

Artigo original

A Importância de se Avaliar a Função dos Ventrículos Direito e Esquerdo na Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo.

The Importance of Evaluating Right and Left Ventricular Function in Acute Respiratory Distress Syndrome.

Rubens C. Costa Filho¹, Murillo Santucci Cesar de Assunção^{2,3}, Haggéas Fernandes^{3,4}.

RESUMO

Este artigo de revisão examina as evidências que ligam a síndrome de desconforto respiratório agudo com a hipertensão arterial pulmonar e a consequente interferência sobre a performance ventricular. Destaca-se a importância de se avaliar as alterações do ventrículo direito e esquerdo à luz da fisiopatologia, somados ao impacto no desfecho clínico.

Uma ampla busca no PubMed foi realizada utilizando os descritores válidos do *Medical Subject Headings* (MeSH) da seguinte maneira: "Ventricular Function, Right"[MeSH] OR "Ventricular Function, Left"[MeSH] AND "Respiratory Distress Syndrome, Adult"[MeSH], com a finalidade de seleção de artigos que abordem esse tema, incluindo revisões.

Os autores fazem considerações sobre a importância de uma "visão protetora ampla", não somente aquelas restritas às ações terapêuticas sobre a injúria pulmonar, que envolvem, por exemplo, diferentes estratégias ventilatórias menos lesivas, mas também destacam a importância de se identificar e manusear precocemente os desequilíbrios cardiocirculatórios presentes nesse cenário.

Descritores: hipertensão pulmonar; função ventricular direita; função ventricular esquerda; síndrome do desconforto respiratório do adulto.

ABSTRACT

This review article examines the best scientific evidence related to acute respiratory distress syndrome and acute pulmonary hypertension, with an emphasis on how right ventricular function should be managed in this scenario, especially in terms of its effect on left ventricular function.

We conducted a search of the Medline (PubMed) database, employing search strings such as "Ventricular Function, Right"[MeSH] OR "Ventricular Function, Left"[MeSH] AND "Respiratory Distress Syndrome, Adult"[MeSH]. A broad range of articles were identified, and we selected the main articles highlighting the subject under study, including other review articles.

On the basis of the data reviewed, we believe that it is crucial to adopt a "wider view of protection" that is not restricted to therapeutic interventions for pulmonary injury such as distinct open-lung strategies, that cause less harm. In addition, the early identification and monitoring of cardiovascular dysfunction, often present in these settings, is of great importance.

Keywords: hypertension, pulmonary; ventricular function, right; ventricular function, left; respiratory distress syndrome, adult.

1. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Pró-Cardíaco, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

2. Setor de Terapia Intensiva, Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva, Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil.

3. Centro de Terapia Intensiva Adulto, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo (SP), Brasil.

4. Centro de Terapia Intensiva, Hospital e Maternidade Brasil, Santo André (SP), Brasil.

Nenhum conflito de interesse a ser declarado pelos autores.

Endereço para correspondência: Rubens C. Costa Filho - Praça Atahualpa, 86, apartamento 102, Leblon. CEP 22441-130. Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
E-mail: rubenscosta@me.com.

HISTÓRICO

Ashbaugh et al. (1) foram os primeiros a descrever a síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA) em 1967, relatando detalhes clínicos de 12 pacientes com falência respiratória aguda acompanhada de grave hipoxemia, baixa complacência pulmonar e infiltrado pulmonar difuso com comprometimento dos quatro campos pulmonares, observado pela radiografia de tórax. Desde aquela época, ainda se busca entender a plêiade de sua fisiopatologia e suas inter-relações em diversos contextos clínicos cirúrgicos. Porém, a gravidade dessa doença ainda rende alta morbidade e mortalidade no cenário de pacientes graves adultos, levando a mais de 74.000 mortes por ano, somente nos EUA (2). O *National Institutes of Health*, por exemplo, não mede esforços na busca ao entendimento da fisiopatologia dessa entidade, vislumbrando esperanças em identificar alvos terapêuticos e diferentes estratégias no manuseio prático dessa síndrome devastadora (3). Entre 10% e 15% de toda população admitida em unidades de terapia intensiva e até 20% dos pacientes sob ventilação mecânica preenchem os critérios diagnósticos de SDRA (4).

Sibbald et al. (5) foram os primeiros a descrever, ao final dos anos 70, que a hipertensão pulmonar associada à SDRA era um importante fator de aumento de mortalidade. Suas observações identificaram que não sobreviventes de SDRA apresentavam pressões em artéria pulmonar progressivas e sustentadas desde o curso precoce das fases dessa doença. Entretanto, somente ao final dos anos 90, estudos sistemáticos, como o *European Collaborative ARDS Study* (6), confirmaram a importância prognóstica da hipertensão pulmonar na SDRA. No estudo de Squara et al. (6), a análise de regressão logística, que incluía múltiplas mensurações da hemodinâmica, entre outros fatores, identificou que, no segundo dia de internação, a pressão sistólica da artéria pulmonar era um potente preditor de mortalidade independente na diferenciação entre sobreviventes e não sobreviventes ($24,1 \pm 6,7$ mmHg vs. $28,4 \pm 8,5$ mmHg).

HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR NA SDRA

Zapol et al. (7,8) encontraram 30 pacientes com SDRA, em sua série de estudo, com elevadas pressões na artéria pulmonar, mesmo após a correção da hipoxemia. Ensaios terapêuticos em SDRA com drogas vasodilatadoras encontraram, com frequência consistente, pressões basais em artéria pulmonar em níveis elevados — 29-30 mmHg (9,10). No estudo recente de Beiderlinden et al. (11) sobre a prevalência de hipertensão pulmonar associada à SDRA, encontrou-se que 95/103 pacientes (92,2%) apresentavam hipertensão arterial pulmonar (HAP) — com valores de *cut-off* médios de 25 mmHg — sendo 16/103 pacientes (16,8%) com HAP leve, 72/103 (75,8%) com HAP moderada e somente 7/103 (7,4%) com HAP grave (≥ 45 mmHg).

Uma conjunção de fatores pode contribuir para o desenvolvimento da HAP em pacientes com injúria pulmonar:

- Edema pulmonar (modelo em cães) (12)
- Trombose intravascular (modelo de porcos) (13)
- Trombose intravascular (modelo em porcos) (13)
- Tromboembolismo (estudos post mortem em humanos) (14)
- Vasoconstrição por hipóxia (15)
- Proliferação da musculatura lisa vascular ao longo do tempo

A vasoconstrição hipóxica parece ser um elemento controverso na geração de HAP por ser uma contribuinte tênue, já que essa vasoconstrição é parcialmente ou totalmente inibida por fatores locais, como a liberação local de óxido nítrico ou de prostaglandina. Adicionalmente, como já demonstrado por Sibbald et al. (5), o fenômeno da HAP pode persistir mesmo quando coibida a hipóxia.

Os mediadores inflamatórios envolvidos na sepse podem aumentar o tônus vascular da circulação pulmonar, enquanto diminuem o da circulação sistêmica. O fator de necrose tumoral alfa tem sido considerado como uma das citocinas responsáveis, mas ainda faltam evidências. A endotelina-1 (ET-1) é um potente vasoconstritor pulmonar e ativador da proliferação da musculatura lisa. A expressão de ET-1 está aumentada nos pacientes com SDRA, embora não haja evidências claras que indiquem que a ET-1 tenha uma relação direta com HAP na SDRA (16,17).

DISFUNÇÃO VENTRICULAR E HAP

A HAP é definida pelo aumento da pressão média da artéria pulmonar > 25 mmHg em repouso ou > 30 mmHg no exercício. Acontece como uma complicação de um espectro de condições cardíacas e pulmonares (18), como, por exemplo, na SDRA e o embolismo pulmonar maciço. Sob a ótica do ecocardiograma, as duas principais causas de cor pulmonale agudo são a SDRA e o embolismo pulmonar (19,20).

A SDRA, a ventilação mecânica e a função do ventrículo direito (VD) estão associadas, pois a SDRA é uma doença do alvéolo, mas também da circulação pulmonar. Por conseguinte, as pressões positivas da ventilação mecânica podem atuar sobre a circulação pulmonar, contribuir com o aumento da pós-carga e prejudicar a função do VD, como acontece na hipertensão pulmonar presente nessa síndrome, decorrente dos mecanismos citados acima. As estratégias de ventilação mecânica que envolvem componentes, tais como *positive end-expiratory pressure* (PEEP, pressão expiratória final positiva), a pressão de platô e a PaCO_2 interferem, em conjunto ou isoladamente, sobre a função do VD, e, portanto, mais recentemente foi proposta uma nova abordagem para a ventilação mecânica, chamada de “abordagem protetora do VD” (21).

A dilatação do VD acontece na SDRA principalmente quando essa cursa com cor pulmonale agudo, e o ecocardiograma é uma ferramenta não invasiva sensível para a avaliação rápida à beira do leito. Essas alterações sobre a dinâmica ventricular com movimentação paradoxal do septo podem ser vistas na Figura 1.

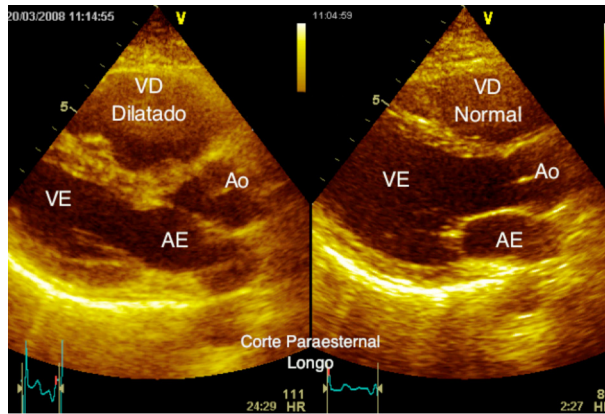


Figura 1 - Ecocardiograma transtorácico realizado à beira do leito mostrando movimentação paradoxal do septo interventricular na direção da cavidade do VE, decorrente de cor pulmonale agudo. Ao = aorta; AE = átrio esquerdo.

