

Sumário *Content*

Editorial *Editorial*

O novo Pulmão RJ.

Patricia Rieken Macedo Rocco, Denise Duprat Neves. _____ 1

Artigo original *Original Article*

Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo: Definição.

Acute Respiratory Distress Syndrome: Definition.

Carmen S. V. Barbas, Gustavo F. J. Matos. _____ 2

Diagnóstico da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo na Criança.

Diagnosis of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome.

Maria C. M. Barbosa, Arnaldo P. Barbosa, Patricia R. M. Rocco. _____ 7

Fatores de Risco na Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo.

Risk Factors for Acute Respiratory Distress Syndrome.

Bruno V. Pinheiro, Laura F. M. Lisboa, Marcelo A. Holanda. _____ 13

Diferenças entre as Formas Pulmonares e Extrapulmonares da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo.

Comparison Between Pulmonary and Extrapulmonary Forms of Acute Respiratory Distress Syndrome.

Cristiane S. N. B. Garcia, Paolo Pelosi. _____ 19

Entendendo a Estrutura Microscópica e Submicroscópica da Barreira Alvéolo-Capilar na Lesão Pulmonar Aguda.

Understanding the Microscopic and Submicroscopic Structure of the Alveolar-Capillary Membrane in Acute Lung Injury.

Vera L. Capelozzi. _____ 24

Avaliação da Mecânica Respiratória na Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo.

Evaluation of Respiratory Mechanics in Acute Respiratory Distress Syndrome.

Felipe Saddy. _____ 31

Volumetric Capnography in Acute Respiratory Distress Syndrome.

Capnografia Volumétrica na Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo.

Pablo V. Romero and Lluís Blanch. _____ 37

Como Determinar a Volemia em Pacientes com Lesão Pulmonar Aguda/Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo.

Determining Blood Volume in Patients with Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome.

Pedro L. Silva, Marcelo Gama de Abreu. _____ 42

A Importância de se Avaliar a Função dos Ventriculos 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 Filho, Murillo S. C. Assunção, Haggéas Fernandes. _____ 48

Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo: Fatores Prognósticos.

Acute Respiratory Distress Syndrome: Prognostic Factors.

José R. Rocco. _____ 55

Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo Secundária à Infecção por Influenza A H1N1.

Acute Respiratory Distress Syndrome Secondary to Influenza A H1N1 Infection.

Marcelo Kalichshtein, Gustavo F. Nobre. _____ 59

Cell Therapy in Acute Lung Injury.

Terapia Celular em Lesão Pulmonar Aguda.

Claudia C. dos Santos, Tatiana Maron-Gutierrez, Patricia R.M. Rocco. _____ 64

Instrução para autores *Instructions for the authors* _____

69

A **Pulmão RJ** tem por missão fazer prospecção, promover e divulgar trabalhos científicos e educativos para médicos, pesquisadores, professores, estudantes e demais partes interessadas, visando contribuir para a pesquisa e o desenvolvimento das melhores práticas médicas relacionadas ao tórax, com ênfase na pneumologia, no Brasil e no Mundo, por meio da distribuição trimestral de uma revista criativa e inovadora que reúne a opinião e a experiência dos mais competentes profissionais e entidades correlatas.

DIRETORIA DA SOPTERJ

Presidente :

Dr. Bernardo Henrique Ferraz Maranhão

Vice-presidente:

Dr. Luiz Paulo Pinheiro Loivos

Capital e Baixada Fluminense:

Dra. Mônica Flores Rick

Niterói e Região dos Lagos:

Dr. Carlos Leonardo Carvalho Pessoa

Região Serrana:

Dr. Paulo César de Oliveira

Região Norte:

Dr. Luiz Carlos Sell

Região Sul:

Dra. Lílian Pinto de Azevedo Oliveira

Secretário Geral:

Dra. Simone Miranda

Secretário Adjunto:

Dr. Luiz Roberto Fernandes Costa

Secretário de Assuntos Científicos:

Dr. Jorge Eduardo Pio

Secretário de Divulgação:

Dra. Denise Duprat Neves

Tesoureiro:

Dr. Flávio José Magalhães da Silveira

Conselho Fiscal:

Dr. Antonio Monteiro da Silva Chibante

Dr. Thiers Monteiro Marques Filho

Dr. Carlos Pereira Nunes

Presidente do Conselho Deliberativo:

Dr. José Manoel Jansen da Silva

Departamento de Cirurgia Torácica:

Dr. Geovanni Antônio Marsico

Departamento de Broncoscopia:

Dr. Eucir Rabello

Departamento de Pneumologia Pediátrica:

Dra. Ana Alice Ibiapina Parente

Departamento de Edição (Revista Pulmão RJ):

Dr. Bernardo Henrique Ferraz Maranhão*

Comissão de Asma brônquica:

Dr. Hisbello da Silva Campos

Comissão de Câncer de Pulmão:

Dr. Mauro Zukin

Comissão de Doença Intersticial Pulmonar:

Dr. Domenico Capone

Comissão de Doenças da Pleura:

Dr. Antonio Monteiro da Silva Chibante

Comissão Doenças Ocupacionais e Ambientais:

Dra. Patrícia Canto Ribeiro

Comissão de DPOC:

Dr. Alexandre Pinto Cardoso

Comissão de Educação Médica Continuada:

Dr. Mauro Musa Zamboni

Comissão de Fisiopatologia Pulmonar:

Dr. Roberto Bravo de Souza

Comissão de Defesa Profissional e Honorários Médicos:

Dr. Marcelo Magalhães Pegado

Comissão de Imagem:

Dr. Bernardo Tessarollo

Comissão de Infecção:

Dr. Miguel Abidon Aidé

Comissão de Patologias Respir. Relacionadas ao Sono:

Dr. Ricardo Luiz Menezes Duarte

Comissão de Residência Médica:

Dr. Cristóvão Clemente Rodrigues

Comissão de Tabagismo:

Dra. Alessandra Alves da Costa

Comissão de Terap. Int. e Vent. Mecânica:

Dr. Renato Prado Abelha

Comissão de Tuberculose:

Dr. Jorge Luiz da Rocha

Comissão de Hipertensão Pulmonar:

Dra. Silvana Elena Romano

SOPTERJ

Rua da Lapa, 120 - Grupos 301/302

Centro Rio de Janeiro 20021-180

Fax: (21) 3852-3677

E-mail: sopterj@rjnet.com.br

Site: www.sopterj.com.br

Comunicação científica:

Patrícia Rosas CRB/7 3978

e Rafael de Micco Junior CRB/8171/204

Diagramação e arte:

Mariana Castro Dias

mari.designer@gmail.com

Publicação oficial da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Rio de Janeiro. Todos os direitos reservados. Indexada no banco de dados do LILACS (BIREME). **Contato:** pulmaorj@gmail.com. **Circulação:** Trimestral. **Distribuição:** assinantes e, gratuitamente, aos sócios da SOPTERJ, às sociedades regionais de pneumologia, a bibliotecas de faculdades e hospitais universitários do Brasil. **Capa:** Figuras referente ao artigo **Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo: Definição.**

Órgão Financiador:



EXPEDIENTE

Editora Chefe

Profa. Dra. Patrícia Rieken Macedo Rocco
MD, PhD – Professora Titular UFRJ

Editores Adjuntos

Denise Duprat Neves - MD, PhD, Unirio
Bernardo Henrique Ferraz Maranhão - MD, MSc, Unirio
Cyro Teixeira da Silva Junior - MD, PhD, UFF
Jorge Luiz da Rocha - MD, HESM
Luis Paulo Loivos - MD, MS, UFRJ
Marcus Barreto Conde - MD, PhD, UFRJ
Pierre d'Almeida Telles Filho - MD, HERJ
Rafael de Castro Martins - MD, PUC/RIO

