Artigo original

Fatores de Risco na Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo.

Risk Factors for Acute Respiratory Distress Syndrome.

Bruno V. Pinheiro¹, Laura F. M. Lisboa², Marcelo A. Holanda^{3,4}.

RESUMO

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é uma condição crítica que consiste de insuficiência respiratória hipoxêmica aguda grave, com infiltrados pulmonares bilaterais que não são atribuídos a hipertensão atrial esquerda. Trata-se de uma desordem heterogênea que pode ser desencadeada por variadas etiologias. Um melhor conhecimento de seus fatores de risco pode ajudar no seu diagnóstico precoce.

Os fatores de risco para SDRA têm permanecido os mesmos por vários anos e incluem pneumonia, sepse, aspiração de conteúdo gástrico, trauma grave e múltiplas transfusões, dentre outros. Essas condições clínicas podem ser divididas entre aquelas associadas à lesão direta dos pulmões (fatores pulmonares) e àquelas que causam lesão indireta, no contexto de um processo sistêmico (fatores extrapulmonares). Enquanto alguns autores argumentam que esses fatores resultam em apresentações diferentes, as implicações clínicas dessa classificação não foram bem estabelecidas. Outras condições podem aumentar a suscetibilidade para SDRA, como abuso de álcool, obesidade e ventilação mecânica com altos volumes correntes e altas pressões de vias aéreas; por outro lado, diabetes parece reduzir o risco de desenvolvimento de SDRA.

Nos últimos anos, especial interesse tem surgido em estudos sobre predisposição genética à SDRA, e, no futuro, eles poderão ajudar na compreensão do motivo pelo qual apenas alguns pacientes com estímulo patológico desenvolvem a síndrome.

Descritores: síndrome do desconforto respiratório do adulto/epidemiologia; síndrome do desconforto respiratório do adulto/diagnóstico; fatores de risco.

ABSTRACT

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) results in critical illness consisting of acute severe hypoxemic respiratory failure with bilateral pulmonary infiltrates that are not attributable to left atrial hypertension. It is a heterogeneous disorder that can be triggered by myriad etiologies. Greater knowledge of the risk factors involved could increase the rate of early ARDS diagnosis.

The risk factors for ARDS, which have remained the same for several years, include pneumonia, sepsis, aspiration of gastric contents, severe trauma, and multiple transfusions. These can be divided into those associated with direct injury to the lung (pulmonary factors) and those that cause indirect lung injury in the setting of a systemic process (extrapulmonary factors). Although some authors argue that the various risk factors provoke different presentations, the clinical implications have not been clarified. Other conditions that can increase susceptibility to ARDS include alcohol abuse, obesity, and mechanical ventilation with high tidal volume and high airway pressure. However, diabetes seems to reduce the risk of developing ARDS.

In recent years, there has been increased interest in the study of genetic predisposition to ARDS, which might eventually prove helpful in explaining why only some patients with pathologic stimuli develop the syndrome.

Keywords: respiratory distress syndrome, adult/epidemiology; respiratory distress syndrome, adult/diagnosis; risk factors.

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora (MG) Brasil.

2. Hospital Universitário, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora (MG) Brasil.

3. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza (CE) Brasil.

4. Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, Fortaleza (CE) Brasil

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Bruno do Valle Pinheiro. Rua Benjamin Constant, 1044/1001. CEP 36015-400, Juiz de Fora, MG, Brasil.

Tel: +55 32 3213-6955. E-mail: hsbvp@terra.com.br.

INTRODUÇÃO

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é uma condição grave e relativamente comum de insuficiência respiratória aguda hipoxêmica, decorrente da lesão, de natureza inflamatória, da barreira alvéolo-capilar. Essa lesão determina o acúmulo de edema intersticial e alveolar, rico em proteínas e células inflamatórias, com a presença de membrana hialina e outros achados patológicos que caracterizam o dano alveolar difuso. A lesão pode decorrer da agressão direta ao epitélio alveolar ou como consequência de resposta inflamatória sistêmica; nesse caso, acomete inicialmente o endotélio dos capilares pulmonares (1). Fica claro, assim, que a SDRA não é uma doença específica, mas sim a agressão da barreira alvéolo-capilar por um ou mais fatores etiológicos ou causais, habitualmente graves e com características inflamatórias, que podem ser de origem pulmonar ou extrapulmonar, constituindo os chamados fatores de risco para a SDRA. O conhecimento desses fatores de risco pode contribuir para o diagnóstico precoce da síndrome e, dessa forma, para a instituição de medidas terapêuticas pertinentes, sobretudo as relacionadas às estratégias ventilatórias protetoras.