Paradoxalmente, o desvio sistólico do septo interventricular em direção ao ventrículo esquerdo (VE) diminui sua cavidade e, por conseguinte, o volume sistólico de ejeção do VE (22,23). O aumento da pressão de átrio direito decorrente da ação retrógrada da hipertensão pulmonar leva a diminuição do retorno venoso, o que por si só contribui com a diminuição da passagem de sangue das câmaras direitas para as câmaras esquerdas. Isso resulta na diminuição da pré-carga e do volume diastólico final do VE, o que gera diminuição do fluxo sistêmico e do índice cardíaco (24). Além disso, se forem utilizados níveis elevados de PEEP durante a ventilação mecânica, o débito cardíaco poderá ser ainda mais comprometido, em uma situação na qual manter o transporte de oxigênio adequado é necessário, ou seja, adequar o aumento de fluxo para manter a demanda de oxigênio suficiente a uma elevada demanda metabólica (25).

Por outro lado, o desvio do septo interventricular promovido pelo estresse mecânico decorrente do aumento da impedância da via de saída do VD e das pressões positivas impostas pela ventilação mecânica (PEEP) impõe uma sobrecarga adicional à parede livre do VD, com consequente aumento do consumo de oxigênio e isquemia do miocárdio (25). Isso pode comprometer e acentuar a piora da função ventricular direita, principalmente nos casos em que a PEEP for aproximadamente 20 cm H₂O (25).

O posicionamento em prona (PP), estratégia de melhora da oxigenação empregada desde 1977 (26), após Piehl et al. (27) demonstrarem a melhora da oxigenação em um grupo de pacientes com SDRA, pa-

rece atenuar a sobrecarga de pressões aplicadas ao VD impostas pela SDRA. Na posição supina, a parte posterior da parede torácica (repousada sobre o leito), torna-se menos complacente, e a ventilação é distribuída principalmente para as áreas anteriores e para as zonas pulmonares não dependentes. A perfusão pulmonar é comprometida pelo gradiente vertical hidrostático, favorecendo um fluxo de sangue para as zonas dependentes. O resultado final combina uma tendência para uma menor ventilação e maior perfusão (*shunt*) na zona inferior, assim como uma maior distensão sobre os alvéolos nas zonas não dependentes (anterior), com uma menor perfusão (espaço morto). Com o PP, há uma melhor distribuição da ventilação na área posterior e perfusão nos segmentos anteriores, que se alinham em decúbito frontal em PP (26). O PP, portanto, melhora o acoplamento harmônico entre perfusão e ventilação, e, por conseguinte, promove uma queda da impedância da via de saída do VD, bem como o fluxo sistólico, no curso da SDRA (28). Recentemente, Vieillard-Baron et al. (29) estudaram 42 pacientes com SDRA tratados com a estratégia de PP com relação pressão parcial arterial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) < 100 mmHg e avaliaram o comportamento da função do VD pelo ecocardiograma transesofágico, antes e após 18 h de PP. Os autores demonstraram que houve uma significativa diminuição da dilatação do VD (de $0,91 \pm 0,22$ para $0,61 \pm 0,21$ cm) após 18 h de PP ($p < 0,001$) e uma significativa redução da discinesia septal (de $1,5 \pm 0,2$ para $1,1 \pm 0,1$ cm) após 18 h de PP ($p < 0,001$), concluindo que, nas formas graves de SDRA, o PP foi uma maneira importante de controlar a sobrecarga do VD. Em outro estudo, Jardin et al. (30) descreveram que a pressão platô elevada (≥ 27 cmH₂O) estava associada a um significativo aumento da falência ventricular direita aguda e do risco de morte quando associada a cor pulmonale agudo (OR = 3,32; IC95%: 1,09-10,12; $p < 0,034$). Isso justifica a necessidade de monitorar as pressões de vias aéreas e a função de VD no SDRA.

Em uma pesquisa realizada na Europa entre intensivistas, Beloucif et al. (31) mostraram que 98,5% dos que responderam ao questionário consideraram que a SDRA seria indicação para o uso de óxido nítrico inalatório, enquanto 71% consideraram que a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ foi um critério suficiente para se iniciar o tratamento. No entanto, os estudos disponíveis mais recentes solidificam a preocupação corrente dos intensivistas também em identificar e monitorizar resultados, frutos dessas terapias destinadas à HAP adquirida e associada à SDRA, com comprometimento da função ventricular. A Tabela 1 sumariza as melhores evidências disponíveis do emprego de agentes vasodilatadores para o manejo da SDRA grave que cursa com HAP. Observa-se que os níveis de evidências são baixos, o que não deixa claro se essas terapias podem ser recomendadas e utilizadas como adjuvantes.

