde existe colapso alveolar são pequenos, de tal forma que seus efeitos sobre a oxigenação estariam limitados.

O recrutamento pulmonar das regiões dorsais certamente explicaria a rápida melhora observada na troca gasosa quando na posição prona, demonstrando que as forças que determinam o colapso alveolar poderiam mudar rapidamente quando na posição prona. Pelosi e cols.⁽⁵²⁾ e Crotti e cols.⁽⁵³⁾ estudaram o recrutamento e o "desrecrutamento" pulmonares na SDRA em modelos experimental e clínico. Os autores encontraram correlação positiva entre o colapso alveolar ao final da expiração e a pressão superimposta ao tecido.

Recentemente, Papazian e cols.⁽⁵⁴⁾ realizaram um estudo clínico prospectivo em pacientes com SDRA com objetivo de identificar características morfológicas pulmonares, através da TC, que pudessem prognosticar quais pacientes em posição prona iriam apresentar melhora da oxigenação. Entretanto, os autores⁽⁵⁵⁾ não encontraram correlação significativa entre a morfologia pulmonar na posição supina e o aumento na PaO₂ dos pacientes na posição prona.

A resposta da posição prona na SDRAp e na SDRAep é diferente?

A SDRA tem sido descrita como uma expressão uniforme de uma reação inflamatória difusa e devastadora do parênquima pulmonar a uma variedade de doenças subjacentes. As possíveis diferenças encontradas na disfunção pulmonar entre a SDRA resultante de uma agressão direta e daquela proveniente de uma injúria indireta vem sendo sistematicamente analisadas⁽⁴⁸⁾. Como já relatado anteriormente, nota-se uma prevalência de consolidação pulmonar na SDRAp, que ocasiona hiperdistensão alveolar na região não-dependente e na SDRAep observa-se predominantemente o edema intersticial e o colapso alveolar.

A partir da confirmação das características pulmonares distintas entre a SDRAp e SDRAep, Lim e cols.⁽⁵⁵⁾ sugeriram que a resposta ao posicionamento em prona dos pacientes com SDRA também poderia ser diferente de acordo com a etiologia. Os autores compararam a resposta da posição prona em 31 pacientes com SDRAp e em 16 pacientes com SDRAep, durante a fase aguda da lesão. Encontraram um aumento da PaO₂ somente após 120 minutos de posição prona no grupo SDRAp ao passo que, esta resposta ocorria precocemente, em 30 minutos, nos pacientes com SDRAep.

Outro dado interessante do estudo de Lim⁽⁵⁵⁾ era a redução significativa da complacência estática do sistema respiratório no grupo SDRAep quando em prona, o que não foi observado no grupo SDRAp, confirmando os resultados obtidos por Pelosi⁽¹³⁾. Logo, sugeriram que o tempo de resposta à oxigenação na posição prona era dependente da etiologia da SDRA e os mecanismos que acarretavam essa melhora eram multifatoriais e/ou tempo-dependente.

Lesão induzida pelo ventilador mecânico e posição prona

Além de a posição prona ter seu papel definido na melhora da troca gasosa em indivíduos com SDRA, outro benefício tem sido atribuído ao posicionamento, como por exemplo: atenuar a lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica (LPIV). O suporte ventilatório no tratamento da insuficiência respiratória causada pela SDRA é primordial e amplamente discutido. Porém, é de fundamental importância que a assistência ventilatória mecânica seja realizada sem desencadear ou mesmo exacerbar uma lesão pulmonar prévia nem aumentar a morbidade.

O número de estudos experimentais e clínicos que enfatizam a importância em se manter as unidades alveolares abertas durante a SDRA encontra-se em ascensão, por demonstrarem que a permanência do colapso alveolar lentifica a cicatrização do tecido inflamado e, quando níveis pressóricos elevados são aplicados ciclicamente, forças de cisalhamento se concentram nas junções entre as unidades alveolares abertas e aquelas colapsadas, podendo induzir uma resposta inflamatória ou romper a frágil arquitetura alveolar⁽⁵⁶⁾. Os dois principais determinantes da LPIV envolvidos são: a hiperdistensão alveolar e as forças de cisalhamento geradas pelo colapso e reabertura cíclicos dos alvéolos a cada ciclo respiratório.

