

Artigo original

Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo: Fatores Prognósticos.

Acute Respiratory Distress Syndrome: Prognostic Factors.

José R. Rocco^{1,2}.

RESUMO

O conhecimento dos fatores prognósticos de pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é importante para estabelecermos a gravidade da doença e para o planejamento de novas medidas terapêuticas.

A revisão dos estudos epidemiológicos publicados nos últimos dez anos através do PubMed/Medline, utilizando o critério diagnóstico da Conferência Americana e Europeia de Consenso em SDRA de 1994, revelou os seguintes fatores prognósticos em pacientes com SDRA: fatores gerais — idade avançada, escores prognósticos gerais elevados (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, Simplified Acute Physiology Score e Mortality Prediction Model*) e escores para disfunção orgânica múltipla elevados (*Multiple Organ Dysfunction Score, Logistic Organ Dysfunction Score e Sequential Organ Failure Assessment*); e fatores específicos — relação pressão parcial arterial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio baixa e presença dos elementos causais da SDRA, como pneumonia, sepse e choque. A SDRA secundária a trauma apresenta melhor prognóstico.

Pacientes com SDRA e os fatores de risco descritos acima apresentam elevadíssimo risco de óbito hospitalar.

Descritores: cuidados intensivos; respiração artificial; síndrome do desconforto respiratório do adulto/diagnóstico; lesão pulmonar aguda.

ABSTRACT

An understanding of the prognostic factors of acute respiratory distress syndrome (ARDS) is essential for determining its severity and for designing studies to evaluate potential therapies.

A review of epidemiologic studies published in the last ten years in PubMed/Medline, using the 1994 American-European Consensus Conference diagnostic criteria, indicated that the following are prognostic factors for ARDS: general factors—advanced age, elevated general prognostic scores (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, Simplified Acute Physiology Score, and Mortality Prediction Model*), and elevated multiple organ systems dysfunction scores (*Multiple Organ Dysfunction Score, Logistic Organ Dysfunction Score, and Sequential Organ Failure Assessment*); and specific factors—low arterial carbon dioxide tension/fraction of inspired oxygen ratio and ARDS predisposing disorders, such as pneumonia, sepsis, and shock. The prognosis is better for patients with ARDS occurring secondary to major trauma than for those with ARDS of other etiologies.

ARDS patients with the above risks factors constitute a population at high risk of in-hospital mortality.

Keywords: intensive care; respiration, artificial; respiratory distress syndrome, adult/diagnosis; acute lung injury.

1. Disciplina de Clínica Médica Propedêutica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

2. Serviço de Clínica Médica, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

INTRODUÇÃO

O conhecimento dos aspectos clínico-epidemiológicos básicos de uma doença é essencial para o manejo adequado de pacientes. Dentre esses aspectos, os fatores prognósticos são importantes para estimarmos a gravidade da doença e planejarmos estudos visando novas terapêuticas (1). Diversos estudos com fatores associados à letalidade da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) foram realizados em um único centro (estudos retrospectivos ou estudos de coorte) ou são estudos clínicos multicêntricos randomizados (2). Esses últimos são realizados em centros especializados e apresentam critérios de inclusão designados a aumentar a segurança, assim como maximizar o potencial dos efeitos do tratamento, selecionando um grupo de pacientes menos enfermo em comparação à população geral de pacientes com SDRA (3). Assim, esses estudos tendem a subestimar a letalidade observada no "mundo real" (4) e apresentam problemas em relação à generalização de seus resultados. Atualmente, deve-se esperar uma taxa de letalidade hospitalar na SDRA em torno de 40-45% em estudos observacionais e entre 35-40% em estudos clínicos randomizados (5). É importante observar se o estudo contabiliza pacientes com lesão pulmonar aguda (LPA), que, teoricamente, são pacientes menos graves, em conjunto com pacientes portadores de SDRA e, portanto, mais graves (6). A única diferença conceitual entre esses grupos de pacientes é a relação pressão parcial arterial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$): < 300 mmHg na LPA e < 200 mmHg na SDRA. Alguns pacientes com LPA, mas nem todos, evoluem para SDRA.