FATORES DE RISCO

Desde a padronização da definição de SDRA, realizada em 1994 pela Conferência Americana e Europeia de Consenso em SDRA (2), estudos epidemiológicos conduzidos com um grande número de pacientes para avaliar a incidência e a mortalidade foram publicados. Como a presença de fatores de risco faz parte da composição da definição de SDRA, em todos esses estudos eles são ativamente buscados, permitindo que se tenha uma boa ideia da importância dos mesmos. Dentre esses estudos, um dos de maior destaque é o de Rubenfeld et al. (3), que avaliaram uma coorte prospectiva de 1.113 pacientes consecutivos com SDRA e lesão pulmonar aguda (LPA) internados em 21 unidades de terapia intensiva (UTIs) no estado de Washington (EUA) entre abril de 1999 e julho de 2000. Os principais fatores de risco encontrados foram sepse de origem pulmonar (46%), sepse em outro foco (33%), aspiração (11%) e politrauma (7%). Observaram ainda múltiplas transfusões, pancreatite e overdose de drogas como fatores de risco, em 3% cada uma (3). Em outro estudo, conduzido na Austrália, no qual foram identificados 168 pacientes com LPA ou SDRA, sepse, pneumonia e aspiração novamente apareceram como os fatores de risco mais frequentes, em 34,5%, 28,6% e 18,0%, respectivamente. Os demais fatores de risco envolvidos foram contusão pulmonar (10,7%), transfusões (3%), trauma (2,4%), pancreatite (1,8%), overdose (0,6%) e outros fatores não discriminados (3,6%) (4). Um dos poucos estudos epidemiológicos a partir de

uma base populacional acompanhada por um período prolongado foi realizado no condado de Olmsted (Minnesota, EUA), ao longo de 8 anos (2001-2008). Nesse período, 109.368 indivíduos dessa região foram admitidos em UTIs e concordaram em ser acompanhados e, desses, 795 evoluíram com SDRA. Os mesmos fatores de risco (sepse, pneumonia, politrauma, múltiplas transfusões e pancreatite) foram identificados como os mais comuns de forma uniforme ao longo dos 8 anos (5).

As mesmas causas têm sido descritas nas populações estudadas em grandes ensaios clínicos randomizados sobre SDRA, embora esses não sejam o tipo de estudo com método adequado, em função da presença de vários fatores de exclusão que geram uma população selecionada e não necessariamente representativa da realidade. Apenas como exemplo podemos citar uma meta-análise que reuniu os principais estudos sobre o papel da pressão expiratória final positiva na ventilação mecânica de pacientes com LPA e SDRA, perfazendo um total de 2.299 pacientes. Sepse (em 53%), pneumonia (em 50%), aspiração (em 20%), múltiplas transfusões (em 6%), politrauma (em 6%), pancreatite (em 4%) e outros fatores (em 12%) foram as condições determinantes da SDRA. Observa-se que, nesse estudo, um mesmo paciente poderia apresentar mais de um fator de risco (6).

Outra forma de se pesquisar os fatores de risco consiste no seguimento de pacientes portadores dos fatores supostamente implicados seguida pela avaliação do desenvolvimento ou não da síndrome. Esse foi o método utilizado por Fowler et al. (7) em um estudo realizado em três hospitais do Colorado (EUA), no período de 1 ano (entre novembro de 1980 e novembro de 1981). Todos os pacientes internados com os seguintes fatores de risco foram acompanhados diariamente: cirurgia cardiopulmonar; queimadura; bacteremia; politransfusão (10 ou mais unidades de sangue total ou concentrado de hemácias em 48 h); fraturas de ossos longos e/ou pelve; coagulação intravascular disseminada; pneumonia tratada em UTI; e aspiração. Foram seguidos 993 pacientes e, desses, 68 (6,8%) desenvolveram SDRA. Outros 20 que não tinham os fatores anteriormente citados tiveram a síndrome por outros fatores. Dentre os 88 pacientes com a síndrome, 18,2% foram vítimas de aspiração (incidência de 35,6%), e 11,4% apresentavam pneumonia (incidência de 11,9%). Bacteremia e politransfusões corresponderam a 10,2% dos casos cada uma (incidências de 3,8% e 4,6%, respectivamente), cirurgia cardiopulmonar representou 4,6% (incidência de 1,7%) e queimaduras, fraturas e coagulação intravascular disseminada corresponderam a 2,3% cada (incidências respectivas de 2,3%; 5,3% e 22,2%). Outras causas representaram 22,7% do total dos casos, sendo