Broccard e cols.⁽⁵⁷⁾, objetivando verificar se a posição prona protegeria os pulmões dos danos causados pela ventilação mecânica, propôs um modelo de LPIV

puramente mecânico utilizando 10 cães normais randomizados para os posicionamentos em supina ou prona. Os animais foram ventilados por 6 h com parâmetros ventilatórios idênticos, sendo mensurado o grau de edema pulmonar através da razão peso seco/úmido e a injúria tecidual foi quantificada utilizando escore histológico (normal, leve, moderado e severo). Os parâmetros foram analisados para as regiões dependentes e não-dependentes pulmonares. Os autores⁽⁵⁷⁾ constataram que a posição prona resultou numa distribuição mais homogênea e menos severa da LPIV, atribuindo o menor grau de lesão, principalmente à redução do gradiente vertical da Ppl. Entretanto, outros mecanismos também poderiam estar envolvidos: aumento na capacidade residual funcional para o mesmo nível da pressão positiva expiratória final e a redistribuição da ventilação e do estresse mecânico sobre o tecido pulmonar.

Com a uniformidade atingida no gradiente de pressão intrapleural através da posição prona, a pressão transpulmonar eleva-se e a possibilidade de recrutamento alveolar sem o risco de causar lesão ao parênquima pulmonar aumenta. Isto só é possível porque os níveis pressóricos aplicados nas vias aéreas são reduzidos concomitantemente ao mecanismo de estresse causado pela abertura e colapso cíclicos das pequenas vias aéreas e alvéolos, evitando também a hiperdistensão alveolar.

Ainda não é conclusivo que a posição prona acarrete benefício relacionado à redução da LPIV, pois a produção de edema não é o único dano ocasionado pelo uso inadequado da ventilação mecânica; resta ainda avaliar se há diferença na liberação dos mediadores químicos inflamatórios a partir do estiramento do tecido nas posições supina e/ou prona e qual o papel da posição prona no remodelamento do parênquima pulmonar.

Posição prona e mortalidade

As publicações acerca dos benefícios na troca dos gases arteriais causados pela posição prona são relativamente extensas. Contudo, a sua influência sobre a morbidade e mortalidade precisa ser mais esclarecida.

O grau de melhora observado quando os pacientes respondem favoravelmente à ventilação prona é freqüentemente suficiente para permitir a redução da concentração de oxigênio inspirado, bem como do nível da pressão positiva expiratória final aplicada. Se a posição prona pode aumentar a sobrevida através da redução tanto da toxicidade causada pelo O₂ quanto da lesão pulmonar causada pela ventilação mecânica, ela deveria ser utilizada precoce e rotineiramente nos centros de terapia intensiva.

O primeiro estudo endereçado a avaliar os efeitos da posição prona na sobrevida de pacientes com SDRA foi realizado por Stocker e cols.⁽⁵⁸⁾. No entanto, o trabalho também incluiu a aplicação da ventilação protetora utilizando baixos volumes e pressão inspiratória limitada (PIP) preconizada por Amato e cols.⁽⁵⁹⁾. Foram avaliados 25 pacientes com SDRA ventilados mecanicamente com PIP de 35 cmH₂O posicionados em prona com abdômen livre, a duração do posicionamento era variável até alcançar aumento na relação PaO₂/FiO₂. Os autores demonstraram uma redução na mortalidade nos pacientes com SDRA com este tipo de abordagem terapêutica.

Após 1998, Gattinoni e cols.⁽⁴³⁾ pesquisaram o efeito da posição prona na sobrevida de 304 pacientes com falência respiratória aguda (SDRA/LPA), num estudo multicêntrico e randomizado, em que o período de permanência na posição prona era de, pelo menos seis horas. Também foram observadas complicações relacionadas ao posicionamento (supina/prona), gravidade da doença através do SAPS II (escore fisiológico simplificado⁽⁶⁰⁾), parâmetros ventilatórios e a relação PaO₂/FiO₂. A análise era realizada no décimo dia, na alta do centro de terapia intensiva e após seis meses de randomização. Concluíram que a posição prona não alterava a sobrevida nesta população de pacientes. Entretanto, quando foram realizadas análises dos subgrupos com menor relação PaO₂/FiO₂ (<88), com valores elevados de SAPS II (>49) e ventilados com volume corrente acima de 12 mL/kg, a mortalidade foi reduzida no décimo dia.

