

Artigo original

Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo: Definição.

Acute Respiratory Distress Syndrome: Definition.

Carmen S. V. Barbas^{1,2}, Gustavo F. J. Matos².

RESUMO

A definição da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), simplificada pela Conferência Americana e Europeia de Consenso em SDRA de 1998, inclui a presença de infiltrado pulmonar bilateral, relação pressão parcial arterial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio < 200 mmHg e pressão capilar pulmonar < 18 mmHg ou ausência de sinais de insuficiência cardíaca esquerda.

Atualmente, o entendimento mais complexo da SDRA inclui sua análise mais detalhada pela tomografia de tórax e por outros métodos de imagem.

A utilização de marcadores genéticos e biomarcadores plasmáticos e no lavado broncoalveolar antecipará o diagnóstico e o prognóstico de SDRA. A introdução de sistemas automáticos de diagnóstico e a análise de fatores de risco e de fatores prognósticos associados à SDRA ajudarão no entendimento mais aprofundado da doença para seu melhor tratamento e diminuição de suas taxas de mortalidade.

Descritores: síndrome do desconforto respiratório do adulto/diagnóstico; síndrome do desconforto respiratório do adulto/prevenção e controle; síndrome do desconforto respiratório do adulto/classificação.

ABSTRACT

The definition of acute respiratory distress syndrome (ARDS) was simplified at the 1998 American-European Consensus Conference of 1998 and now includes the following: bilateral pulmonary infiltrates; arterial oxygen tension/fraction of inspired oxygen < 200 mmHg; and pulmonary capillary wedge pressure < 18 mmHg or no signs of left heart failure.

Recently, tomography and other imaging methods have allowed the chest to be analyzed in greater detail, thereby leading to a more complex understanding of ARDS.

The use of genetic markers and biomarkers in plasma and bronchoalveolar lavage could lead to earlier ARDS diagnosis, thereby improving prognosis. The introduction of automatic diagnostic screening, together with the analysis of risk factors and prognostic factors associated with the syndrome, will deepen the understanding of ARDS, improving treatment and potentially reducing the associated mortality rates.

Keywords: respiratory distress syndrome, adult/diagnosis; respiratory distress syndrome, adult/prevention and control; respiratory distress syndrome, adult/classification.

INTRODUÇÃO

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é definida por infiltrado radiológico pulmonar bilateral, relação pressão parcial arterial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) < 200 mmHg e pressão capilar pulmonar (PCP) < 18 mmHg, de acordo com a última Conferência Americana e Europeia de Consenso em SDRA realizada em 1998 (1). No entanto, essa definição simplificada, com o intuito de padro-

nizar o diagnóstico da SDRA mundialmente e permitir a adequada inclusão dos pacientes em protocolos internacionais, necessita de refinamentos e esclarecimentos adicionais para a melhor compreensão de sua complexidade diagnóstica (2), pois seu adequado reconhecimento, associado a um profundo conhecimento de sua fisiopatologia, de sua apresentação clínica e de seu tratamento, tem tornado possível recuperar os pacientes acometidos pela SDRA em mais de 70% dos

1. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

2. Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo (SP) Brasil.

Este trabalho não apresenta conflitos de interesses.

casos. A SDRA é o espectro mais grave da lesão pulmonar aguda (LPA), caracterizada patologicamente por um dano alveolar difuso e, fisiopatologicamente, pelo desenvolvimento de edema pulmonar não cardiogênico devido ao aumento da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar pulmonar. A sua expressão clínica é uma insuficiência respiratória hipoxêmica e infiltrado pulmonar bilateral a radiografia de tórax em pacientes com fatores de risco pulmonares e/ou extrapulmonares (3). Os fatores de risco para o desenvolvimento de SDRA são pneumonia, aspiração de conteúdo gástrico, transfusão de sangue e de hemoderivados, sepse, pancreatite, cirurgias de alto risco, alcoolismo crônico e politraumatismo. Sepse e SDRA frequentemente se relacionam, já que aproximadamente 85% dos pacientes sépticos necessitarão de ventilação mecânica, e metade desses alcançam os critérios diagnósticos para SDRA. Na sepse, o pulmão é o mais frequente sítio de infecção, seguido pelo abdome e trato urinário (aproximadamente 46%, 18% e 10%, respectivamente). Quanto maior o número de fatores de risco a que um indivíduo está exposto, maior o seu risco de desenvolvimento de SDRA. Recentemente, identificaram-se genes associados ao desenvolvimento de SDRA, assim como biomarcadores obtidos do sangue periférico e do lavado broncoalveolar, que podem, no futuro, auxiliar no diagnóstico, na classificação e no prognóstico dessa doença que ainda tem mortalidade elevada (4-5). O entendimento aprofundado da fisiopatologia da SDRA, seu diagnóstico precoce e o rápido início de seu tratamento, como o uso de estratégias ventilatórias protetoras, poderão auxiliar no aumento da sobrevivência dos pacientes (6-11).