Tabela 1 - Agentes terapêuticos vasodilatadores empregados na HAP e na disfunção de VD no contexto de SDRA ou injúria pulmonar, com qualificação da metodologia de acordo com os critérios do American College of Cardiology (47).

Agentes	Evidências Científicas	Qualidade da Evidência ^a
Óxido nítrico inalatório	Rossaint et al. (34)	Baixa
	Taylor et al. (10)	Fraca
	Dellinger et al. (61)	Baixa
	Lundin et al. (58)	Baixa
Prostaglandinas	Holcroft et al. (59)	Baixa
	Bone et al. (60)	Baixa
	Walrath et al. (49)	Baixa
	Zwissler et al. (50)	Baixa
	Domenighetti et al. (51)	Baixa
Inibidores da fosfodiesterase	Vários estudos, incluindo em animais (52-55)	Baixa e Opinião de expert
Levosimendan	Morelli et al. (57)	Baixa
	Boost et al. (56) - Inalatório	Baixa

^aQualidade da evidência de acordo com Barst et al. (47): Boa = evidências baseadas em estudos controlados randomizados ou em meta-análises; Fraca = evidências baseadas em outros ensaios controlados ou estudos controlados randomizados com limitações; Baixa = evidências baseadas em estudos não randomizados, estudos caso-controle ou estudos observacionais; Opinião de expert = evidências baseadas em consensos e painéis de especialistas no tópico estudado.

Nesse contexto, destaca-se o óxido nítrico inalatório (32-34), por ter sido empregado em estudos caso-controle desde sua descoberta, em 1987, como adjuvante terapêutico vasodilatador para mitigar a hipoxemia e a HAP aguda presentes na SDRA grave. Embora sejam escassas as evidências benéficas sobre o desfecho em mortalidade em adultos e crianças (35,36), seu uso racional tem sido aplicado para atenuar a sobrecarga ventricular direita, comum e de alto risco para morte, nos pacientes com SDRA grave associada à hipoxemia refratária. A melhora dos parâmetros oxi-hemodinâmicos obtidos com essa abordagem em pacientes selecionados permite a manutenção de estratégias ventilatórias protetoras, com nítida redução da FiO_2 e, portanto, menor chance de induzir injúria pulmonar induzida por ventilação mecânica. Entretanto, o entusiasmo crescente com a utilização de óxido nítrico inalatório na SDRA grave tem sido judiciosamente ponderado, postas as evidências de efeitos adversos negativos sobre a função renal (37).

Em uma recente elegante revisão sistemática, Price et al. (38) destacam os baixos níveis de evidências existentes no emprego dos agentes citados na Tabela 1, assim como outros, para o manuseio da HAP associada à disfunção do VD, exaltando as limitações dos atuais estudos e a necessidade de geração de mais conhecimento nesse campo, com pesquisas de alta qualidade. A Figura 2 descreve as inter-relações entre HAP, disfunção do VD e relação com isquemia e débito cardíaco global.