Em relação às complicações advindas do posicionamento, verificou-se que o grupo posição prona apresentava um percentual maior de úlceras de pressão que o grupo randomizado para posição supina. A troca gasosa aumentou nos pacientes posicionados em prona na primeira hora e essa melhora persistiu após o retorno à posição supina. Ademais, a posição prona melhorou a oxigenação na maioria dos pacientes com SDRA, apresentou número limitado de complicações, entretanto, a utilização rotineira não se justificou em todos os pacientes com falência respiratória aguda, apenas naqueles onde a hipoxemia era severa.

Pouco tempo depois, Slutsky⁽⁶¹⁾ relatou algumas limitações do trabalho de Gattinoni e cols.⁽⁴³⁾, principalmente relacionadas ao pouco tempo de permanência no posicionamento por dia, ao poder estatístico insuficiente para determinar mortalidade, ausência de intenção em estabelecer o início do uso da posição prona (na fase aguda ou fibroproliferativa da doença) e finalmente, ao tempo de intervenção de somente 10 dias. A partir destas considerações de Slutsky⁽⁶¹⁾, reiteradas por Messerole⁽⁴⁴⁾, a influência da

posição prona na sobrevida dos pacientes com SDRA permanece em aberto.

Algumas questões ainda não foram resolvidas em relação ao uso da posição prona na SDRA, como por exemplo: quando iniciar ou interromper o posicionamento? Qual o tempo ideal de permanência por dia para alcançar os benefícios máximos? Períodos mais prolongados serão necessários para alcançar proteção pulmonar e benefícios na sobrevida? Quais seriam os indicadores dos pacientes que serão respondedores?

Se a posição prona não causa alteração sobre a morbidade/mortalidade nos pacientes com SDRA, segue-se que ela deve ser restrita apenas àqueles em que a hipoxemia é grave quando na posição supina. Infelizmente, indicadores confiáveis que prevêem quem viria ou não responder ao posicionamento não foram identificados até o momento. No entanto, a posição prona talvez seja capaz de melhorar a sobrevida, por melhorar a oxigenação ou reduzir a lesão induzida pelo ventilador ou ambos. Caso a melhora da sobrevida ocorra devido à melhora na oxigenação, a posição prona deveria ser utilizada somente quando houvesse prejuízo da mesma e deveria ser interrompida quando a melhora na oxigenação atingisse um limiar em que baixos níveis de FiO₂ e da pressão positiva expiratória final possam ser suportados. Entretanto, se a posição prona reduzisse a mortalidade por diminuir a LPIV, deveria ser estabelecida assim que a SDRA fosse diagnosticada e mantida por tempo prolongado até a fase de recuperação do paciente.

Em conclusão, a literatura publicada até o presente relata que a posição prona, quando utilizada em pacientes com SDRA:

- a) melhora a oxigenação na maioria dos pacientes, com resposta rápida e persistente após o retorno para a posição supina, sendo que o aumento da PaO₂ pode ocorrer em tentativas posteriores;
- b) acarreta maior benefício nos pacientes com SDRA de origem extra-pulmonar;
- c) pode ser utilizada tanto na fase aguda como na fase crônica da doença;
- d) está relacionada a poucas complicações ou efeitos adversos (tabela I);
- e) possui custos financeiros mínimos.

A melhora observada na oxigenação devido ao posicionamento em prona é, até o momento, explicada pela melhora na ventilação regional sem alteração da distribuição do fluxo sanguíneo, ocorrendo predominantemente na região dorsal pulmonar devido a alterações na geometria da parede torácica e/ou no gradiente de pressão intrapleural.

Tabela I - Complicações e efeitos adversos relacionados à posição prona

Obstrução das vias aéreas (secreção)
Dessaturação temporária
Edema facial
Arritmias
Hipotensão
Vômitos
Perda acidental de cateteres
Perda ou deslocamento acidental de drenos torácicos e/ou abdominais