Na prática clínica, no entanto, para o diagnóstico da SDRA é necessário que os médicos prestem atenção nas queixas dos pacientes, nos sinais causados pela doença e nos fatores de risco para o desenvolvimento dessa. Após a suspeita clínica da SDRA, é necessária a realização de uma radiografia de tórax e/ou tomografia computadorizada de tórax (Figura 1), assim como a avaliação da oximetria de pulso e da gasometria arterial para a sua confirmação diagnóstica. Após o encontro de infiltrado bilateral à radiografia de tórax e $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mmHg, ainda são necessárias a verificação de ausência de sinais clínicos de insuficiência de átrio esquerdo e a verificação da função adequada do ventrículo esquerdo, através de estudo ecocardiográfico e/ou ainda da dosagem de fator natriurético cerebral sérico. Nas unidades especializadas e centros de pesquisa, ainda se pode obter as medidas da pressão de artéria pulmonar e da PCP através de monitorização hemodinâmica invasiva. A obtenção de valores de pressão de artéria pulmonar altos está associada a um pior prognóstico de SDRA, com a confirmação de seu diagnóstico com a obtenção de valores de PCP < 18 mmHg. Deve-se observar a coexistência de estados hipervolêmicos, insuficiência cardíaca associada a SDRA

(como nos casos de depressão miocárdica associada a sepse) e ainda o uso de altas pressões expiratórias finais positivas, ocasiões nas quais se podem obter altos valores de PCP em pacientes com SDRA.