Conselho Editorial

Adalberto Sperb Rubin - MD, PhD
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

Alexandre Pinto Cardoso - MD, PhD
Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Antonio Monteiro da Silva Chibante - MD, PhD
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Antonio Ruffino Neto - MD, PhD
Universidade São Paulo e Faculdade de Medicina de Riberão Preto - SP

Antonio Segorbe Luis - MD
Presidente da Sociedade Portuguesa de Pneumologia - PT

Ashley Woodcock - MD
University of Manchester and South Manchester University Hospital - UK

Carlos Alberto de Barros Franco - MD
Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro - RJ

Clemax Sant'Anna - MD, PhD
Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro – RJ

Clóvis Botelho - MD, PhD
Universidade Federal do Mato Grosso - MT

Domenico Capone - MD, PhD
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Edson Marchiori - MD, PhD
Univ. Federal do Rio de Janeiro e Univ. Federal Fluminense - RJ

Eduardo Pamplona Betlhem - MD, PhD
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Elizabeth Giestal de Araujo - MD, PhD
Universidade Federal Fluminense - RJ

Emílio Pizzichini - MD, PhD
Universidade Federal de Santa Catarina e Global Initiative for Asthma - SC

Fernando Augusto Fiúza de Melo - MD, PhD
Instituto Clemente Ferreira e Secret.de Saúde do Estado de São Paulo - SP

Giovanni Antonio Marsico - MD, PhD
Hospital Geral do Andaraí (MS) e Instituto de Doenças do Tórax (UFRJ)

Helio Ribeiro de Siqueira - MD, MS
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Hermano Albuquerque de Castro - MD, PhD
Escola Nacional de Saúde Pública da FIOCRUZ - RJ

Hisbello da Silva Campos - MD, PhD
Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

Hugo Goulart de Oliveira - MD, PhD
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

José Dirceu Ribeiro - MD, PhD
Universidade Estadual de Campinas - SP

José Manoel Jansen - MD, PhD
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

José Roberto Jardim - MD, PhD
Universidade Federal de São Paulo - SP

José Roberto Lapa e Silva - MD, PhD
Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Julio Abreu Oliveira - MD, PhD
Universidade Federal de Juiz de Fora - MG

Leila John Marques Steidle - MD, PhD
Universidade Federal de Santa Catarina - SC

Lúcia Helena Messias Sales - MD, PhD
Universidade Federal do Pará - PA

Marcelo Chalhoub Coelho Lima - MD, PhD
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - BA

Margareth Pretti Dalcolmo - MD, PhD
Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

Martyn Partridge - MD, FRCP
Imperial College London and NHLI Division - UK

Mauro Musa Zamboni - MD, MS
Instituto Nacional do Câncer - RJ

Miguel Abidon Aidé - MD, PhD
Universidade Federal Fluminense - RJ

Miguel Aiub Hijjar - MD
Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

Nelson Rosário Filho - MD, PhD
Universidade Federal do Paraná - PR

Paulo Augusto Camargos - MD, PhD
Universidade Federal de Minas Gerais - MG

Peter John Barnes - MD, PhD
National Heart and Lung Institute and at Imperial College - UK

Renato Sotto-Maior - MD
Hospital de Santa Maria - PT

Robert J. Meyer, MD, FACP, FCCP
United States Food and Drug Administration - USA

Ricardo Marques Dias - MD, PhD
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Rodolfo Acatuassú Nunes - MD, PhD
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Rogério Rufino - MD, PhD
Univ. do Estado do Rio de Janeiro e National Heart and Lung Institute - UK

Rui Haddad - MD, PhD
Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Saulo Maia Davila Melo - MD
Universidade Federal de Sergipe - SE

Sergio Menna Barreto - MD, PhD
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

Sidney Stuart Braman, MD
Brown Medical School, Rhode Island Hospital, US

Stephen Townley Holgate - MD, FRCPPath
Southampton General Hospital - UK

Suzanne Hurd - PhD
Global Initiative for Asthma (GINA) and for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) - USA

Thais Mauad - MD, PhD
Universidade de São Paulo - SP

Vera Luiza Capellozzi - MD, PhD
Universidade de São Paulo - SP

Editorial

O novo Pulmão RJ

Patricia Rieken Macedo Rocco e Denise Duprat Neves.

O Pulmão RJ é um periódico que vem sendo publicado com o apoio da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro desde 1991, cuja principal função é a divulgação do conhecimento na área de doenças respiratórias e correlatas. Inicialmente, a revista O Pulmão RJ publicava editoriais, artigos originais de cunho clínico e experimental, artigos de revisão, e casos clínicos. Entretanto, em função das freqüentes solicitações feitas pela comunidade científica e da inexistência de uma revista brasileira que possibilitasse a divulgação de revisões atualizadas e discutidas, o conselho editorial optou em modificar o escopo da revista. Logo, cada número versará acerca de um tema de destaque, sendo que todos os artigos serão feitos por meio de convite aos principais especialistas da área no Brasil e no exterior.

Nossa meta é poder apresentar ao Pneumologista de forma objetiva e concisa, revisões acerca de um determinado tema específico, enfatizando os artigos mais importantes e as eventuais controvérsias existentes na atualidade. Não tencionamos realizar monografias sobre tema, porém artigos originais cujo principal foco seja a discussão de temas atuais. Essa forma facilitará a leitura dos profissionais de saúde, atualizando-os e dando acesso ao sumário dos recentes avanços na área.

Todos os manuscritos serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os artigos serão escritos em português ou inglês, bem como disponibilizados eletronicamente em www.sopterj.com.br. Tudo isso, sem afastar-se nosso objetivo precípuo: discutir e difundir conhecimento na área de respiração e manter atualizados os profissionais da área. O Pulmão RJ será uma fonte que possibilitará o conhecimento do novo e certamente discussão e formulação de projetos, desenvolvimento científico, engajando-se, assim, no esforço mundial para encontrar meios mais capazes de reduzir a carga do prejuízo humano, social e econômico determinado pelas doenças respiratórias.

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.

Endereço para correspondência: Carmen Sílvia Valente Barbas. Avenida Albert Einstein, 627- 5º andar, UTI adultos. CEP: 05651-901, São Paulo, SP, Brasil.
Tel. +55 11 3826-1422. E-mail: carmen.barbas@gmail.com.

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.