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L. The American-european consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 918-24.
2. Suchyta MR, Clemmer TP, Elliott CG, Orme JF Jr, Weaver LK. The adult respiratory distress syndrome. A report of survival and modifying factors. *Chest* 1992; 101(4): 1074-9.
3. Doyle RL, Szaflarski N, Modin GW, Wiener-Kronish JP, Matthay MA. Identification of patients with acute lung injury. Predictor of mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152 (6 Pt1): 1818-24.
4. Suchyta MR, Clemmer TP, Elliott CG, Orme JF Jr, Morris AH, Jacobson J, Menlove R. Increased mortality of older patients with acute respiratory distress syndrome. *Chest* 1997; 111(5): 1334-9.
5. Zilberberg MD, Epstein SK. Acute lung injury in the medical ICU: comorbid conditions, age, etiology and hospital outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157 (4 Pt1): 1159-64.
6. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342 (18): 1334-49.
7. Douglas WW, Rheder K, Froukje MB, et al. Improved oxygenation in patients with acute respiratory failure: the prone position. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115: 559-66.
8. Albert RK, Leasa D, Sanderson M. The prone position improves oxygenation and reduces shunt in oleic acid-induced acute lung injury. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 628-33.
9. Langer M, Mascheroni D, Marcolin R, Gattinoni L. The prone position in ARDS patients: a clinical study. *Chest* 1988; 94 (1): 103-7.
10. Beck KC, Vettermann J, Rehder K. Gas exchange in dogs in the prone and supine positions. *J Appl Physiol* 1992; 72 (6): 2292-7.
11. Lamm WJE, Graham MM, Albert RK. Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 184-93.
12. Pappert D, Rossaint R, Slama K, Grüning T, Falke KJ. Influence of positioning on ventilation-perfusion relationships in severe adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1994; 106 (5): 1511-16.
13. Pelosi P, Tubiolo D, Mascheroni D, Vicardi P, Crotti S, Valenza F, Gattinoni L. Effects of the prone position on respiratory mechanics and gas exchange during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 387-93.
14. Bryan AC. Comments of a devil's advocate. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110: 143-4.
15. Piehl MA, Brown RS. Use of extreme position changes in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 1976; 4: 13-4.
16. Margulies SS, Rodarte JR. Shape of the chest wall in prone and supine dogs. *J Appl Physiol* 1990; 68: 1970-78.
17. Glenn RW, Lamm WJ, Albert RK, et al. Gravity is a minor determinant of pulmonary blood flow distribution. *J Appl Physiol* 1991; 71(2): 620-9.
18. Guerin C, Badet M, Rosselli S, Heyer L, M. Sab J, Langevin B et al. Effects of prone position on alveolar recruitment and oxygenation in acute lung injury. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1222-30.
19. Lim CM, Koh YS, Jung BH. The respiratory and hemodynamic response to prone position in patients with ARDS. *Crit Care Med* 1997; 25: A97.
20. Chatte G, Sab JM, Dubois JM, Sirodot M, Gaussorgues P, Robert D. Prone position in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 115: 473-8.
21. Jolliet P, Bulpa P, Chevrolet JC. Effects of the prone position on gas exchange and haemodynamics in severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998; 26 (12): 1977-85.
22. Marini JJ, Culver BH, Buttler J. Mechanical effect of lung distension with positive pressure on cardiac function. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 382-91.
23. Lim C-M, Koh Y, Chin JY, Lee JS, Lee SD, Kim DS, Kim WD. Respiratory and haemodynamic effects of the prone position at two different levels of PEEP in a canine acute lung injury model. *Eur Respir J* 1999; 13: 163-8.
24. Millic-Emili J. Static distribution of lung volumes. In: Macklem PT, Mead J eds. *Handbook of Physiology. The Respiratory System, vol.3. Mechanics of Breathing*. Bethesda, MD: American Physiology Society; 1986: 561-74.
25. Mutoh T, Guest RJ, Lamm WJE. Prone position alters the effect of volume overload on regional pleural