que esses fatores foram sepse (em 10,2%), trauma (em 5,7%), overdose por drogas (em 4,5%), pancreatite (em 1,1%) e quase afogamento (em 1,1%) (7). Outros dois estudos avaliaram os fatores de risco para SDRA pelo seguimento dos pacientes portadores dos mesmos em relação ao desenvolvimento da síndrome (8,9). Seus resultados, em conjunto com os do estudo de Fowler et al., estão listados na Tabela 1. Vale a pena ressaltar que todos os estudos foram conduzidos antes de 1994 e, portanto, antes da padronização diagnóstica feita pela Conferência Americana e Europeia de Consenso em SDRA.

Tabela 1 - Frequência de SDRA entre pacientes portadores de fatores de risco em três estudos.

Diagnósticos	Taxas de frequência de SDRA, %		
	Fowlers et al. (7)	Pepe et al. (8)	Hudson et al. (9)
Sepse	4	38	41
Pneumonia	12	NR ^a	NR ^a
Aspiração	36	30	22
Contusão pulmonar	NR	17	22
Politrauma	5	8	11
Múltiplas transfusões	5	24	36
Quase afogamento	NR	66	33
Circulação extracorpórea	2	NR	NR
Queimaduras	2	NR	NR

NR = não relatado

^aIncluído na categoria sepse

Os fatores de risco para SDRA podem ser divididos entre os que agredem os pulmões diretamente (pulmonares) ou indiretamente, a partir de inflamação sistêmica (extrapulmonares; Tabela 2). Na SDRA pulmonar, a agressão primária se dá no epitélio, com consequente inflamação alveolar; já na SDRA extrapulmonar a injúria inicia-se pelo endotélio, por mediadores inflamatórios presentes na corrente sanguínea. Vários autores têm estudado a presença de diferenças entre SDRA pulmonar e extrapulmonar em relação a apresentação clínica e radiológica, mecânica respiratória, resposta a estratégias ventilatórias, como manobras de recrutamento e posição prona, tratamentos medicamentosos e mortalidade (10). Os resultados dessas análises são inconsistentes e ainda sem implicação clínica definida. Além do mais, nem sempre é fácil ou mesmo possível definir SDRA como pulmonar ou extrapulmonar em função da presença de mais de um fator de risco e, no caso das causas pulmonares, pela possibilidade de haver uma resposta inflamatória sistêmica que funcionaria como um componente extrapulmonar concomitante (11).

Tabela 2 - Condições clínicas, pulmonares e extrapulmonares, consideradas fatores de risco para SDRA.

Fatores de risco pulmonares	Fatores de risco extrapulmonares
Mais comuns	Mais comuns
Pneumonia	Sepse
Aspiração de conteúdo gástrico	Politrauma
	Múltiplas transfusões
	Pancreatite aguda
Menos comuns	Menos comuns
Contusão pulmonar	Cirurgia extracorpórea
Embolia gordurosa	Overdose de drogas
Quase afogamento	Queimaduras
Lesão por inalação de gases tóxicos	
Edema de reperfusão	