As variáveis prognósticas referidas pelos diversos estudos dependem das informações coletadas. Em geral, dentre os fatores prognósticos, destacam-se as informações demográficas, como sexo, idade e raça; sinais vitais; exames laboratoriais, como hemograma, análise bioquímica, gasometria e relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$; exames radiológicos, como radiologia convencional e tomografia computadorizada do tórax; escores prognósticos gerais, como *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE), *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS) e *Mortality Prediction Model*; escores prognósticos específicos, como *Lung Injury Score* (LIS); escores de disfunção orgânica múltipla, como *Multiple Organ Dysfunction Score* (MODS), *Logistic Organ Dysfunction Score* e *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA); e, por vezes, alguns tratamentos, como proteína C ativada, modalidades ventilatórias (volume corrente pequeno, pressão expiratória final positiva alta, ventilação de alta frequência), posição prona, etc. Entretanto, de preferência, manobras terapêuticas devem ser excluídas da análise estatística. A técnica estatística preferida pelos autores é a análise multivariada utilizando regressão logística binária. Assim, as variáveis selecionadas são acompanhadas por *odds ra-*

tio (OR, razão de chances). Por exemplo, quando uma variável apresenta $\text{OR} = 4$, significa que, se o paciente apresenta aquela variável, ele tem quatro vezes mais chances de vir a apresentar o desfecho avaliado (no caso, óbito). Por outro lado, se $\text{OR} < 1$, o fator estudado é um fator protetor, ou seja, há uma menor letalidade se essa variável estiver presente.

ESTUDOS CONSULTADOS

A seguir, descrevemos alguns estudos em pacientes adultos pesquisados no PubMed/Medline com os descritores "SDRA" e "prognóstico" (ARDS e prognosis em inglês) que utilizaram os critérios da Conferência Americana e Europeia de Consenso em SDRA de 1994 e que foram publicados nos últimos dez anos.

Page et al. (2) estudaram retrospectivamente 150 pacientes admitidos em um hospital parisiense entre 1993 e 2001. Observaram letalidade de 38%, e o único fator relacionado à letalidade foi a gravidade do choque circulatório, com $\text{OR} > 10$.

Estenssoro et al. (7) estudaram prospectivamente 217 pacientes com SDRA em quatro hospitais argentinos em 1999-2000. A letalidade observada foi de 58%, e as principais causas de óbito foram síndrome de disfunção orgânica múltipla, sepse e presença de choque séptico. A hipoxemia foi uma causa incomum. Os fatores independentemente associados com a letalidade foram número de disfunções orgânicas no terceiro dia, relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ no terceiro dia e escore de McCabe.

Cooke et al. (8) estudaram os 873 pacientes que participaram de um estudo sobre ventilação com pequeno volume corrente do ARDS *Clinical Network* publicado em 2000 (9). Os autores elaboraram e validaram um escore prognóstico simples: 1) hematócrito $< 26\%$ (1 ponto); 2) bilirrubina ≥ 2 mg/dl (1 ponto); 3) balanço hídrico positivo em $> 2,5$ L (1 ponto); 4) idade (1 ponto para idade de 40-64 anos, 2 pontos para idade ≥ 65 anos). A letalidade observada na coorte de validação foi de 12%, 16%, 28%, 47% e 67% com 0, 1, 2, 3 e 4 ou mais pontos, respectivamente. Apresentou um valor da área abaixo da curva *receiver operating characteristic* semelhante ao do escore APACHE III, ou seja, com um desempenho equivalente em termos de discriminação.

Jegal et al. (10) estudaram retrospectivamente 158 pacientes internados em um intervalo de 5 anos em um hospital na Coreia e avaliaram o escore *Gas Exchange, Organ failure, Cause, Associated disease* (GOCA), comparando-o com os escores APACHE II e SAPS II. A letalidade observada foi de 53,2%, e os escores gerais apresentaram uma melhor discriminação que o escore GOCA.