- pressures and improves hypoxemia in pigs *in vivo*. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 300-6.
26. Hubmayr RD, Albert RK. The prone position eliminates compression of the lungs by the heart. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1660-5.
 27. Alexander MSM, Arnot RA, Lavender JP. Left lower lobe ventilation and its relation to cardiomegaly and posture. *BMJ* 1989; 299: 94.
 28. Alexander MSM, Peters AM, Cleland J, Lavender JP. Impaired left lower lobe ventilation on patients with cardiomegaly: an isotope study of mechanisms. *Chest* 1992; 101: 1189-93.
 29. Lavender JP, Peters AM. Regional ventilation in the prone position. *The Lancet* 1997; 350: 1177.
 30. Malbouisson LM, Busch CJ, Puybasset L. Role of the heart in the loss of aeration characterizing lower lobes in acute respiratory distress syndrome. CT scan ARDS Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 2005-12.
 31. Lee DL, Chiang HT, Lin SL, Ger LP, Kun MH, Huang YC. Prone position ventilation induces sustained improvement in oxygenation in patients with acute respiratory distress syndrome who have a large shunt. *Crit Care Med* 2002; 30 (7): 1446-52.
 32. West JB, Dollery CT, Naimark A. Distribution of blood flow in isolated lung: relation to vascular and alveolar pressures. *J Appl Physiol* 1964; 19: 713-24.
 33. Beck KC, Rehder K. Differences in regional vascular conductances in isolated lungs. *J Appl Physiol* 1986; 61: 530-8.
 34. Glenny RW, Bernard S, Robertson HT, Hinstala MP. Gravity is an important but minor determinant of pulmonary blood flow heterogeneity in baboon. *FASEB J* 1997; 11: A344.
 35. Glenny RW. Blood flow distribution in the lung. *Proceedings of the Thomas L Petty 40th annual aspen lung conference: biology and pathobiology of the lung circulation*. *Chest* 1998; 114 (1): 9-16S.
 36. Treppo S, Mijailovich JB, Venegas JG. Contributions of pulmonary perfusion and ventilation to heterogeneity in V'A/Q' measured by PET. *J App Physiol* 1997; 82 (4): 1163-76.
 37. Mure M, Domino KB, Lindahl SGE, Hinstala MP, Altmeier WA, Glenny RW. Regional ventilation-perfusion distribution is more uniform in the prone position. *J Appl Physiol* 2000; 88: 1076-83.
 38. Nyrén S, Mure M, Jacobsson H, Larsson AS, Lindahl SGE. Pulmonary perfusion is more uniform in the prone than in the supine position: scintigraphy in healthy humans. *J App Physiol* 1999; 86 (4): 1135-41.
 39. Jones AT, Hansell DM, Evans T. Pulmonary perfusion in supine and prone positions: an electron-beam computed tomography study. *J Appl Physiol*. 2001; 90: 1342-48.
 40. Wiener CM, Wayne K, Albert RK. Prone position reverses gravitational distribution of perfusion in dog lungs with oleic-induced injury. *J Appl Physiol* 1990; 68 (4): 1386-92.
 41. Mackenzie CF. Anatomy, physiology, and pathology of the prone position and postural drainage. *Crit Care Med* 2001; 29 (5): 1084-5.
 42. Wagaman MJ, Shutack JG, Moomjian AS, Schwartz JG, Shaffer TH, Fox WW. Improved oxygenation and lung compliance with prone positioning of neonates. *The Journal of Pediatrics* 1979; 94(5): 787-91.
 43. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 345 (8): 568-73.
 44. Messerole E, Peine P, Wittkopp S, Marini J, Albert RK. The pragmatics of prone positioning. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1359-63.
 45. Goodman LR, Fumegalli R, Tagliabue P, Tagliabue M, Ferrario M, Gattinoni L et al. Adult Respiratory distress syndrome due to pulmonary and extrapulmonary causes: CT, clinical, and functional correlations. *Radiology* 1999; 213: 545-52.
 46. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1701-11.
 47. Gattinoni L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, D'Andrea L, Mascheroni D. Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1991; 74: 15-23.
 48. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary disease and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 3-11.
 49. Pelosi P, D'Andrea L, Vitale G. et al. Vertical gradient of regional lung inflation in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 8-13.
 50. Sandiford P, Province MA, Schuster DP. Distribution of regional density and vascular permeability in the adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 737-42.
 51. Puybasset L, Cluzel P, Chão N, Slutsky AS, Coriat P, Rouby JJ et al. A computed tomography scan assessment of regional lung volume in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1644-55.
 52. Pelosi P, Goldner M, McKibben A, Adams A, Eccher G, Caironi P et al. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: an experimental