FATORES MODIFICADORES DO RISCO DE SDRA

Apenas uma porcentagem dos pacientes com fatores de risco para SDRA acabam evoluindo com a síndrome, o que mostra que existem outras variáveis implicadas. Além da provável predisposição genética, a intensidade do processo inflamatório de origem parece estar associada ao risco de SDRA, bem como a presença de comorbidades que podem potencializar esse risco ou, pelo contrário, reduzi-lo. Uma das comorbidades cujo impacto na ocorrência de SDRA está mais bem estabelecido é o abuso crônico de álcool. Embora o álcool possa aumentar a suscetibilidade à SDRA por diferentes mecanismos, o mais importante parece ser a depleção de glutatona que ele determina. A glutatona é um importante antioxidante e protege o epitélio alveolar do estresse oxidativo, um dos eventos presentes na SDRA, além de participar de outros componentes da resposta inflamatória e imunomoduladora (12,13). Para avaliar o impacto do uso crônico de álcool na ocorrência de SDRA, Moss et al. avaliaram uma coorte prospectiva de 351 pacientes internados em UTI com fator de risco para a síndrome, dos quais 34% eram etilistas crônicos. Eles observaram que SDRA ocorreu em 43% dos pacientes etilistas e em 22% dos não etilistas ($p < 0,001$, com risco relativo (RR) de 1,98; IC95%: 1,32-2,85). Além disso, entre os pacientes com SDRA, a mortalidade foi maior nos etilistas (65% vs. 36%, $p = 0,003$) (14).

Outra comorbidade que pode potencializar o risco de SDRA é a obesidade. Avaliando uma coorte de pacientes internados em uma UTI de Nova Iorque com fatores de risco para SDRA, Gong et al. estabeleceram essa correlação entre obesidade e a síndrome, sendo que para cada aumento de 1 desvio-padrão no índice de massa corpórea (IMC), observou-se um *odds ratio* (OR) de 1,66 para SDRA (IC95%: 1,11-1,39). Em relação aos pacientes com peso normal, os obesos apresentaram OR = 1,66 (IC95%: 1,21-2,28) e os muito obesos um OR = 1,78 (IC95%: 1,12-2,92) para a ocorrência de SDRA, definindo obesos e muito obe-

sos por um IMC > 25 e 30 kg/m², respectivamente (15). Acredita-se que a obesidade associe-se a um estado de inflamação e estresse oxidativo excessivos, com maior produção de citocinas inflamatórias (por exemplo, fator de necrose tumoral alfa, interleucina (IL)-6, IL-1-beta, inibidor do ativador de plasminogênio, entre outros) e de espécies reativas tóxicas do oxigênio, todas envolvidas na gênese de SDRA (16). A idade avançada parece também associar-se a um maior risco de desenvolvimento de SDRA, pelo menos em determinados subgrupos de pacientes, como em grandes queimados e politraumatizados. Em uma coorte retrospectiva de 469 internados em UTI por queimadura, dos quais 126 desenvolveram SDRA, a análise multivariada mostrou que a idade foi o único fator de risco independente ($p = 0,03$) (17). Em outro estudo para avaliar fatores de risco, os autores observaram que, especificamente entre os politraumatizados, aqueles com mais de 70 anos desenvolviam mais frequentemente SDRA do que os mais jovens (9).

Ao contrário dessas condições que potencializam a ocorrência de SDRA, o diabetes mellitus tem sido associado à redução desse risco. Especula-se que as mesmas alterações imunológicas presentes no diabetes que predisõem a infecções seriam protetoras em relação à SDRA. No diabetes, os neutrófilos têm menor capacidade de adesão ao endotélio com menor liberação de citocinas que participam na inflamação, o que acaba sendo “protetor” especificamente em relação à SDRA (18). Clinicamente alguns estudos já identificaram essa correlação. Moss et al. acompanharam 113 pacientes com choque séptico internados em uma UTI em relação ao desenvolvimento de SDRA, dos quais 32 (28%) eram diabéticos. A SDRA ocorreu em 47% dos não diabéticos e em apenas 25% dos diabéticos (RR = 0,53; IC95%: 0,28-0,98). Mesmo após ajuste para outros fatores que pudessem interferir na SDRA por meio de análise multivariada, o diabetes persistiu como “protetor” (OR = 0,33; IC95%: 0,12-0,90) (19). Resultados semelhantes foram observados no seguimento de 688 pacientes internados em uma UTI em função de sepse, trauma, aspiração ou politransfusões, entre os quais a ocorrência de SDRA foi menor nos pacientes diabéticos (OR = 0,58; IC95%: 0,36-0,92; $p = 0,02$) (20).