Sheu et al. (11) estudaram prospectivamente 586 pacientes em um hospital americano. A letalidade dos pacientes sépticos foi maior que a dos não sépticos (38,2% vs. 22,6%; $p = 0,016$). Na análise multivariada, idade, escore APACHE III, presença de cirro-

se hepática, presença de câncer metastático, valores elevados de bilirrubina sérica e glicose e tratamento com proteína C ativada foram associados à letalidade hospitalar em 60 dias.

Liao et al. (12) estudaram prospectivamente 174 pacientes admitidos em um hospital de Taiwan no período de 2004-2006. A letalidade global foi de 70%, sendo maior naqueles com início tardio (> 48 h de hospitalização) da SDRA do que naqueles com início precoce (83% vs. 60%; $p = 0,002$). Os fatores independentemente associados com a letalidade foram início tardio (OR = 3,06) e choque como evento inicial (OR = 8,2).

Sheridan et al. (13) estudaram prospectivamente 196 pacientes com SDRA admitidos em 14 hospitais irlandeses. A letalidade em centros de terapia intensiva (CTI) foi de 32,3%. Os fatores associados à letalidade foram relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ baixa e escore SOFA elevado.

Brun-Buisson et al. (14), em um estudo da ARDS *Clinical Network*, coletaram informações prospectivamente de 401 pacientes nos EUA com uma letalidade observada em CTI de 32,7% e uma letalidade hospitalar de 57,9%. Através da análise multivariada, foram identificados os seguintes fatores associados com a letalidade: 1) idade (OR = 1,2 para cada dez anos); 2) imunodepressão (OR = 2,88); 3) escore SAPS II (OR = 1,16 para cada 10% de expectativa de mortalidade); 4) *Logistic Organ Dysfunction Score* (OR = 1,25 por ponto); 5) pH < 7,3 (OR = 1,88); 6) presença de pneumotórax ou enfisema pulmonar intersticial (OR = 3,16).

Eachempati et al. (15) estudaram prospectivamente 210 pacientes idosos (> 65 anos) admitidos em um CTI cirúrgico nos EUA entre 1993 e 2003 e observaram letalidade de 51,9%. Através da regressão logística, os fatores associados à letalidade foram escore APACHE III (OR = 1,022 por cada ponto) e escore de disfunção orgânica múltipla não pulmonar (OR = 1,366 por cada ponto).

Li et al. (16) estudaram retrospectivamente 115 pacientes na China admitidos entre 1994 e 2003 no CTI de um hospital em Xangai. A letalidade observada foi de 55,7%, e a principal causa do óbito foi falência orgânica múltipla. Os preditores de óbito no início da SDRA foram: 1) idade avançada; 2) escore MODS ≥ 8 pontos; 3) escore LIS $\geq 2,76$ pontos.

Agarwal et al. (17) estudaram retrospectivamente 180 pacientes na Índia (140 com SDRA e 40 com LPA) admitidos entre 2001 e 2005. Os autores observaram letalidade hospitalar de 47,8%, e os fatores associados à letalidade no CTI foram: 1) sexo feminino (OR = 0,49); 2) escore SOFA (OR = 1,18 por ponto); e 3) Δ escore SOFA (OR = 1,24 por ponto). Nesse estudo, o sexo feminino foi um fator protetor.

Venet et al. (18) estudaram retrospectivamente 125 pacientes admitidos em CTI com SDRA e que sobreviveram por mais de 7 dias entre 1995 e 2002 na França. Os autores observaram letalidade de 21,6%, 32,0% e 44,0% aos 28 dias, 2 meses e 6 meses, respec-

tivamente. O escore SAPS II < 49 pontos, o escore de McCabe e o uso de posição prona introduzida nos primeiros 7 dias de tratamento foram independentemente correlacionados com a diminuição da letalidade.