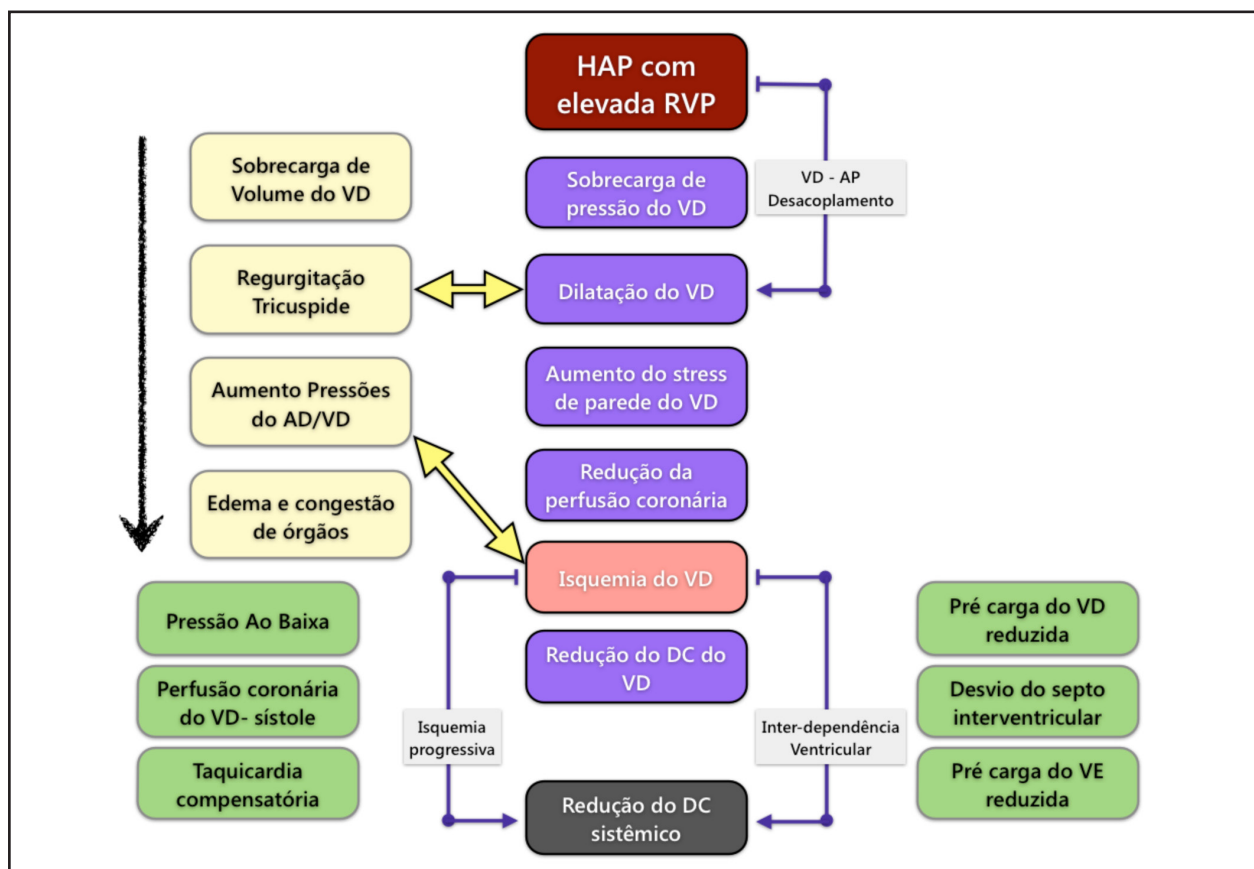


Figura 2 - Fisiopatologia da disfunção do VD no cenário de HAP. Adaptado de Price et al. (38). AP = artéria pulmonar; Ao = aorta; DC = débito cardíaco

Vogel-Claussen et al. (39) estudaram a reserva de perfusão miocárdica do VD e do VE com a hemodinâmica pulmonar em pacientes com HAP, avaliada por imagens de ressonância magnética, e com a perfusão cardíaca estressada pela adenosina. Concluíram que a vasorreatividade biventricular é significativamente reduzida com a presença de HAP, com correlações inversas ao trabalho e à fração de ejeção do VD, sugerindo déficit de perfusão do miocárdio e baixa reserva, que contribuem para a disfunção do VD em pacientes com HAP no contexto de esclerodermia e HAP idiopática.

MONITORIZAÇÃO HEMODINÂMICA INVASIVA E FLUIDOS NA INJÚRIA PULMONAR

O manuseio dos fluidos em pacientes com SDRA na terapia intensiva tem sido área de debate e controvérsias por mais de três décadas (40,41). Alguns estudos (12) têm estimulado a restrição de fluidos por considerar que essa estratégia descortina uma possibilidade na redução da extensão de edema pulmonar associado à injúria pulmonar; por outro lado, emergem preocupações de um possível potencial de agravamento de falência orgânica não pulmonar, por amplificar a hipoperfusão tecidual. Nesse cenário, na tentativa de responder questões inconspícuas, destaca-se o *National Heart, Lung and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome* (NHLBI ARDS) Clinical Network, que recrutou de modo prospectivo e randomizado 1.000 pacientes em um importante estudo (42). A monitorização hemodinâmica ali descrita, seja pelo uso do cateter venoso central, seja pelo de cateter em artéria pulmonar (Swan-Ganz), não encontrou diferenças de desfecho clínico maiores entre os grupos, incluindo a mortalidade, dias livres de ventilação mecânica ou dias livres de falências orgânicas (Tabela 2).

Tabela 2 - Resultados sumarizados do estudo de NHLBI ARDS *Clinical Network* (42).^a

Variável	Fluidoterapia Conservadora	Fluidoterapia Liberal	P
Dias livres de VM	14.6 ± 0.5	12.1 ± 0.5	< 0.001
Dias livres de UTI	13.4 ± 0.4	11.2 ± 0.4	< 0.001
Pressão Platô - cm H ₂ O	24.2 ± 0.6	25.7 ± 0.5	0.002
Diálise até o 60º dia ^b	10%	14%	0.06
Índice de oxigenação ^c	10.1 ± 0.8	11.8 ± 0.7	0.003
Escore de injúria pulmonar ^d	2.03 ± 0.07	2.27 ± 0.06	< 0.001

VM = ventilação mecânica

^aVariáveis expressas em média ± desvio-padrão, exceto onde indicado.

^bProporção de pacientes.

^cCalculado através da seguinte expressão: pressão média de via aérea × PaO₂/FiO₂ × 100

^dCalculado de acordo com Consenso Europeu de 1994 (48).