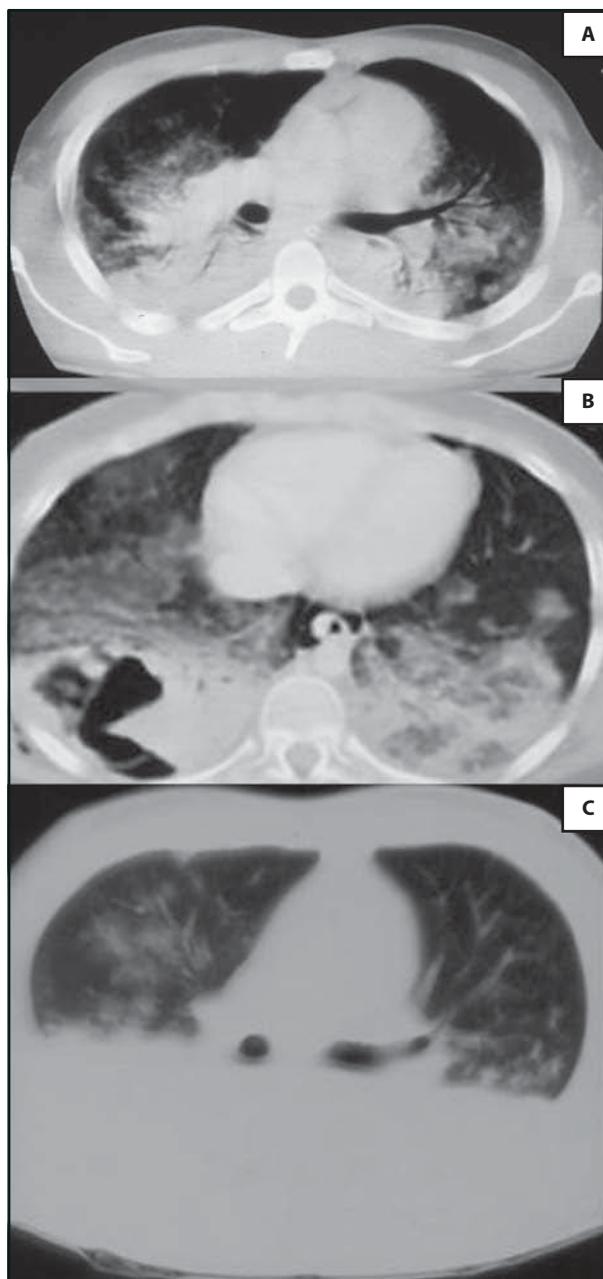


Figura 1 - Diferentes tomografias de tórax representativas de SDRA. Em A, embolia gordurosa; em B, contusão pulmonar; e em C, embolização séptica por *Staphylococcus aureus*.

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, eicosanoides 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 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).

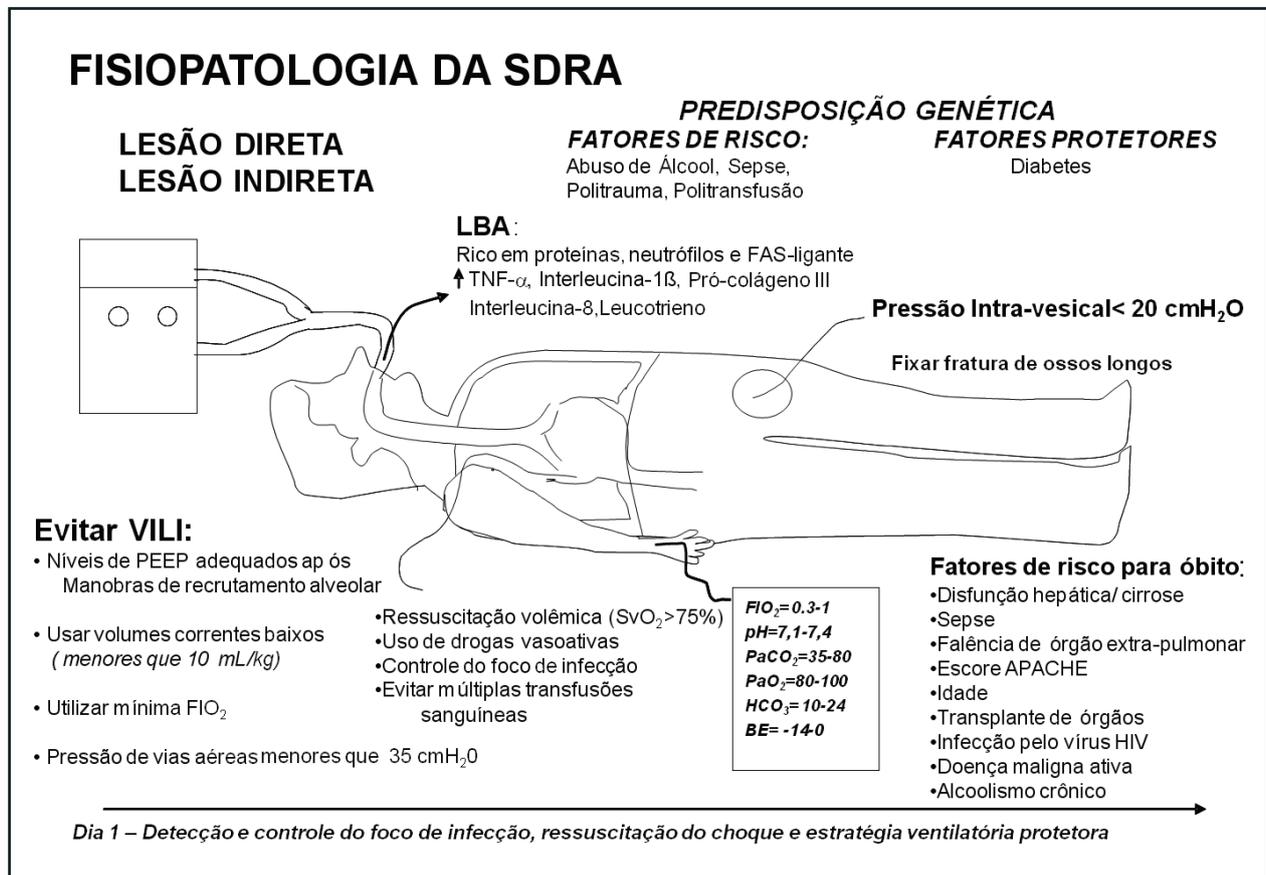


Figura 2 - Fatores envolvidos no diagnóstico e prognóstico da LPA/SDRA. LBA = lavado broncoalveolar; TNF- α = fator de necrose tumoral alfa; LT = leucotrieno; VILI = lesão induzida pelo ventilador; PEEP = pressão positiva expiratória final; SvO₂, saturação venosa mista de oxigênio; PaCO₂ = pressão parcial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

REFERÊNCIAS:

1. 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.
2. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E. et al. Incidence and Outcomes of Acute Lung Injury. *N Engl J Med* 2005; 353:1685-93.
3. 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.
4. 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.
5. 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

Artigo original

Diagnóstico da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo na Criança.

Diagnosis of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome.

Maria C. M. Barbosa¹, Arnaldo P. Barbosa², Patricia R. M. Rocco³.

RESUMO

Este estudo faz uma revisão crítica da definição da Conferência Americana e Europeia de Consenso em lesão pulmonar aguda (LPA) e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), procurando responder as seguintes questões: 1) é superior a outras definições existentes?; 2) identifica um grupo de pacientes com os mesmos mecanismos fisiopatológicos?; 3) tem valor prognóstico?; 4) identifica um grupo de pacientes que pode se beneficiar das mesmas estratégias terapêuticas?; e 5) pode ser extrapolada adequadamente para a faixa etária pediátrica? Os autores buscam também soluções para contornar as limitações da definição de hipoxemia na faixa etária pediátrica e apresentam que a maneira mais simples e homogênea de se diagnosticar hipoxemia precocemente na criança é a medida não invasiva da SpO₂ em ar ambiente. Por fim, são apresentadas duas propostas de definição da LPA/SDRA na criança: uma mais abrangente, para diagnóstico precoce e aplicação em estudos de triagem sobre abordagem preventiva, e outra mais restrita, para utilização em crianças submetidas à ventilação mecânica, em estudos explanatórios de eficácia terapêutica.

Descritores: lesão pulmonar aguda; síndrome do desconforto respiratório agudo; oxigenação, ventilação mecânica.

ABSTRACT

This study critically evaluates the American-European Consensus Conference definition of acute lung injury (ALI)/acute respiratory distress syndrome (ARDS) and attempts to answer the following questions: 1) Is it better than other definitions?; 2) Does it identify a group of patients with the same pathophysiological mechanisms?; 3) Does it have prognostic value?; 4) Does it distinguish a group of patients that will benefit from the same therapeutic strategies?; and 5) Can it be effectively extrapolated to children? Alternatives to the invasive procedures employed in order to identify hypoxemia are also discussed. The authors presented a simple way to diagnose early hypoxemia in children based on SpO₂. Finally, two definitions of pediatric ALI/ARDS are proposed: a broader and more sensitive definition, to be used in screening for early ALI and in pragmatic trials; and a more restrictive and specific definition, to be used in mechanically ventilated children evaluated in explanatory trials for therapeutic intervention purposes.