Rocco Jr et al. (19) estudaram retrospectivamente 111 pacientes com SDRA de um CTI no período de 1990-1998 nos EUA. Os autores relataram letalidade de 52%, e os preditores de letalidade foram idade avançada, escore MODS ≥ 8 pontos e escore LIS $\geq 2,76$. É interessante notar que essas conclusões são as mesmas que as do estudo de Li et al. (16), descrito anteriormente.

Gong et al. (20) estudaram prospectivamente 221 pacientes admitidos no *Massachusetts General Hospital* em Boston entre 1999 e 2002. A letalidade foi de 46%. Os autores verificaram os seguintes fatores associados à letalidade hospitalar: 1) idade (OR = 1,96 a cada 10 anos); 2) escore APACHE III (OR = 1,78 a cada 25 pontos); 3) pacientes com trauma (OR = 0,075); 4) uso de corticosteroides antes do desenvolvimento de SDRA (OR = 4,65); 5) pH arterial < 7,22 (OR = 2,35); 6) transfusão de concentrado de hemácias (OR = 1,1 por cada unidade transfundida). Nesse estudo, os pacientes com SDRA secundária a trauma obtiveram um melhor prognóstico.

Ramos (21) avaliou retrospectivamente 211 pacientes criticamente enfermos admitidos no período de 1999-2004 no Rio de Janeiro. Observou letalidade de 73% no CTI e letalidade hospitalar de 80%. Os fatores relacionados à letalidade no CTI, selecionados por regressão logística, foram: 1) idade (OR = 1,043 por ano); 2) escore SAPS II (OR = 1,088 por ponto); 3) tipo de SDRA, classificada como 0 (indireta ou extrapulmonar), 1 (mista) ou 2 (direta ou pulmonar; OR = 36,888 para o tipo 2). Já os fatores relacionados à letalidade hospitalar foram: 1) escore SAPS II (OR = 1,100 por ponto); 2) PaCO_2 (OR = 1,042 por cada unidade de mmHg); 3) tipo de SDRA pela classificação citada acima (OR = 12,387 para o tipo 2). Esse estudo foi o primeiro a demonstrar o mau prognóstico dos pacientes com SDRA por lesão direta ou pulmonar em relação àqueles com SDRA extrapulmonar ou lesão indireta, assim como aqueles com SDRA mista.

As variáveis associadas com a letalidade podem ser divididas em fatores modificáveis por tratamento e fatores não modificáveis (por exemplo, idade como fator de risco para SDRA). Devido a certos fatores, como o viés de indicação, os estudos que tentam relacionar variáveis ligadas ao tratamento com a letalidade em estudos de coorte observacionais são problemáticos, sendo mais bem utilizados para avaliar a efetividade ou para gerar hipóteses (1). São fatores de risco independentes para o aumento da letalidade, identificados em estudos de coorte epidemiológicos multicêntricos: 1) idade avançada; 2) pior escore de gravidade fisiológica; 3) choque à admissão hospitalar; 4) menor tempo de internação em CTI após o início da SDRA; 5) maior

tempo de internação hospitalar antes do início da SDRA; 6) grande opacidade radiológica; 7) imunossupressão (14,22,23).

CONCLUSÕES

Diversos estudos apontam para a diminuição da letalidade da SDRA nos últimos anos (5,6,19,22,24,25). A principal causa de óbito é a disfunção orgânica múltipla. Os fatores gerais associados ao óbito presentes em muitos estudos são a idade (devido à diminuição da reserva fisiológica), algum escore prognóstico ge-

ral elevado e algum escore prognóstico para disfunção orgânica múltipla elevado. Os fatores particulares ou específicos são a gravidade da hipoxemia, quantificada pela relação PaO_2/FiO_2 , e a presença de alguns fatores etiológicos para SDRA, como pneumonia (lesão direta ou pulmonar), sepse e choque circulatório (lesões indiretas ou extrapulmonares). Pacientes com SDRA causada por trauma apresentam melhor prognóstico. Assim, se o paciente apresentar quaisquer das características citadas acima, esse é um paciente de altíssimo risco.