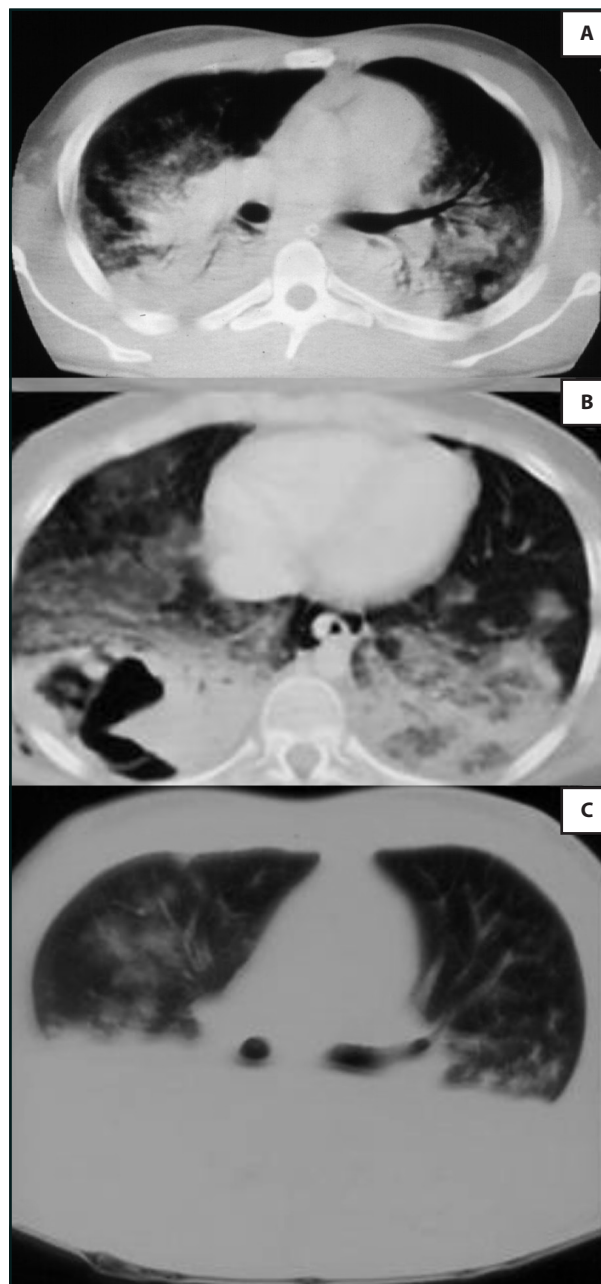


Figura 1 - Diferentes tomografias de tórax representativas de SDRA. Em A, embolia gordurosa; em B, contusão pulmonar; e em C, embolização séptica por *Staphylococcus aureus*.

As alterações das trocas gasosas na SDRA se caracterizam por hipoxemia grave refratária à administração de oxigênio suplementar, podendo o *shunt* intrapulmonar direita-esquerda atingir níveis de até 25-35%. O reflexo de vasoconstrição hipóxica também está diminuído (endotoxinas, eicosanóides e prostaciclina), ajudando a agravar as repercussões do *shunt*. O aumento do espaço morto fisiológico e do *shunt* pulmonar associa-se à taquipneia apresentada pelo pa-

ciente e ao aumento do volume minuto. A relação espaço morto/volume corrente, que normalmente é de 0,3, pode atingir 0,6-0,9, acarretando uma considerável perda de volume corrente a cada ventilação e sendo um fator independente para a morte (12).

A principal alteração da mecânica ventilatória é uma importante redução da complacência pulmonar. Além da alteração da complacência, graus variados de aumento da resistência podem estar presentes (presença de secreção, edema e mediadores que podem causar broncoespasmo, além da presença do tubo orotraqueal).

A expressão radiológica da SDRA, caracterizada por infiltrado radiológico difuso, não corresponde a uma homogeneidade das lesões pulmonares quando melhor avaliada pela tomografia computadorizada de tórax. Nos estudos tomográficos, observa-se que a SDRA tem lesões evolutivas que se distribuem de forma heterogênea, com predomínio em áreas dependentes com lesões do tipo consolidações e atelectasias compressivas, e áreas não dependentes da gravidade, com lesões do tipo hiperdistensão do parênquima pulmonar alterado. Além disso, podemos observar, de acordo com o diagnóstico etiológico, lesões características à tomografia computadorizada, como pneumatoceles traumáticas nos casos de trauma torácico e embolizações sépticas nos casos de sepse de origem extrapulmonar. A obtenção de um diagnóstico precoce é importante para o tratamento ser rapidamente e prontamente iniciado (13).

Mais recentemente, várias universidades americanas estão propondo métodos automáticos intra-hospitalares para o diagnóstico da SDRA. Em 2007, Herasevich *et al.* (14), usando uma cópia quase em tempo real dos prontuários médicos eletrônicos, desenvolveram e validaram um alerta eletrônico de LPA/SDRA (*LPA sniffer*) em um estudo de coorte com 485 pacientes criticamente doentes. A *LPA sniffer* demonstrou boa sensibilidade (93%; IC95%: 90-95%) e especificidade (90%; IC95%: 87-92%). Em 2009, o mesmo grupo determinou a acurácia da detecção computadorizada de LPA/SDRA comparada com a detecção através de prontuários médicos em um total de 3.795 pacientes criticamente doentes admitidos em nove unidades de terapia intensiva (UTIs) multidisciplinares de uma instituição de ensino terciária (15). A LPA foi diagnosticada em 325 pacientes e foi reconhecida à beira do leito pelos médicos em somente 82 casos (26,5%). A *LPA sniffer* demonstrou excelente sensibilidade (96%; IC95%: 94-98%) e moderada especificidade (89%; IC95%: 88-90%).