Esses resultados, em concordância com outros relevantes ensaios clínicos, não mostraram benefícios, relativos à sobrevivência, do uso de monitorização hemodinâmica em pacientes críticos cirúrgicos de alto risco (43), pacientes com SDRA e choque (44), pacientes críticos em geral (45) e aqueles com insuficiência cardíaca descompensada (46), apesar de controvérsias em relação à validação interna e externa desses estudos. Por exemplo, no estudo da NHLBI ARDS Clinical Network (42), somente 8% dos pacientes apresentavam SDRA decorrente de trauma. Assim, a extrapolação desses resultados para esse grupo de pacientes deveria ser vista com cautela. Os pacientes críticos possuem diferentes dimensões relativas ao início do tratamento (fator temporal), causas que levam a SDRA, diferentes culturas de manuseio (por exemplo, coloides vs. cristaloides, além de diferentes modos de ventilação mecânica) e comorbidades associadas (incluindo pleomorfismos genéticos), além de diferentes metodologias aplicadas aos estudos e suas limitações inerentes.

Todavia, os resultados do estudo da NHLBI ARDS *Clinical Network* deveriam ter transformado o cuidado dos pacientes com SDRA. Está claro, portanto, que a estratégia conservadora no manuseio de fluidos na SDRA deveria estar mais disseminada como maneira de abordagem dos pacientes sem choque, após muitos anos de recomendações baseadas em opiniões.

CONCLUSÕES

A monitorização hemodinâmica é tão importante quanto o ajuste e o acompanhamento dos parâmetros ventilatórios em pacientes críticos com SDRA, principalmente quando utilizados para a identificação precoce da disfunção ventricular. As ferramentas menos invasivas, como o ecocardiograma, as semi-invasivas, como o ecocardiograma transesofágico, ou as invasivas, como Swan-Ganz, têm espaço nesse contexto. Entretanto, sempre se deve considerar a experiência de cada serviço. A interpretação das variáveis deve ser judiciosa para que as diversas modalidades de terapias sejam corretamente aplicadas e individualizadas. É de fundamental importância, na visão atual, a postura de se mitigar o grau de estresse ao sistema circulatório associado à injúria pulmonar em uma visão protetora ampla, não somente do sistema pulmonar, através de modos de ventilação menos lesivos, mas também na identificação e na monitorização precoce dos desequilíbrios cardiocirculatórios promovidos pelo excesso de fluidos.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos as valiosas sugestões e orientações do Dr. Felipe Saddy. As imagens foram gentilmente fornecidas pelo Dr. Arnaldo Rabishoffsky e Dr. Isaac Hees Aveiro da Equipe de Terapia Intensiva e do Departamento de Ecocardiografia do Hospital Pró-Cardíaco.