Keywords: acute lung injury; acute respiratory distress syndrome; oxygenation; mechanical ventilation.

1. Departamento Materno-Infantil do Hospital Universitário Antônio Pedro, Universidade Federal Fluminense, UFF, Niterói (RJ), Brasil.

2. Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

3. Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Patricia R. M. Rocco. Laboratório de Investigação Pulmonar. Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Centro de Ciências da Saúde, Avenida Carlos Chagas Filho, s/n, Bloco G-014 - Cidade Universitária - Ilha do Fundão. CEP: 21941-902 Rio de Janeiro (RJ), Brasil. Tel: +55 (21) 2562-6530/Fax: +55 (21) 2280-8193. E-mail: prmrocco@biof.ufrj.br.

INTRODUÇÃO

Casos de lesão pulmonar aguda (LPA) e de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) em crianças têm sido relatados desde a descrição da síndrome por Ashbaugh *et al.*, em 1967 (1). Entretanto, as características epidemiológicas da LPA/SDRA na criança ainda permanecem mal compreendidas. Grande parte dessa incompreensão se deve a dificuldades na realização de estudos devido à baixa prevalência e mortalidade de casos de LPA/SDRA em pediatria (2), mas também devido à falta de validação e consistência de critérios diagnósticos adequados às diversas faixas etárias pediátricas (3). Os estudos pediátricos têm extrapolado a definição de LPA/SDRA estabelecida para adultos na Conferência Americana e Europeia de Consenso em SDRA (CCAE) em 1994 (4). Uma definição de LPA/SDRA adequada à faixa etária pediátrica e ao desenho de estudos constitui uma lacuna do conhecimento e é um desafio urgente.

EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

Incidências de LPA de 3,0-9,5 casos/100.000 pessoas-ano e de SDRA de 2,6-12,8 casos/100.000 pessoas-ano, assim como mortalidades hospitalares variando de 8% a 61%, foram relatadas em diferentes serviços e localidades (5-8). Entre crianças submetidas à ventilação mecânica por mais de 12 h, 2-10% apresentam LPA ou SDRA, e 80% das crianças com LPA apresentam SDRA na admissão ou ao longo da internação. A mediana de duração da ventilação mecânica é maior nos pacientes com SDRA — 11 dias — do que nos pacientes com outros diagnósticos — 6-7 dias (2).

Sepse, pneumonia e aspiração são os principais diagnósticos relacionados à LPA/SDRA na criança (2,5-9), contribuindo com até 50% dos distúrbios clínicos associados à LPA. A bronquiolite também representa um fator de risco importante na criança, mas a mortalidade é significativamente mais baixa (2). Não está claro se as crianças com bronquiolite que atendem aos critérios de SDRA apresentam os mesmos mecanismos fisiopatológicos da SDRA associada a outros diagnósticos.

Alguns fatores de risco estão claramente associados à mortalidade por LPA/SDRA na criança: a) desenvolvimento de uma ou mais disfunções orgânicas (9); b) disfunção orgânica crônica pré-existente (OR = 3,07; IC95%: 1,37-6,89) (7); c) imunodeficiência (OR = 6,31; IC95%: 2,32-17,13; com mortalidade até 70%) (7); e d) transplante de medula óssea (mortalidade de 100%) (10). O maior estudo sobre a epidemiologia de LPA/SDRA em crianças identificou três preditores independentes para o aumento do risco de morte e de duração da ventilação mecânica (9): 1) o grau de hipoxemia inicial medido pela relação pressão parcial arterial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio (PaO_2/FiO_2); 2) a presença de disfunções orgânicas não pulmonares e não neurológicas (disfunções hepáticas, renais, hema-

tológicas e gastrointestinais); e 3) a presença de disfunção neurológica. A mortalidade foi duas vezes maior nos pacientes com SDRA em comparação com os pacientes com LPA (26% vs. 13%; $p < 0,001$). Pacientes que não estavam em ventilação mecânica no momento do diagnóstico de LPA ou de SDRA apresentaram mortalidades significativamente menores que os pacientes em ventilação mecânica na fase inicial da síndrome (29% vs. 18% na SDRA e 18% vs. 3% na LPA; $p = 0,03$). A possibilidade de diagnóstico precoce antes da intubação traqueal constitui uma oportunidade valiosa para a introdução de novas estratégias preventivas para diminuir a morbidade e a mortalidade.

DIAGNÓSTICO DE LPA/SDRA

Em 1994, a CCAE definiu a LPA como uma síndrome inflamatória que cursa com o aumento da permeabilidade e uma constelação de anormalidades clínicas, radiológicas e fisiológicas, caracterizadas pelos seguintes critérios: 1) início agudo; 2) hipoxemia ($PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg para SDRA e ≤ 300 mmHg para LPA); 3) infiltrados difusos bilaterais na radiografia de tórax; e 4) pressão capilar pulmonar ≤ 18 mmHg ou ausência de evidência de hipertensão atrial esquerda (4). Embora seja a definição mais aceita e considerada padrão para a pesquisa clínica até o momento, muitas controvérsias existem a respeito da confiabilidade e da validade de seus vários critérios e do instrumento como um todo (11).

Questões importantes sobre essa definição ainda não têm respostas satisfatórias:

1) Ela é superior a outras definições existentes?

A comparação de três definições de LPA/SDRA mostrou especificidade significativamente maior para o escore de lesão pulmonar de Murray *et al.* (12) e para a definição pela técnica Delphi (13), comparadas com a definição da CCAE; entretanto, a sensibilidade não foi significativamente diferente (14).

2) Ela identifica um grupo de pacientes com os mesmos mecanismos fisiopatológicos?

A comparação do diagnóstico clínico de SDRA com o achado histopatológico de lesão alveolar difusa, considerada o padrão ouro para a SDRA, mostrou sensibilidade boa (75%), mas especificidade baixa (50%) para a definição do CCAE (15). Somente metade dos pacientes com diagnóstico clínico da SDRA apresentou lesão alveolar difusa no exame histopatológico (16). Por outro lado, somente 47,6% dos pacientes com lesão alveolar difusa tinham diagnóstico de SDRA mencionado no prontuário (14). Esses achados sugerem um grau significativo de super e subdiagnóstico de LPA/SDRA.

3) Ela tem valor prognóstico?

Utilizando-se a definição do CCAE, pacientes com diagnóstico de SDRA têm mortalidade mais elevada do que pacientes sem SDRA (17). Apesar da noção de progressão de gravidade na evolução de LPA para

SDRA, a comparação entre o prognóstico da LPA e o da SDRA é mais controverso. Estudos em adultos mostram que a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inicial não tem valor preditivo de mortalidade (18). Outros estudos mostram pior prognóstico de SDRA em relação à LPA (19). Em crianças, o grau de hipoxemia na admissão mostrou uma associação com a mortalidade. Uma relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ mínima = 53 mmHg previu um risco de mortalidade de 70,5% com especificidade de 92%, enquanto uma $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ mínima = 100 mmHg previu um risco de mortalidade de 55% com especificidade de 64% (7).

4) Ela identifica um grupo de pacientes que pode se beneficiar das mesmas estratégias terapêuticas?

A SDRA é uma entidade heterogênea e, para fins de pesquisa, é necessário definir o tipo de estudo que se pretende realizar. Uma definição mais estrita e específica se presta a estudos explanatórios de eficácia terapêutica e deveria levar em consideração fatores que afetam o prognóstico, incorporando-os a um sistema de estratificação, como o COGA (*Gas exchange, Organ failure, Cause, Associated disease*) proposto na segunda parte da definição da CCAE em 1998 (20). Aspectos adicionais a serem incorporados no futuro próximo para restringir grupos selecionados de pacientes incluem genes associados à SDRA, biomarcadores de ativação endotelial, marcadores de lesão epitelial, índices de permeabilidade vascular pulmonar e marcadores de síntese do colágeno (11). Uma definição mais ampla e sensível facilita a obtenção de maiores amostras para estudos pragmáticos de avaliação de efetividade de determinada abordagem terapêutica. A definição da CCAE não tem se mostrado suficientemente específica para estudos explanatórios e nem suficientemente sensível para estudos pragmáticos.