Em 2009, Azzam *et al.* (16) publicaram um sistema eletrônico e automático para a detecção de LPA/SDRA em pacientes em ventilação mecânica pós-trauma, incorporando dados de sistemas de informação de múltiplos hospitais. Esse sistema foi comparado ao diagnóstico, segundo o consenso de LPA/SDRA, por dois médicos cegados aos resultados do sistema eletrônico

que diagnosticavam LPA/SDRA através da análise dos dados de radiografia de tórax e de gasometria arterial disponíveis. Foram avaliados 199 pacientes com trauma admitidos no centro de trauma com um escore de gravidade de lesão ≥ 16 quanto ao desenvolvimento de SDRA nos primeiros 5 dias de internação na UTI após o trauma. O sistema desenvolvido pelos autores demonstrou uma sensibilidade de 87% (IC95%: 82,3-91,7%) e uma especificidade de 89% (IC95%: 84,7-93,4%). Em 2011, o mesmo grupo avaliou um sistema automático de detecção de LPA/SDRA para a identificação de LPA/SDRA em pacientes intubados e ventilados mecanicamente em UTIs clínicas e cirúrgicas (17). Esse sistema automático foi comparado à avaliação diária feita por um especialista experiente contratado para a detecção de casos de LPA/SDRA para a utilização do protocolo de ventilação mecânica do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos. Foram avaliados 1.270 pacientes críticos em um período de 21 semanas. Dos 1.270 pacientes avaliados, 84 preencheram os critérios de LPA/SDRA (incidência de 6,6%). O sistema automático apresentou sensibilidade de 97,6% (IC95%: 96,8-98,4%) e especificidade de 96,8% (IC95%: 96,8-98,4%). O sistema de detecção manual apresentou sensibilidade de 57,1% (IC95%: 54,5%-59,8%) e especificidade de 99,7% (IC95%: 99,4%-100%). Os resultados desse estudo indicam vantagens dos sistemas intra-hospitalares de detecção automática de LPA/SDRA quando comparados aos sistemas de detecção manual. Os sistemas automáticos podem teoricamente atuar 24 h por dia, 7 dias por semana e durante finais de semana e feriados sem folgas, o que os torna vantajosos quando comparados aos sistemas manuais.

O aperfeiçoamento progressivo dos sistemas automáticos de detecção de LPA/SDRA em pacientes de risco, como aqueles submetidos à transfusão de sangue e de hemoderivados admitidos nos serviços de emergência, assim como aqueles internados em enfermarias e UTIs, permitirão o pronto reconhecimento e o diagnóstico dos casos de LPA/SDRA, possibilitando o início precoce da terapêutica adequada (18).

A validação recente de um escore preditor de lesão pulmonar (19). — *Lung Injury Prevention Study* (LIPS) — que inclui fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de LPA/SDRA, tais como choque, aspiração de conteúdo gástrico, sepse, pneumonia, trauma de alto risco e fatores de risco modificáveis, como alcoolismo, obesidade, hipoalbuminemia, quimioterapia, necessidade de $\text{FIO}_2 > 0,35$ ($> 4 \text{ L/min}$), taquipneia (frequência respiratória > 30 ciclos/min), $\text{SpO}_2 < 95\%$, acidose ($\text{pH} < 7,35$) e diabetes mellitus, foi realizada em um estudo prospectivo, multicêntrico e observacional de coorte que envolveu 5.584 pacientes com fatores de risco para o desenvolvimento de LPA/SDRA de 22 hospitais americanos. A LPA foi diagnosticada, em média, 2 dias após a avaliação inicial em 377 pacientes (6,8%). Com o uso de LIPS, discriminaram-se pacientes

que desenvolveram LPA dos que não a desenvolveram, com uma área sob a *curva receiver operator characteristic* de 0,80 (IC95%: 0,78-0,82). Quando ajustado para a gravidade da doença e fatores predisponentes, o desenvolvimento de LPA/SDRA durante a internação hospitalar aumentou o risco de óbito em quatro vezes (OR = 4,1; IC95%: 2,9-5,7).

A implementação de sistemas de detecção e alerta automáticos de LPA/SDRA, assim como a classificação de sua gravidade e fatores de risco de óbito, propiciará um tratamento mais precoce e sofisticado desses pacientes complexos. Fatores de risco de óbito conhecidos (Figura 2) incluem sepse, *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* alto, idade avançada, cirrose, disfunção de múltiplos órgãos e sistemas, alcoolismo, imunossupressão, transplante de órgãos e

câncer (20-23). O conhecimento dos fatores de risco de óbito permitirá aos intensivistas um atendimento mais precoce e adequado na tentativa de melhorar a sobrevivência desses pacientes graves.