REFERÊNCIAS

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2:319-323.
2. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, Stern EJ, Hudson LD. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 2005;353:1685-1693.
3. Matthay MA, Zimmerman GA, Esmon C, Bhattacharya J, Collier B, Doerschuk CM, Floros J, Gimbrone MA, Jr., Hoffman E, Hubmayr RD, Leppert M, Matalon S, Munford R, Parsons P, Slutsky AS, Tracey KJ, Ward P, Gail DB, Harabin AL. Future research directions in acute lung injury: Summary of a national heart, lung, and blood institute working group. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1027-1035.
4. Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Esteban A. Epidemiology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27:327-336.
5. Sibbald WJ, Paterson NA, Holliday RL, Anderson RA, Lobb TR, Duff JH. Pulmonary hypertension in sepsis: Measurement by the pulmonary arterial diastolic-pulmonary wedge pressure gradient and the influence of passive and active factors. *Chest* 1978;73:583-591.
6. Squara P, Dhainaut JF, Artigas A, Carlet J. Hemodynamic profile in severe ards: Results of the european collaborative ards study. *Intensive Care Med* 1998;24:1018-1028.
7. Zapol WM, Snider MT. Pulmonary hypertension in severe acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1977;296:476-480.
8. Zapol WM, Kobayashi K, Snider MT, Greene R, Laver MB. Vascular obstruction causes pulmonary hypertension in severe acute respiratory failure. *Chest* 1977;71:306-307.
9. Van Heerden PV, Blythe D, Webb SA. Inhaled aerosolized prostacyclin and nitric oxide as selective pulmonary vasodilators in ards—a pilot study. *Anaesth Intensive Care* 1996;24:564-568.
10. Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, Straube RC, Criner GJ, Davis K, Jr., Kelly KM, Smith TC, Small RJ. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1603-1609.
11. Beiderlinden M, Kuehl H, Boes T, Peters J. Prevalence of pulmonary hypertension associated with severe acute respiratory distress syndrome: Predictive value of computed tomography. *Intensive Care Med* 2006;32:852-857.
12. Prewitt RM, McCarthy J, Wood LD. Treatment of acute low pressure pulmonary edema in dogs: Relative effects of hydrostatic and oncotic pressure, nitroprusside, and positive end-expiratory pressure. *J Clin Invest* 1981;67:409-418.
13. Hardaway RM, Williams CH, Marvasti M, Farias M, Tseng A, Pinon I, Yanez D, Martinez M, Navar J. Prevention of adult respiratory distress syndrome with plasminogen activator in pigs. *Crit Care Med* 1990;18:1413-1418.
14. Tomashefski JF, Jr., Davies P, Boggis C, Greene R, Zapol WM, Reid LM. The pulmonary vascular lesions of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Pathol* 1983;112:112-126.
15. Benzing A, Mols G, Brieschal T, Geiger K. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in nonventilated lung areas contributes to differences in hemodynamic and gas exchange responses to inhalation of nitric oxide. *Anesthesiology* 1997;86:1254-1261.
16. Druml W, Steltzer H, Waldhausl W, Lenz K, Hammerle A, Vierhapper H, Gasic S, Wagner OF. Endothelin-1 in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1169-1173.
17. Langleben D, DeMarchie M, Laporta D, Spanier AH, Schlesinger RD, Stewart DJ. Endothelin-1 in acute lung injury and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1646-1650.
18. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1655-1665.
19. Vieillard-Baron A, Page B, Augarde R, Prin S, Qanadli S, Beauchet A, Dubourg O, Jardin F. Acute cor pulmonale in massive pulmonary embolism: Incidence, echocardiographic pattern, clinical implications and recovery rate. *Intensive Care Med* 2001;27:1481-1486.
20. Jardin F, Dubourg O, Bourdarias JP. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest* 1997;111:209-217.
21. Bouferrache K, Vieillard-Baron A. Acute respiratory distress syndrome, mechanical ventilation, and right ventricular function. *Curr Opin Crit Care* 2011;17:30-35.
22. Jardin F, Farcot JC, Boissante L, Curien N, Margairaz A, Bourdarias JP. Influence of positive end-expiratory pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med* 1981;304:387-392.
23. Huemer G, Kolev N, Kurz A, Zimpfer M. Influence of positive end-expiratory pressure on right and left ventricular performance assessed by doppler two-dimensional echocardiography. *Chest* 1994;106:67-73.
24. Potkin RT, Hudson LD, Weaver LJ, Trobaugh G. Effect of positive end-expiratory pressure on right and left ventricular function in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:307-311.
25. Zwissler B, Schosser R, Schwickert C, Spengler P, Weiss M, Iber V, Messmer K. Perfusion of the interventricular septum during ventilation with positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 1991;19:1414-1424.
26. Douglas WW, Rehder K, Beynen FM, Sessler AD, Marsh HM. Improved oxygenation in patients with acute respiratory failure: The prone position. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:559-566.
27. Piehl MA, Brown RS. Use of extreme position changes in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 1976;4:13-14.
28. Jardin F, Gueret P, Dubourg O, Farcot JC, Margairaz A, Bourdarias JP. Two-dimensional echocardiographic evaluation of right ventricular size and contractility in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 1985;13:952-956.
29. Vieillard-Baron A, Charron C, Caille V, Belliard G, Page B, Jardin F. Prone positioning unloads the right ventricle in severe ards. *Chest* 2007;132:1440-1446.
30. Jardin F, Vieillard-Baron A. Is there a safe plateau pressure in ards? The right heart only knows. *Intensive Care Med* 2007;33:444-447.
31. Beloucif S, Payen D. A european survey of the use of inhaled nitric oxide in the icu. Working group on inhaled no in the icu of the european society of intensive care medicine. *Intensive Care Med* 1998;24:864-877.
32. Young JD, Brampton WJ, Knighton JD, Finfer SR. Inhaled nitric oxide in acute respiratory failure in adults. *Br J Anaesth* 1994;73:499-502.
33. Gerlach H, Pappert D, Lewandowski K, Rossaint R, Falke KJ. Long-term inhalation with evaluated low doses of nitric oxide for selective improvement of oxygenation in patients with adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1993;19:443-449.
34. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pierson U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993;328:399-405.
35. Sokol J, Jacobs SE, Bohn D. Inhaled nitric oxide for acute hypoxemic respiratory failure in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD002787.
36. Thammasitboon S. A critical appraisal of a systematic review: Sokol j, jacob se, bohn d: Inhaled nitric oxide for acute hypoxemic respiratory failure in children and adults. *Cochrane database syst rev* 2003 (1): Cd002787. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:340-343.
37. Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, Granton JT, Cook DJ, Meade MO. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334:779.
38. Price LC, Wort SJ, Finney SJ, Marino PS, Brett SJ. Pulmonary vascular and right ventricular dysfunction in adult critical care: Current and emerging options for management: A systematic literature review. *Crit Care* 2010;14:R169.
39. Vogel-Claussen J, Skrok J, Shehata ML, Singh S, Sibley CT, Boyce DM, Lechtzin N, Girgis RE, Mathai SC, Goldstein TA, Zheng J, Lima JA, Bluemke DA, Hassoun PM. Right and left ventricular