5) Ela pode ser extrapolada adequadamente para a faixa etária pediátrica?

Apesar de amplamente extrapolada para pesquisas pediátricas, a definição da CCAE não foi validada para essa população, e as evidências mostram que LPA/SDRA na criança diferem daquela no adulto em vários aspectos (8,9,21).

Existem muitas críticas em relação aos quatro critérios utilizados na definição do CCAE, porque alguns aspectos importantes não são levados em consideração (11): 1) a falta de clareza na caracterização de início agudo; 2) a influência da pressão expiratória final positiva (*positive end-expiratory pressure-PEEP*) e da FiO_2 na relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$; 3) a dificuldade de determinar a FiO_2 em pacientes não ventilados; 4) o impacto pressão média nas vias aéreas (*mean airway pressure- MAP*) ou da técnica radiológica no aspecto da imagem radiográfica do tórax; 5) a baixa concordância interobservador na interpretação de imagens por radiologistas e

intensivistas; e 6) as dificuldades de excluir a origem cardiogênica do edema pulmonar.

A padronização da PEEP (10 mmHg), da FiO_2 (0,5) e do tempo de utilização desses parâmetros, ou a utilização do índice de oxigenação, que incorpora a MAP ($[\text{PaO}_2/\text{FiO}_2] \times \text{MAP} \times 100$), são condições preconizadas por alguns autores para melhorar a validade e a confiabilidade desse critério (22). Entretanto, essas soluções não resolvem a principal limitação do uso da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ em crianças, que é a necessidade de amostras de sangue arterial. A punção arterial em crianças pequenas provoca dor e choro intenso, com queda imediata da saturação periférica de oxigênio (SpO_2), produzindo um resultado de PaO_2 falsamente baixo na gasometria (23). O uso rotineiro da oximetria de pulso e da capnografia reduziu bastante a necessidade de gasometria arterial e de inserção de cateter arterial, nem sempre bem sucedida em crianças menores e sujeita a elevados riscos. A necessidade de coleta através de cateter arterial inviabiliza o diagnóstico precoce de LPA/SDRA no âmbito de emergência ou de enfermaria e dificulta a monitoração da síndrome em unidades de terapia intensiva pediátricas. Khemani *et al.* relataram uma proporção de pelo menos 15% de crianças com insuficiência respiratória sem o uso de cateter arterial (24). É provável que muitos adultos e crianças que se enquadram nos critérios de LPA/SDRA deixem de ser arrolados em pesquisas clínicas por falta de mensuração de PaO_2 .

EM BUSCA DE SOLUÇÕES PARA A DEFINIÇÃO DE LPA/SDRA EM CRIANÇAS

Em busca de uma medida não invasiva para caracterizar a hipoxemia, três estudos mostraram boas correlações entre as relações $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ e $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ em uma faixa clinicamente relevante de hipoxemia (25-27). Pontos de corte ligeiramente diferentes foram encontrados (Tabela 1). O índice de saturação de oxigênio é outra fórmula baseada na utilização da SpO_2 (Tabela 2), sugerida por Thomas *et al.* (25).

Tabela 1 - Correlação entre $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ e $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ na SDRA e na LPA.

Autores	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2^a$	$\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$	Sensibilidade	Especificidade	ASC
		(IC95%)	(IC95%)	(IC95%)	
Rice et al. (26) (em adultos)	LPA	315	91%	56%	0,920
	SDRA	235	85%	85%	0,929
Khemani et al. (27) (em crianças)	LPA	263	86%	47%	0,848
	SDRA	201 (198-204)	68%	84%	0,898
Thomas et al. (25) (em crianças)	LPA	253 (245,3-261,0)	93% (87%-96%)	43% (17%-73%)	0,87
	SDRA	212 (245,3-261,0)	76% (68%-83%)	83% (69%-92%)	0,88

ASC = área sob a curva

aLPA definida como $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg; SDRA definida como

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg

Tabela 2 - Valores calculados de índice de oxigenação e índice de saturação de oxigênio para LPA e SDRA.^a

Tipos	Índice	Valor	Sensibilidade	Especificidade
LPA	IO	5,3 (5,0-5,6)	92% (88-94%)	86% (50-97%)
SDRA	(IC95%)	8,1 (7,7-8,6)	79% (71-85%)	92% (81-97%)
LPA	ISO	6,5 (6,0-7,1)	70% (61-78%)	86% (50-97%)
SDRA	(IC95%)	7,8 (7,2-8,4)	64% (53-74%)	82% (66-91%)

IO = índice de oxigenação = $(PaO_2/FiO_2) \times MAP \times 100$; ISO = índice de saturação de oxigênio = $(SpO_2/FiO_2) \times MAP \times 100$

aLPA definida como $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg; SDRA definida como $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg

Algumas limitações desses estudos incluem o uso de análise post hoc (25) e o lapso de tempo entre a mensuração da PaO_2 e da SpO_2 (25,27), possibilitando o comprometimento da precisão das mensurações. Além disso, a influência de outras variáveis, como pH, temperatura, pressão parcial arterial de gás carbônico ($PaCO_2$), concentração de 2,3-difosfoglicerato, tipo/concentração de hemoglobina, PEEP e MAP não foram consideradas (25-27). Apesar das limitações e de pequenas diferenças nos valores gerados pelos três estudos, comprovou-se uma forte associação entre a PaO_2/FiO_2 e a SpO_2/FiO_2 . Esse conhecimento representa uma importante contribuição para o estabelecimento de uma definição de consenso para o diagnóstico da LPA, baseada em um método não invasivo, com inúmeras vantagens: 1) identificação precoce em adultos e crianças com LPA em uma fase na qual seja possível monitorar e prevenir a sua evolução para SDRA; 2) monitoração não invasiva da evolução da LPA; 3) possibilidade do uso da relação SpO_2/FiO_2 em substituição à relação PaO_2/FiO_2 em vários escores de mortalidade, evitando a omissão desse dado por falta de gasometria arterial e garantindo maior consistência e precisão na avaliação de risco; 4) redução de coletas de sangue e de necessidade de transfusões, procedimento considerado como fator de risco para várias morbidades, inclusive para o desenvolvimento de LPA (28); 5) redução dos custos associados a procedimentos invasivos, dosagens gasométricas e transfusões de derivados sanguíneos; e 6) diminuição de procedimentos invasivos com consequente redução da morbidade infecciosa, além de humanização da assistência, fundamental para todos os pacientes e, especialmente, para crianças.

Nos moldes da abordagem precoce da sepse, Levitt *et al.* (29) procuraram identificar fatores preditivos da progressão da LPA para a SDRA e concluíram que um diagnóstico precoce de LPA, caracterizado pela presença de hipotransparências bilaterais na radiografia de tórax, na ausência de hipertensão atrial esquerda, e necessidade de oxigenoterapia > 2 L/min na admissão apresentou uma sensibilidade de 73% e uma especificidade de 79%. Essa definição poderia identificar uma coorte de pacientes com indicação para avaliação preditiva através de biomarcadores plasmáticos. A definição de hipoxemia através do fluxo de oxigênio

ou da FiO_2 requeridas é de difícil padronização em pediatria. Os métodos de administração de oxigênio em crianças não ventiladas são bastante variados e dependem da faixa etária. Cada método requer intensidades de fluxo de oxigênio diferentes e oferecem FiO_2 máximas estimadas diferentes e variáveis (Tabela 3).