REFERÊNCIAS

1. Rubenfeld GD; Herridge MS. Epidemiology and outcomes of acute lung injury. *Chest* 2007; 131:554-562.
2. Page B, Vieillard-Baron A, Beauchet A, et al. Low stretch ventilation strategy in acute respiratory distress syndrome: Eight years of clinical experience in a single center. *Crit Care Med* 2003; 31:765-769.
3. Suchyta MR, Morris AH, Thompson BT, for the Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Attributes and outcomes of randomized vs excluded patients in ALI/ARDS clinical trials [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:A210.
4. Van Spall HG, Toren A, Kiss A, Fowler RA. Eligibility criteria of randomized controlled trials published in high-impact general medical journals: a systematic sampling review. *JAMA* 2007;297:1233-1240.
5. Phua J, Badia JR, Adhikari NKJ, et al. Has Mortality from Acute Respiratory Distress Syndrome Decreased over Time? A Systematic Review. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:220-227.
6. Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J, and The Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Incidence and Mortality of Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome in Three Australian States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:443-448.
7. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, et al. Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2002; 30:2450-2456.
8. Cooke CR, Shah CV, Gallop R, et al. A simple clinical predictive index for objective estimates of mortality in acute lung injury. *Crit Care Med*. 2009; 37:1913-1920.
9. 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; 342:1301-1308.
10. Jegal Y, Lee SI, Lee KH, et al. The clinical efficacy of GOCA scoring system in patients with acute respiratory distress syndrome. *J Korean Med Sci*. 2008; 23:383-389.
11. Sheu CC, Gong MN, Zhai R, et al. Clinical characteristics and outcomes of sepsis-related vs non-sepsis-related ARDS. *Chest*. 2010;138:559-567.
12. Liao KM, Chen CW, Hsiue TR, Lin WC. Timing of acute respiratory distress syndrome onset is related to patient outcome. *J Formos Med Assoc*. 2009; 108:694-703.
13. Sheridan M, Donnelly M, Bailie R, et al. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in Ireland: a prospective audit of epidemiology and management. *Crit Care*. 2008;12:R30.
14. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units: results from the ALIVE study. *Intensive Care Med* 2004; 30:51-61.
15. Eachempati SR, Hydo LJ, Shou J, Barie PS. Outcomes of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in elderly patients. *J Trauma*. 2007; 63:344-350.
16. Li JB, Zhang L, Zhu KM, Deng XM. Retrospective analysis on acute respiratory distress syndrome in ICU. *Chin J Traumatol*. 2007; 10:200-205.
17. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, et al. Etiology and outcomes of pulmonary and extrapulmonary acute lung injury/ARDS in a respiratory ICU in North India. *Chest*. 2006; 130:724-729.
18. Venet C, Guyomarc'h S, Pingat J, et al. Prognostic factors in acute respiratory distress syndrome: a retrospective multivariate analysis including prone positioning in management strategy. *Intensive Care Med*. 2003; 29:1435-1441.
19. Rocco Jr TR, Reinert SE, Cioffi W, et al. A 9-year, single-institution, retrospective review of death rate and prognostic factors in adult respiratory distress syndrome. *Ann Surg*. 2001; 233:414-422.
20. Gong MN, B. 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; 33:1191-1198.
21. Ramos FR. Epidemiologia da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo de Origem Pulmonar, Extrapulmonar e Mista. Dissertação de Mestrado da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2009.
22. Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland: the ARF Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1849-1861.
23. Luhr OR, Karlsson M, Thorsteinsson A, et al. The impact of respiratory variables on mortality in non-ARDS and ARDS patients requiring mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2000; 26:508-517.
24. Jardin F, Fellahi JL, Beauchet A, et al. Improved prognosis of acute respiratory distress syndrome 15 years on. *Intensive Care Med* 1999;25:936-941.
25. Erickson SE, Martin GS, Davis JL, et al. Recent trends in acute lung injury mortality: 1996-2005. *Crit Care Med* 2009; 37:1574-1579