- myocardial perfusion reserves correlate with right ventricular function and pulmonary hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Radiology* 2011;258:119-127.
40. Simmons RS, Berdine GG, Seidenfeld JJ, Prihoda TJ, Harris GD, Smith JD, Gilbert TJ, Mota E, Johanson WG, Jr. Fluid balance and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:924-929.
41. Hyers TM. Ards: The therapeutic dilemma. *Chest* 1990;97:1025.
42. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, Connors AF, Jr., Hite RD, Harabin AL. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2564-2575.
43. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, Knox L, Pineo GF, Doig CJ, Laporta DP, Viner S, Passerini L, Devitt H, Kirby A, Jacka M. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med* 2003;348:5-14. 44. Richard C, Warszawski J, Anguel N, Deye N, Combes A, Barnoud D, Boulain T, Lefort Y, Fartoukh M, Baud F, Boyer A, Brochard L, Teboul JL. Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2713-2720.
45. Harvey S, Harrison DA, Singer M, Ashcroft J, Jones CM, Elbourne D, Brampton W, Williams D, Young D, Rowan K. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (pac-man): A randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:472-477.
46. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, Stevenson LW, Francis GS, Leier CV, Miller LW. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: The escape trial. *JAMA* 2005;294:1625-1633.
47. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Rubin LJ, Sitbon O, Tapson VF, Galie N. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S78-84.
48. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, LeGall JR, Morris A, Spragg R. Report of the american-european consensus conference on ards: Definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The consensus committee. *Intensive Care Med* 1994;20:225-232.
49. Walrath D, Schneider T, Pilch J, Grimminger F, Seeger W. Aerosolised prostacyclin in adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1993;342:961-962.
50. Zwissler B, Kemming G, Habler O, Kleen M, Merkel M, Haller M, Briegel J, Welte M, Peter K. Inhaled prostacyclin (pgi₂) versus inhaled nitric oxide in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1671-1677.
51. Domenighetti G, Stricker H, Waldispuehl B. Nebulized prostacyclin (pgi₂) in acute respiratory distress syndrome: Impact of primary (pulmonary injury) and secondary (extrapulmonary injury) disease on gas exchange response. *Crit Care Med* 2001;29:57-62.
52. Rocco PR, Momesso DP, Figueira RC, Ferreira HC, Cadete RA, Legora-Machado A, Koatz VL, Lima LM, Barreiro EJ, Zin WA. Therapeutic potential of a new phosphodiesterase inhibitor in acute lung injury. *Eur Respir J* 2003;22:20-27.
53. Giacomini M, Borotto E, Bosotti L, Denkwitz T, Reali-Forster C, Carlucci P, Centanni S, Mantero A, Iapichino G. Vardenafil and weaning from inhaled nitric oxide: Effect on pulmonary hypertension in ards. *Anaesth Intensive Care* 2007;35:91-93.
54. Ganiere V, Feihl F, Tagan D. Dramatic beneficial effects of sildenafil in recurrent massive pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 2006;32:452-454.
55. Klein A, Zils U, Bopp C, Gries A, Martin E, Gust R. Low-dose phosphodiesterase inhibition improves responsiveness to inhaled nitric oxide in isolated lungs from endotoxemic rats. *J Surg Res* 2007;138:224-230.
56. Boost KA, Hoegl S, Dolfen A, Czerwonka H, Scheiermann P, Zwissler B, Hofstetter C. Inhaled levosimendan reduces mortality and release of proinflammatory mediators in a rat model of experimental ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med* 2008;36:1873-1879.
57. Morelli A, Teboul JL, Maggiore SM, Vieillard-Baron A, Rocco M, Conti G, De Gaetano A, Picchini U, Orecchioni A, Carbone I, Tritapepe L, Pietropaoli P, Westphal M. Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: A pilot study. *Crit Care Med* 2006;34:2287-2293.
58. Lundin S, Mang H, Smithies M, Stenqvist O, Frostell C. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: Results of a european multicentre study. The european study group of inhaled nitric oxide. *Intensive Care Med* 1999;25:911-919.
59. Holcroft JW, Vassar MJ, Weber CJ. Prostaglandin e1 and survival in patients with the adult respiratory distress syndrome. A prospective trial. *Ann Surg* 1986;203:371-378.
60. Bone RC, Slotman G, Maunder R, Silverman H, Hyers TM, Kerstein MD, Ursprung JJ. Randomized double-blind, multicenter study of prostaglandin e1 in patients with the adult respiratory distress syndrome. Prostaglandin e1 study group. *Chest* 1989;96:114-119.
61. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, Straube RC, Hauser DL, Criner GJ, Davis K, Jr., Hyers TM, Papadakos P. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: Results of a randomized phase ii trial. Inhaled nitric oxide in ards study group. *Crit Care Med* 1998;26:15-23.