Tabela 3 - Tipos de interface utilizados para oxigenoterapia e FiO_2 obtida, de acordo com o fluxo e as condições respiratórias do paciente.

Tipos de Interface	Fluxo (L/min)	FiO_2	Comentários
Cateter nasofaríngeo	0,25-1,00	0,24-0,30	Devem-se evitar fluxos mais elevados, sob pena de ocorrer distensão gástrica
Cateter nasal	1-5	0,24-0,45	A FiO_2 vai depender do fluxo, da frequência respiratória e da amplitude do drive inspiratório
Máscara simples	6-10	0,35-0,60	Pode haver retenção de CO_2 se o fluxo for baixo; por isso, o mínimo utilizado deve ser 6 L/min
Máscara de Venturi®	variável	0,24-0,50	Verificar o tipo de conector intermediário. Cada peça de uma cor fornece uma FiO_2 , pois a abertura lateral varia em tamanho
Máscara com reinalação parcial	6-15	até 0,60	O fluxo deve ser suficiente para manter o reservatório da bolsa parcialmente insuflado durante a inspiração.
Máscara não reinalante	6-15	0,9-1,0	

Finalmente, a maneira mais simples e homogênea de se diagnosticar hipoxemia precocemente na criança é a medida não invasiva da SpO_2 em ar ambiente. A saturação de oxigênio pode ser um parâmetro melhor que a relação PaO_2/FiO_2 para avaliar o *shunt* intrapulmonar (30). Considerando-se que a PaO_2 necessária para produzir uma relação $PaO_2/FiO_2 = 200$ ou 300 mmHg seria 42 ou 63 mmHg, respectivamente, e que a SpO_2 correspondente a esses valores de PaO_2 seria, respectivamente, 76% e 92% (em condições padrão da curva de dissociação de hemoglobina (pH = 7,4, $PaCO_2 = 40$ mmHg e temperatura = 37°C), esses valores de SpO_2 poderiam ser utilizados como pontos de corte para caracterizar a hipoxemia no diagnóstico de SDRA e LPA.

PROPOSTA PARA A DEFINIÇÃO DE LPA/SDRA EM CRIANÇAS

Baseando-se nos dados e comentários expostos, são apresentadas duas propostas de critérios diagnósticos para a faixa etária pediátrica: a primeira, para um diagnóstico de triagem de LPA precoce, mais abrangente e sensível, cuja aplicação se prestaria a estudos pragmáticos no âmbito da emergência e da enfermaria, com o objetivo de captar a LPA em fases iniciais e avaliar abordagens de prevenção do agravamento do quadro e da evolução para SDRA (Quadro 1); a segun-

da, para um diagnóstico mais preciso e restrito de LPA e SDRA em crianças submetidas a suporte respiratório invasivo ou não invasivo, adequado a estudos explanatórios, com a finalidade de avaliar a eficácia terapêutica de intervenções (Quadro 2).

Em nossa opinião, a bronquiolite e a asma brônquica, que são as causas mais frequentes de hipoxemia na emergência pediátrica, devem ser excluídas dos fatores de risco para a LPA precoce, pelas diferentes fisiopatologias, pelo menos em suas fases iniciais.

CONCLUSÕES

Para o entendimento do real impacto de LPA/SDRA em pediatria, é fundamental a idealização de uma definição adaptada para as especificidades da síndrome na criança. Tem sido enfatizada a necessidade do reconhecimento precoce da LPA nas suas apresentações iniciais, no sentido de permitir abordagens preventivas com impactos na diminuição da morbidade e da mortalidade. Essa definição, portanto, deve conter critérios suficientemente sensíveis para abranger todo o espectro da LPA. Por outro lado, a avaliação da eficácia de diferentes abordagens terapêuticas em estudos explanatórios requer critérios de alta especificidade para garantir uma homogeneidade adequada a esses estudos. Os autores sugerem duas propostas de definição para a LPA/SDRA: uma abrangente para o diagnóstico de LPA precoce e outra restritiva para o diagnóstico de LPA/SDRA em crianças em ventilação mecânica.

REFERÊNCIAS:

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2:319-323
2. Randolph AG, Meert KL, O'Neil ME, Hanson JH, Luckett PM, Arnold JH et al. The feasibility of conducting clinical trials in infants and children with acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1334-1340
3. Flori HR. Toward a more accurate definition of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in pediatric patients - Editorial. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7(4): 393-394
4. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L et al. 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
5. Dahlem P, van Aalderen WM, Hamaker ME, Dijkgraaf MG, Bos AP. Incidence and short-term outcome of acute lung injury in mechanically ventilated children. *Eur Respir J* 2003; 22:980-985
6. Farias JA, Frutos F, Esteban A, Flores JC, Retta A, Baltodano A et al. What is the daily practice of mechanical ventilation in pediatric intensive care units? A multicenter study. *Intensive Care Med* 2004; 30: 918-925
7. Erickson S, Schibler A, Numa A, Nuthall G, Yung M, Pascoe E et al. Acute lung injury in pediatric intensive care in Australia and New Zealand: a prospective, multicenter, observational study. *Pediatr Crit Care Med*

Quadro 1 - Proposta de critérios diagnósticos para LPA precoce.

Início agudo	Sinais clínicos de desconforto respiratório nos primeiros 7 dias de presença de fator de risco (por exemplo, pneumonia, sepse, aspiração, trauma e exacerbação de doença pulmonar crônica)
Hipoxemia	SpO ₂ ≤ 90% para LPA e SpO ₂ ≤ 80% para SDRA, em ar ambiente
Radiografia de tórax	Hipotransparências pulmonares difusas e bilaterais
Edema pulmonar não cardiogênico	Ausência de evidência clínica de insuficiência cardíaca

Quadro 2 - Proposta de critérios diagnósticos para LPA/SDRA em crianças em ventilação mecânica invasiva ou não invasiva.

Início agudo	Sinais clínicos de desconforto respiratório nos primeiros 7 dias de presença de fator de risco (por exemplo, pneumonia, sepse, aspiração, bronquiolite, trauma e exacerbação de doença pulmonar crônica)
Hipoxemia	SpO ₂ /FiO ₂ ≤ 260 (LPA) e SpO ₂ /FiO ₂ ≤ 210 (SDRA) com PEEP = 5 a 10* e FiO ₂ = 0,5
Radiografia de tórax	Hipotransparências pulmonares difusas, bilaterais, de aparecimento e evolução aguda
Edema pulmonar não cardiogênico	Ausência de evidência ecocardiográfica de insuficiência cardíaca

*PEEP = 5 (≤ 10 kg); PEEP = 6 (11-15 kg); PEEP = 7 (16-20 kg); PEEP = 8 (21-30 kg); PEEP = 9 (31-40 kg); PEEP = 10 (≥ 41 kg)

- 2007; 8:317-323
8. Zimmerman JJ, Akhtar SR, Caldwell E, Rubenfeld GD. Incidence and outcomes of pediatric acute lung injury. *Pediatrics*. 2009;124(1):87-95.
9. Flori HR, Glidden DV, Rutherford GW, Matthay MA. Pediatric acute lung injury: Prospective evaluation of risk factors associated with mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:995-1001
10. Curley MA, Hibberd PL, Fineman LD, Wypij D, Shih MC, Thompson JE et al. Effect of prone positioning on clinical outcomes in children with acute lung injury: A randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 229-237
11. Phua J, Stewart TE, Ferguson ND. Acute respiratory distress syndrome 40 years later: Time to revisit its definition. *Crit Care Med* 2008; 36:2912-21
12. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:720-723
13. Ferguson ND, Davis AM, Slutsky AS, Stewart TE. Development of a clinical definition for acute respiratory distress syndrome using the Delphi technique. *J Crit Care* 2005; 20:147-154
14. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Aramburu JA, Nájera L et al. Acute respiratory distress syndrome: Underrecognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions. *Crit Care Med* 2005; 33:2228-2234
15. Esteban A, Fernández-Segoviano P, Frutos-Vivar F, Aramburu JA, Nájera L, Ferguson ND et al. Comparison