- study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 122-30.
53. Crotti S, Mascheroni D, Caironi P, Pelosi P, Ronzoni G, Mondino M, et al. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: a clinical study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 131-40.
54. Papazian L, Paladin MH, Bregeon F, Thirion X, Duriex O, et al. Can the tomographic aspect characteristics of patients presenting with acute respiratory distress syndrome predict improvement in oxygenation-related response to the prone position?. *Anesthesiology* 2002; 97 (3): 599-607.
55. Lim C-M, Kim EK, Lee JS, Shim TS, Lee SD, Koh Y et al. Comparison of the response to the prone position between pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2001; 27: 477-85.
56. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 294-323.
57. Broccard A, Shapiro RS, Schmitz LL, Adams AB, Nahum A, Marini JJ. Prone position attenuates and redistributes ventilator-induced lung injury in dogs. *Crit Care Med* 2000; 28 (2): 295-303.
58. Stocker R, Thomas N, Stein S, Ecknauer E, Trentz O, Russi E. Prone positioning and low-volume pressure-limited ventilation improve survival in patients with severe ARDS. *Chest* 1997; 111: 1008-17.
59. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GPP, Filho-Lorenzi G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338 (6): 347-54.
60. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A. et al. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med* 1984; 12 (11): 975-7.
61. Slutsky AS. The acute respiratory distress syndrome, mechanical ventilation, and the prone position. *N Engl J Med* 2001; 345 (8): 610-11. ■