Da mesma forma que altos volumes correntes e elevadas pressões alveolares são capazes de piorar o prognóstico de pacientes com SDRA, como já demonstrado em diferentes ensaios clínicos (21,22), é possível que a lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica ocorra em pacientes com fatores de risco para a síndrome ou em portadores de alterações pulmonares mas que ainda não preenchem os critérios diagnósticos. Um dos estudos que levantou essa hipótese foi realizado pela análise de um banco de dados com 17.493 pacientes internados em diferentes UTIs entre 2001 e 2005. Desses pacientes, 789 ne-

cessitaram de ventilação mecânica por mais de 48 h e não apresentavam SDRA no momento da instituição do suporte ventilatório e, entre eles, 152 desenvolveram essa complicação. Em uma análise multivariada, os autores identificaram as seguintes intervenções como de risco para a ocorrência de SDRA: elevado pico de pressão (OR = 1,31; IC95%: 1,08-1,59), altos volumes correntes (OR = 1,29; IC95%: 1,02-1,52), balanço hídrico positivo (OR = 1,30; IC95%: 1,09-1,56) e transfusão de plasma (OR = 1,26; IC95%: 1,07-1,49). Assim, ajustes ventilatórios sabidamente associados a um pior prognóstico na SDRA também mostraram-se capazes de aumentar sua ocorrência, o mesmo se dando com o balanço hídrico positivo (23). Em um estudo com o mesmo desenho, Gajic et al. avaliaram retrospectivamente os dados de 3.261 pacientes ventilados por mais de 48 h e que não apresentavam SDRA no início da ventilação mecânica. A SDRA ocorreu em 205 (6,2%) pacientes, sendo que tanto altos volumes correntes (OR = 1,26; IC95%: 1,12-1,40; $p < 0,001$), como altas pressões de pico (OR = 1,17; IC95%: 1,07-1,27; $p < 0,001$) foram identificados na análise multivariada como fatores de risco para essa complicação. Os demais fatores de risco identificados, mas não associados à conduta do caso e, portanto, não modificáveis, foram idade (mais jovens), *Simplified Acute Physiology Score II* (pacientes mais graves), pneumonia e trauma como diagnósticos na admissão (24). Esses trabalhos, e outros com resultados semelhantes, nos alertam para a necessidade da instituição de estratégias ventilatórias protetoras em pacientes com potencial de evolução para SDRA, o que aumenta a importância do reconhecimento de seus fatores de risco.

FATORES GENÉTICOS

Por que somente alguns pacientes expostos a determinados fatores de risco desenvolvem LPA/SDRA, enquanto outros indivíduos, com o mesmo grau de exposição, evoluem com pouca ou nenhuma disfunção pulmonar? Por que pacientes com LPA/SDRA apresentam evolução e resposta terapêutica diversas, apesar de fatores precipitantes e de intervenções terapêuticas similares? A resposta a essas duas questões parece residir nos fatores genéticos (individuais) envolvidos no desenvolvimento da LPA/SDRA. Os estudos que tentam estabelecer quais os elementos do nosso genoma que seriam responsáveis pela suscetibilidade e prognóstico na LPA/SDRA ainda se encontram em uma fase inicial. Contudo, a sua importância é facilmente vislumbrada considerando-se que a identificação das associações entre genes específicos e a evolução clínica na LPA/SDRA possibilitariam o desenvolvimento de intervenções diagnósticas e terapêuticas guiadas pela análise do genótipo-fenótipo de cada paciente, aumentando as chances de sobrevida (25,26). É possível que, no futuro, testes

genéticos possam detectar a predisposição de um indivíduo desenvolver LPA/SDRA quando exposto a determinados fatores de risco. Nos casos em que a síndrome já estiver instalada, os mesmos ou outros testes poderiam prever sua evolução e prognóstico.

Sendo essa uma síndrome complexa, que envolve uma interação entre a natureza básica do insulto desencadeador, os fatores de risco e modificadores, assim como o genótipo de cada paciente, a abordagem para a determinação dos genes codificadores da lesão pulmonar é bastante complicada. Dessa forma, estudos epidemiológicos do tipo caso-controle têm sido feitos para identificar as variantes genéticas (principalmente polimorfismos de nucleotídeos simples) associadas à síndrome. Entre vários possíveis candidatos, os genes codificadores da enzima conversora de angiotensina, da IL-6 e da proteína ligante de lipopolissacarídeo têm sido associados a uma maior suscetibilidade e gravidade da LPA/SDRA. Em um futuro próximo, pesquisas do tipo *genome-wide association studies*, nos quais centenas de milhares de polimorfismos de nucleotídeos simples são avaliados

em uma ampla amostra de pacientes e controles saudáveis, poderão ser realizadas para a identificação de outros genes candidatos, uma vez que nos *genome-wide association studies* todo o genoma humano é avaliado. Até 2010, nenhum estudo desse tipo havia sido realizado em pacientes com SDRA (25).