- of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med* 2004; 141:440-445
16. de Hemptinne Q, Rimmelink M, Brimiouille S, Salmon I, Vincent JL. ARDS: A Clinicopathological Confrontation. *Chest* 2009; 135:944-949)
 17. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: A 28-day international study. *JAMA* 2002; 287:345-355
 18. Valta P, Uusaro A, Nunes S, Ruokonen E, Takala J. Acute respiratory distress syndrome: Frequency, clinical course, and costs of care. *Crit Care Med* 1999; 27:2367-2374
 19. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K 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
 20. Artigas A, Bernard GR, Carlet J, Dreyfuss D, Gattinoni L, Hudson L et al. The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2: Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodeling. *Acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1332-1347
 21. Barbosa MC; Barbosa AP; Rocco PR. Corticosteroids therapy in pediatric acute respiratory distress syndrome. *RBTI* 2010; 22(4):384-394
 22. Ferguson ND, Kacmarek RM, Chiche JD, Singh JM, Hallett DC, Mehta S et al. Screening of ARDS patients using standardized ventilator settings: Influence on enrollment in a clinical trial. *Intensive Care Med* 2004; 30:1111-1116
 23. Barbosa MCM. Lesão Pulmonar Aguda e Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo. In: Barbosa AP; Johnston C; Carvalho WB, editores. *Insuficiência Ventilatória Aguda*. São Paulo: Editora Atheneu, 2010. - (Série terapia intensiva pediátrica e neonatal ; 5), p 133-157
 24. Khemani RG, Markovitz BP, Curley MAQ. Epidemiologic factors of mechanically ventilated PICU patients in the United States [abstract]. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8(suppl):A39
 25. Thomas NJ, Shaffer ML, Willson DF, Shih MC, Curley MA Defining acute lung disease in children with the oxygenation saturation index. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11:12-17
 26. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB ; for the National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Network. Comparison of the SpO2/FIO2 Ratio and the PaO2/FIO2 Ratio in Patients With Acute Lung Injury or ARDS. *Chest* 2007; 132:410-417
 27. Khemani RG, Patel NR, Bart RD 3rd, Newth CJ. Comparison of the pulse oximetric saturation/fraction of inspired oxygen ratio and the PaO2/fraction of inspired oxygen ratio in children. *Chest* 2009; 135:662-668
 28. Toy P, Popovsky MA, Abraham E, Ambruso DR, Holness LG, Kopko PM et al. National Heart, Lung and Blood Institute Working Group on TRALI. Transfusion-related acute lung injury: Definition and review. *Crit Care Med*. 2005;33(4):721-6.
 29. Levitt JE; Bedi H; Calfee CS; Gould MK; Matthay MA. Identification of Early Acute Lung Injury at Initial Evaluation in an Acute Care Setting Prior to the Onset of Respiratory Failure. *Chest* 2009; 135:936-943.
 30. Dean JM, Wetzel RC, Rogers MC. Arterial blood gas derived variables as estimates of intrapulmonary shunt in critically ill children. *Crit Care Med* 1985; 13:1029-1033.

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.

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 agridem 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.

Artigo original

Diferenças entre as Formas Pulmonares e Extrapulmonares da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo.

Comparison Between Pulmonary and Extrapulmonary Forms of Acute Respiratory Distress Syndrome.

Cristiane S. N. B. Garcia¹, Paolo Pelosi².

RESUMO

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) pode ser causada por uma lesão direta (pulmonar) e/ou indireta (extrapulmonar) ao parênquima pulmonar. O presente estudo teve como objetivo apresentar uma revisão das principais diferenças entre a SDRA pulmonar e a SDRA extrapulmonar, discutindo os aspectos morfofuncionais e a resposta às diferentes estratégias terapêuticas. Esta revisão teve como base uma pesquisa bibliográfica sistemática de artigos clínicos e experimentais sobre a SDRA incluídos nas bases de dados Medline e SciELO.

Com base em estudos experimentais, pode-se afirmar que a SDRA pulmonar e a SDRA extrapulmonar não são idênticas no que diz respeito a fisiopatologia, morfologia, mecânica respiratória e resposta às estratégias terapêuticas ventilatórias (pressão expiratória final positiva, manobras de recrutamento e posicionamento) e farmacológicas. Entretanto, os resultados dos estudos clínicos são contraditórios. Isso pode ser atribuído à dificuldade de se classificar a SDRA em pulmonar ou extrapulmonar, à coexistência de mais de um tipo de insulto, assim como a diferenças em relação à fase e à gravidade da SDRA nos pacientes. Concluindo, os pacientes com SDRA pulmonar e SDRA extrapulmonar, embora sejam portadores de síndromes diferentes, continuam sendo tratados da mesma forma.

Considera-se fundamental uma melhor compreensão acerca da SDRA para melhor direcionar as estratégias terapêuticas.

Descritores: síndrome do desconforto respiratório do adulto/fisiopatologia; síndrome do desconforto respiratório do adulto/terapia; mecânica respiratória.

ABSTRACT

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is caused by injury to the lung parenchyma that can be either direct (pulmonary) or indirect (extrapulmonary). In this review, our aim was to present the main differences between pulmonary ARDS and extrapulmonary ARDS, discussing the morphofunctional aspects and responses to various therapeutic strategies.

We performed a systematic search of the literature, limited to experimental and clinical studies of ARDS in the Medline and SciELO databases. The findings of experimental studies show that pulmonary ARDS and extrapulmonary ARDS differ in terms of pathophysiology, morphology, and respiratory mechanics, as well as in their responses to treatment involving ventilatory strategies (positive end-expiratory pressure, recruitment maneuvers, and positioning) and pharmacological strategies. However, the results of clinical studies are contradictory. This can be attributed to the difficulty in classifying ARDS as pulmonary or extrapulmonary and to the coexistence of more than one type of insult, as well as to differences among patient samples regarding the stage and severity of ARDS.

Although pulmonary ARDS and extrapulmonary ARDS are different syndromes, they continue to be treated equally. It is essential to gain a better knowledge of ARDS in order to develop therapeutic strategies that are more targeted.

Keywords: respiratory distress syndrome, adult/physiopathology; respiratory distress syndrome, adult/therapy; respiratory mechanics.

1. Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

2. Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Diagnostiche Integrate, Università degli Studi di Genova, Genova, Itália.

Apoio Financeiro: Programa de Núcleos de Excelência, Ministério de Ciência e Tecnologia (PRONEX-FAPERJ); Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ); e Instituto do Milênio-Inovação e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos (IM-INOFAR).

Endereço para correspondência: Cristiane Sousa Nascimento Baez Garcia. Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, UFRJ, Centro de Ciências da Saúde . Avenida Carlos Chagas Filho, s/n, Bloco G-014, Cidade Universitária, Ilha do Fundão. CEP: 21941-902, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel: +55 21 2562-6530. Fax: +55 21 2280-8193. E-mail: crisbaezgarcia@gmail.com

INTRODUÇÃO

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), a forma mais grave da lesão pulmonar aguda (LPA), é normalmente descrita como uma resposta estereotipada à lesão pulmonar, com transição do dano alvéolo-capilar para uma fase fibroproliferativa (1). Várias condições clínicas e cirúrgicas podem acarretar o desenvolvimento da LPA/SDRA (Quadro 1), existindo duas vias patogênicas: a pulmonar, que acomete diretamente o parênquima pulmonar, e a extrapulmonar, que resulta de uma resposta inflamatória sistêmica (2). Independentemente do insulto primário, a maioria dos pacientes com LPA/SDRA sobrevive à fase aguda, evoluindo para o reparo da lesão ou para o desenvolvimento de fibrose (3). A fibrose pulmonar foi encontrada em 55% dos óbitos (4), sugerindo que o reparo desorganizado pode contribuir para a taxa de mortalidade da LPA/SDRA, que perdura alta, de 35-40% (5).