No futuro, a identificação desses pacientes através de testes genéticos e de biomarcadores permitirá a estratificação dos casos de LPA/SDRA e o início de tratamentos específicos. Esforços internacionais para padronizar sistemas automáticos de detecção intra-hospitalar dos casos de LPA/SDRA, assim como para detectar os melhores e mais adequados dados para serem colocados nos computadores e os melhores protocolos de tratamento reconhecidos mundialmente, permitirão um melhor atendimento desses pacientes graves e ajudarão no controle dessa síndrome que ainda apresenta altos índices de mortalidade (24).

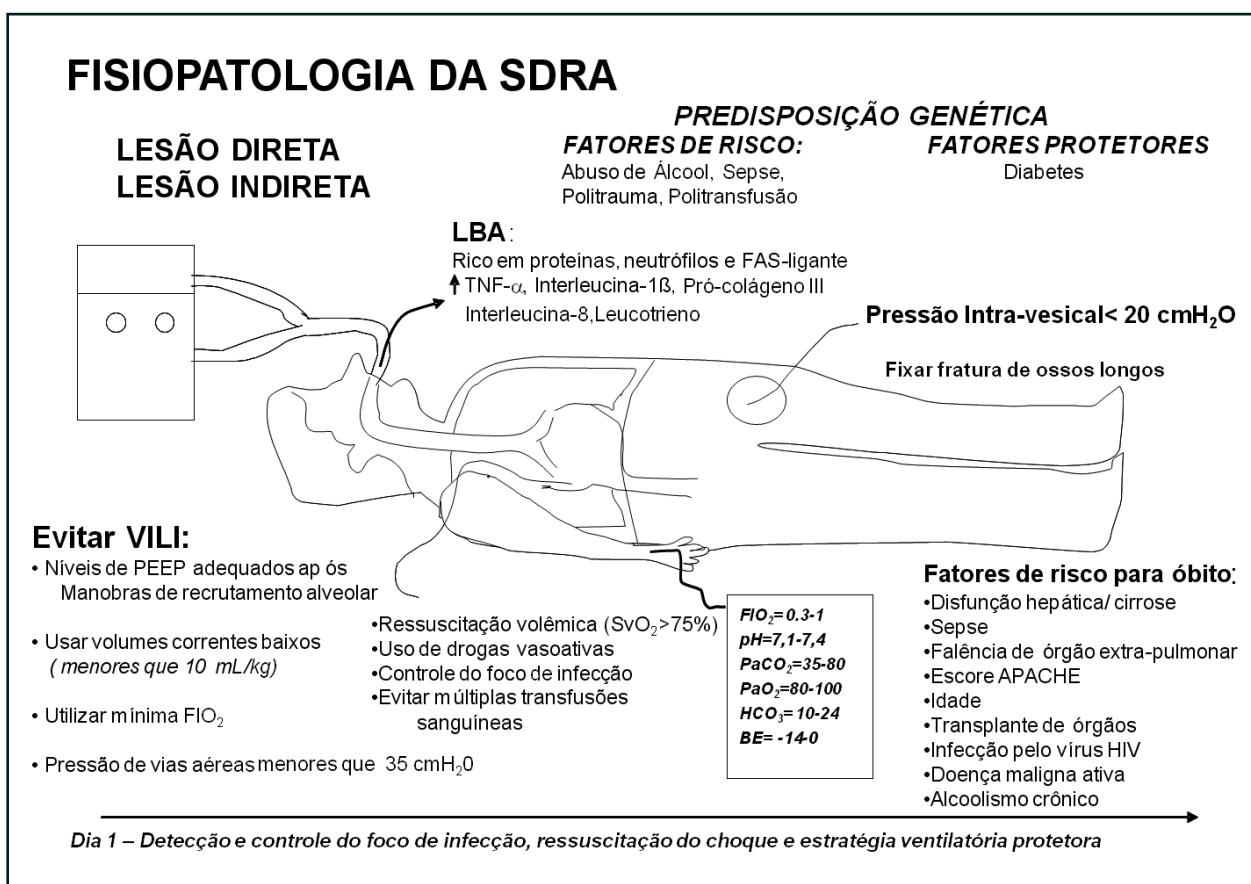


Figura 2 - Fatores envolvidos no diagnóstico e prognóstico da LPA/SDRA. LBA = lavado broncoalveolar; TNF-α = fator de necrose tumoral alfa; LT = leucotrieno; VILI = lesão induzida pelo ventilador; PEEP = pressão positiva expiratória final; SvO₂, saturação venosa mista de oxigênio; PaCO₂ = pressão parcial arterial de gás carbônico; BE = excesso de base.