CONCLUSÕES

A SDRA é uma condição grave de insuficiência respiratória para cujo diagnóstico o intensivista deve estar atento, para que medidas terapêuticas, sobretudo de estratégias ventilatórias, sejam implementadas, e para que intervenções deletérias, dentro do possível, sejam evitadas. O conhecimento de seus fatores de risco pode facilitar o diagnóstico na medida em que os pacientes portadores dos mesmos podem ser monitorados clinicamente, gasométrica e radiograficamente. No futuro, com os avanços no conhecimento sobre a doença, marcadores biológicos ou mesmo genéticos poderão estar disponíveis, contribuindo assim para o diagnóstico e o tratamento mais efetivo desses pacientes.

REFERÊNCIAS:

1. Ware LB, Matthay MM. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342(18):1134-49.
2. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(3):818-24.
3. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidence and Outcomes of Acute Lung Injury. *N Engl J Med* 2005; 353(16):1685-93.
4. Bersten AD, Edibam C, Hunt T, et al. Incidence and Mortality of Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome in Three Australian States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(4):443-8.
5. Li G, Malinchoc M, Cartin-Ceba R, et al. Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome. A population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(1):59-66.
6. Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010; 303(9):865-73.
7. Fowler AA, Hamman RF, Good JT, et al. Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions. *Ann Intern Med* 1983; 98(5):593-597.
8. Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, et al. Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Surg* 1982; 144(1):124-130.
9. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(2):293-301.
10. 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-56s.
11. Rubenfeld GD, Herridge MS. Epidemiology and outcomes of acute lung injury. *Chest* 2007; 131(2):554-562.
12. Esper A, Burnham EL, Moss M. The effect of alcohol abuse on ARDS and multiple organ dysfunction. *Minerva Anestesiol* 2006; 72(6):375-81.
13. Moss M, Burnham EL. Chronic alcohol abuse, acute respiratory distress syndrome, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 2003; 31(suppl. 4):s207-12.
14. Moss A, Bucher B, Moore EE, Parsons PE. The role of chronic alcohol abuse in the development of acute respiratory distress syndrome in adults. *JAMA* 1996; 275(1):50-4.
15. Gong MN, Bajwa EK, Thompson BT, Christiani DC. Body mass index is associated with the development of acute respiratory distress syndrome. *Thorax* 2010; 65(1):44-50.
16. McCallister JW, Adkins EJ, O'Brien JM Jr. Obesity and acute lung injury. *Clin Chest Med* 2009;30(3):495-508.
17. Dancsey DR, Hayes J, Gomez M, et al. ARDS in patients with thermal injury. *Intensive Care Med.* 1999; 25:1231-6.
18. Marhoffer W, Stein M, Maeser E, Federlin K. Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. *Diabetes Care* 1992; 15(2):256-260.
19. Moss M, Guidot DM, Steinberg KP, et al. Diabetic patients have a decreased incidence of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2000; 28(7):2187-2192.
20. Gong MN, Thompson T, Williams P, et al. Clinical predictors of and mortality in acute respiratory distress syndrome: Potential role of red cell transfusion. *Crit Care Med* 2005; 33(6):1191-8.
21. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, et al. Effect of a protective ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338(5):347-54.
22. 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(18):1301-8.
23. Jia X, Malhotra A, Saeed M, et al. Risk factors for ARDS in patients receiving mechanical ventilation for > 48 h. *Chest* 2008; 133(4):853-61.
 24. Gajic O, Frutos-Vivar F, Esteban A, et al. Ventilator settings as a risk factor for acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2005;31(7):922-926.
 25. Gong MN, Christiani DC. Current Approaches and recent Advances in the Genetic Epidemiology of Acute lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome. In Choi AMK *Acute respiratory distress syndrome. – 2nd ed./ Lung biology in health and disease*; 233. 2010 Informa Healthcare, EUA, Inc.
 26. Flores C, Pino-Yanes MM, Casula M, Villar J. Genetics of acute lung injury: past, present and future. *Minerva Anesthesiol* 2010; 76(10):860-4.