BULA RESUMIDA: SPIRIVA® (Brometo de tiotrópio). USO ADULTO. FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES: Cápsula contendo pó para inalação: embalagem com 30 cápsulas. Cápsula contendo pó para inalação: embalagem com 10 e 30 cápsulas acompanhada de HANDIHALER®. **COMPOSIÇÃO:** Cada cápsula para inalação contém: Tiotrópio 18 mcg (Correspondente a 22,5 mcg de brometo de tiotrópio monoidratado). **INDICAÇÕES:** Tratamento de manutenção de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), incluindo bronquite crônica e enfisema, da dispnéia associada e para a prevenção de exacerbações. **CONTRA-INDICAÇÕES:** Pacientes com história de hipersensibilidade à atropina ou a seus derivados, p.ex. ipratrópio ou oxitrópio, ou a qualquer componente que faça parte da sua formulação. **PRECAUÇÕES:** SPIRIVA® é um broncodilatador de manutenção de dose única diária e não deve ser utilizado para o tratamento de resgate em episódios agudos de broncoespasmo. Após a administração de SPIRIVA® em pó para inalação podem ocorrer reações de hipersensibilidade imediatas. Assim como outros fármacos anticolinérgicos, SPIRIVA® deve ser utilizado com cautela em pacientes com glaucoma de ângulo fechado, hiperplasia prostática ou obstrução do colo vesical. Medicamentos inalatórios podem provocar o aparecimento de broncoespasmo paradoxal. Assim como outros fármacos excretados predominantemente por via renal, a administração de SPIRIVA® deve ser monitorada cuidadosamente em pacientes com comprometimento moderado a grave da função renal (depuração de creatinina ≤ 50 ml/min). Os pacientes devem ser instruídos quanto à correta administração das cápsulas de SPIRIVA®. Eles devem ser alertados no sentido de evitar o contato do fármaco com os olhos. Dor ou desconforto nos olhos, visão embaçada, visão de halos ou imagens coloridas em associação com olhos avermelhados decorrentes de congestão conjuntiva e edema de córnea podem ser sinais de glaucoma de ângulo fechado. Desenvolvendo-se quaisquer desses sintomas, os pacientes devem procurar um especialista imediatamente. Soluções mióticas não são consideradas um tratamento efetivo. SPIRIVA® não deve ser utilizado mais do que uma vez ao dia. As cápsulas de SPIRIVA® devem ser usadas somente com o HANDIHALER® que acompanha o produto. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Não há estudos para se recomendar o uso concomitante de tiotrópio com outros medicamentos anticolinérgicos. Embora não se tenham realizado estudos para avaliar eventuais interações medicamentosas, o tiotrópio em pó para inalação tem sido utilizado concomitantemente com outros fármacos e inalatórios, comumente utilizados no tratamento de DPOC. **REAÇÕES ADVERSAS:** Os efeitos indesejáveis relacionados abaixo foram atribuídos à administração de SPIRIVA® baseando-se em fatos razoáveis que sugerem uma relação causal. As frequências indicadas abaixo relatam incidências independentes da avaliação de causalidade em qualquer caso individual. A informação é baseada em 4 estudos clínicos envolvendo 906 pacientes tratados com SPIRIVA® durante um período de até 1 ano. **Trato gastrointestinal** – 14%: secreta da boca, em geral leve e freqüentemente resolvida com a continuidade do tratamento. Entre 1% e 10%: constipação. **Sistema respiratório** – Entre 1% e 10%: tosse e irritação local, incluindo irritação da garganta (similar a outras terapias inalatórias). **Sistema cardiovascular** – Entre 0,1% e 1%: taquicardia. Além disso, relataram-se, normalmente em pacientes suscetíveis, casos isolados de taquicardia supraventricular e de fibrilação atrial associadas ao uso de tiotrópio. **Sistema urinário** – Entre 0,1% e 1%: dificuldade de urinar e retenção urinária (em homens com fatores de predisposição). **Reações alérgicas** – Entre 0,1% e 1%: reações de hipersensibilidade incluindo casos isolados de angioedema. A maioria das reações adversas mencionadas acima podem ser atribuídas às propriedades anticolinérgicas de SPIRIVA®. Podem ocorrer outros efeitos anticolinérgicos como visão embaçada e glaucoma agudo. Assim como ocorre com outras terapias inalatórias, pode ocorrer broncoespasmo paradoxal. **POSOLOGIA:** A dosagem recomendada é a inalação do conteúdo de uma cápsula de SPIRIVA® uma vez ao dia, com o auxílio do HANDIHALER®, sempre no mesmo horário. As cápsulas de SPIRIVA® não devem ser deglutidas. Pacientes idosos podem utilizar SPIRIVA® nas doses recomendadas. Pacientes com função renal comprometida podem utilizar SPIRIVA® nas doses recomendadas. Entretanto, assim como com outros fármacos excretados predominantemente por via renal, o uso de SPIRIVA® deve ser monitorado cuidadosamente em pacientes com comprometimento moderado a grave da função renal. Pacientes com função hepática comprometida podem utilizar SPIRIVA® nas doses recomendadas. A segurança e a eficácia de tiotrópio, pó para inalação, não foram estabelecidas em pacientes pediátricos e, portanto, SPIRIVA® não deve ser utilizado em crianças. **Observação:** as cápsulas de SPIRIVA® não devem ser expostas (no blister ou no HANDIHALER®) a temperaturas superiores a 25°C, isto é, elas não devem ser expostas à luz e ao calor. **SUPERDOSAGEM:** Altas doses de SPIRIVA® podem levar a sinais e sintomas anticolinérgicos. Entretanto, não ocorreram reações adversas anticolinérgicas sistêmicas após inalação de dose única de até 282 mcg de tiotrópio por voluntários sadios. Observou-se conjuntivite bilateral em associação com secreta da boca, após repetidas inalações de doses únicas diárias de 141 mcg de tiotrópio, em voluntários sadios, que foram resolvidas durante o tratamento. A única reação adversa atribuída ao tiotrópio, em estudos com múltiplas doses em pacientes com DPOC recebendo uma dose diária máxima de 36 mcg de tiotrópio durante quatro semanas, foi secreta da boca. A ocorrência de intoxicação aguda, devido à ingestão oral de cápsulas de tiotrópio é improvável, devido à baixa biodisponibilidade oral. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** **ATENÇÃO:** Este produto é um novo medicamento e, embora as pesquisas realizadas tenham indicado eficácia e segurança quando corretamente indicado, podem ocorrer reações adversas imprevisíveis ainda não descritas ou conhecidas. Em caso de suspeita de reação adversa, o médico responsável deve ser notificado. Resp. Téc.: Farm. Laura M. S. Ramos, CRF-SP nº 6.870. **SPIRIVA® cápsulas:** MS-1.0367.0137. Fabricado por: Boehringer Ingelheim Pharma KG Ingelheim am Rhein, Alemanha. **HANDIHALER®:** MS-10036780001. Fabricado por: RPC Formatec Mellrichstadt – Alemanha. Importado e distribuído por: Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda. Rod. Regis Bittencourt (BR 116), km 286 - Itapeverica da Serra – SP. CNPJ/MF nº 60.831.658/0021-10. (ref.: BPI 0251-01 20011128). VERSÃO: SPIR-030425-1