REFERÊNCIAS:

- Artigas A, Bernard GR, Carlet J. and The Consensus Committee. The American European Consensus Conference on ARDS, Part 2. *Am J Respir Crit Care*, 1998; 4:1332-47.
- Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E. et al. Incidence and Outcomes of Acute Lung Injury. *N Engl J Med* 2005; 353:1685-93.
- Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, et al. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur Respir J Suppl.* 2003; 42: 48s-56.
- Howrylak JA, Dolinay T, Lucht L, et al. Discovery of the gene signature for acute lung injury in patients with sepsis. *Physiol Genomics (United States)*, 2009; 37(2):133-9.
- Fremont RD, Koyama T, Calfee CS, et al. Acute lung injury in patients with traumatic injuries: utility of a panel of biomarkers for diagnosis and pathogenesis. *J Trauma (United States)*, 2010; 68:1121-7.

6. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Effect of a protective- ventilation strategy on mortality in acute respiratory distress. *N Engl J Med*. 1998; 338: 347-54.
7. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1301-8.
8. Barbas CSV, Mattos GFJ, Pincelli MP, et al. Mechanical ventilation in acute respiratory failure: recruitment and high PEEP is necessary. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11:18-28.
9. Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, et al. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:268-78.
10. Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med*. 2006; 34:1311-8.
11. Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, et al. Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363:1107-1116.
12. Nuckton TJ, Alonso JA, Kallet RH, et al: Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2002, 346:1281-1286
13. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, et al. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1701-11.
14. Herasevich V, Yilmaz M, Khan H, et al. Rule base system for identification of patients with specific critical care syndromes: The "sniffer" for acute lung injury. *AMIA Annu Symp Proc*. 2007:972.
15. Herasevich V, Yilmaz M, Khan H, et al. Validation of an electronic surveillance system for acute lung injury. *Intensive Care Med (United States)*, 2009; 35:1018-23.
16. Azzam HC, Khalsa SS, Urbani R, et al. Validation study of an automated electronic acute lung injury screening tool. *J Am Med Inform Assoc (United States)*, 2009; 16:503-8.
17. Koenig HC, Finkel BB, Khalsa SS, et al. Performance of an automated electronic acute lung injury screening in intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2011; 39:98-104.
18. Finlay-Morreale HE, Louie C, Toy P. Computer-generated automatic alerts of respiratory distress after blood transfusion. *J Am Med Inform Assoc (United States)*, 2008; 15:383-5.
19. Gajic O, Dabbagh O, Park PK, et al. Lung Injury Prevention Study Investigators (USCIITG-LIPS). Early Identification of Patients at Risk of Acute Lung Injury: Evaluation of Lung Injury Prediction Score in a Multicenter Cohort Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. published ahead of print on August 27, 2010 as doi:10.1164/rccm.201004-0549OC.
20. Cooke CR, Kahn JM, Caldwell E, et al. Predictors of hospital mortality in a population-based cohort of patients with acute lung injury. *Crit Care Med (United States)*, 2008; 36:1412-20.
21. Bauer TT, Valencia M, Badia JR, et al. Respiratory Microbiology Patterns Within the First 24 h of ARDS Diagnosis: Influence on Outcome. *Chest* 2005;128: 273-9.
22. Heyland DK, Groll D, Caeser M. Survivors of acute respiratory distress syndrome: relationship between pulmonary dysfunction and long-term health-related quality of life. *Crit Care Med*. 2005 33:1549-56.
23. Esper AM, Martin GS. Evolution of treatments for patients with acute lung injury. *Expert Opin Investig Drugs*. 2005;14:633-45.
24. Barbas CS. Introducing automated acute lung injury/ acute respiratory distress syndrome electronic screening in intensive care unit practice: Is it the future? *Crit Care Med*. 2011; 39: 209-10