Quadro 1 - Principais causas de LPA/SDRA de etiologias pulmonar e extrapulmonar.

LPA/SDRA Pulmonar	LPA/SDRA Extrapulmonar
Mais Frequentes	
Pneumonia	Sepse
Aspiração de conteúdo gástrico	Trauma não torácico grave com choque e transfusões múltiplas
Menos Frequentes	
Quase afogamento	Hipertransusão para reanimação de emergência
Contusão pulmonar	<i>Bypass</i> cardiopulmonar
Embolia gordurosa	Overdose de drogas
Inalação tóxica	Pancreatite aguda
Edema pulmonar de reperfusão	Coagulação intravascular difusa

O presente estudo teve como objetivo apresentar uma revisão crítica das diferenças entre LPA/SDRA pulmonar e LPA/SDRA extrapulmonar, discutindo a fisiopatologia, os aspectos morfológicos e funcionais, assim como a resposta às principais estratégias terapêuticas ventilatórias e farmacológicas.

EPIDEMIOLOGIA

A LPA/SDRA é um problema de saúde pública mundial. Segundo Phua et al., a mortalidade de LPA/SDRA não diminuiu substancialmente desde a publicação do consenso em 1994 (5). Deve-se esperar uma taxa de mortalidade de 40-45% para estudos observacionais prospectivos e de 35-40% para estudos clínicos controlados e randomizados (5).

Diversos estudos clínicos tentaram demonstrar diferenças epidemiológicas entre a LPA/SDRA de etio-

logias pulmonar e extrapulmonar, bem como correlacionar o insulto primário com o prognóstico dos pacientes. A maioria dos estudos demonstrou uma maior prevalência de LPA/SDRA pulmonar (6-8). Suntharalingam et al. (9) demonstraram uma maior mortalidade na LPA/SDRA pulmonar. Eisner et al. (10), entretanto, não encontraram diferenças entre a LPA/SDRA de etiologias pulmonar e extrapulmonar no que concerne a incidência e a mortalidade.

FISIOPATOLOGIA

Na LPA/SDRA pulmonar, a primeira estrutura lesada é o epitélio alveolar, e as alterações patológicas ocorrem principalmente no espaço intra-alveolar, com preenchimento alveolar por edema, fibrina e agregados de neutrófilos. Na LPA/SDRA extrapulmonar, a lesão pulmonar origina-se da ação de mediadores inflamatórios liberados a partir de focos extrapulmonares para a circulação sistêmica. Por conseguinte, o primeiro alvo de danos são as células endoteliais pulmonares, com conseqüente aumento da permeabilidade vascular. As principais alterações patológicas do insulto indireto incluem (Figura 1): congestão microvascular e edema intersticial com preservação relativa dos espaços intra-alveolares (11,12).

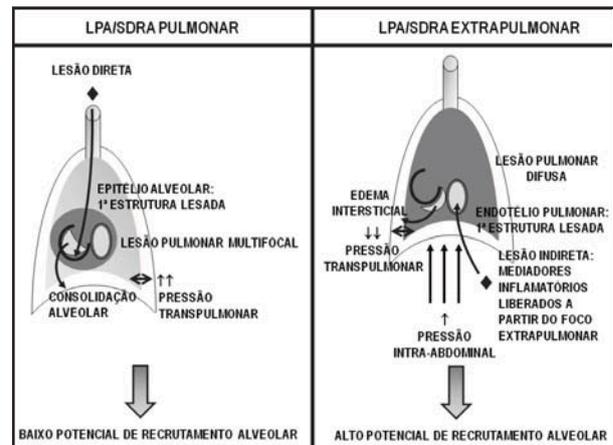


Figura 1 - Fisiopatologia, aspectos morfofuncionais e respostas às estratégias terapêuticas de LPA/SDRA de etiologias pulmonar e extrapulmonar.

Visando uma melhor compreensão acerca da fisiopatologia de LPA/SDRA de etiologias pulmonar e extrapulmonar, Menezes et al. (13) desenvolveram modelos murinos de LPA pulmonar e extrapulmonar respectivamente induzidos pela administração intratraqueal e intraperitoneal de lipopolissacarídeo de *Escherichia coli*, com graus similares de alterações mecânicas na fase aguda. Os autores encontraram uma resposta inflamatória mais pronunciada na lesão direta do que na indireta, a despeito do conteúdo similar de fibras colágenas nos dois modelos (13). Entretanto, esses achados se restringiram à fase aguda da doença. Complementarmente, Santos et al. (14), usando os mesmos modelos experimentais de LPA de etiologias pulmonar

e extrapulmonar, estudaram temporalmente o remodelamento do parênquima pulmonar e demonstraram que as alterações funcionais e o conteúdo de fibras colágenas na fase aguda não podem prever o processo de remodelamento do parênquima pulmonar. Apesar do mesmo grau de alteração funcional e do conteúdo similar de fibras colágenas na fase aguda, o insulto direto ao epitélio pulmonar rendeu também um aumento no número de fibras elásticas, enquanto o insulto indireto por meio da lesão endotelial pulmonar acarretou apenas fibrose, que foi reparada no início do curso da lesão pulmonar (14).

No entanto, fica claro que, independentemente do tipo de insulto primário, os pacientes com LPA/SDRA podem evoluir para o reparo da lesão ou para a fibrogênese (4). Os fatores que determinam se a fibrose pulmonar ou a restauração da arquitetura pulmonar normal ocorrerá na LPA/SDRA não estão completamente elucidados. O epitélio alveolar tem sido descrito como um mediador crítico na fibroproliferação (2,15). Porém, juntamente com o epitélio alveolar, o endotélio pulmonar tem um papel importante na alteração da permeabilidade associada à LPA/SDRA e também pode ser crítico para o remodelamento da membrana alvéolo-capilar (16). Nesse contexto, recentemente, Chao et al. (17) demonstraram, em modelos de LPA extrapulmonar induzidos por lipopolissacarídeo e por ligadura e perfuração do ceco, que, bem como os danos epiteliais e a perpetuação do processo inflamatório, o grau de lesão endotelial pulmonar está relacionado ao aumento no conteúdo de fibras colágenas e elásticas.

ASPECTOS MORFOLÓGICOS

Na LPA/SDRA pulmonar, em função do insulto direto, a alteração do parênquima pulmonar é multifocal. Em contraste, na LPA/SDRA extrapulmonar, o acometimento pulmonar é mais difuso e uniforme devido à distribuição hematogênica dos mediadores inflamatórios. Ademais, com base nos achados de autópsias, pode-se afirmar que há um predomínio de colapso alveolar, exsudato fibrinoso e edema alveolar em pacientes com SDRA pulmonar (14). Por fim, vale ressaltar uma maior quantidade de fibras colágenas no parênquima pulmonar dos pacientes com SDRA pulmonar em comparação com aqueles com SDRA extrapulmonar, sugerindo que o remodelamento da matriz extracelular depende do insulto primário (18).

Alguns estudos sugeriram diferenças morfológicas entre a LPA/SDRA pulmonar e LPA/SDRA extrapulmonar com base na tomografia computadorizada dos pacientes (7,19). Entretanto, nenhuma característica tomográfica parece ser capaz de prever a etiologia da lesão pulmonar. Ademais, os estudos com tomografia computadorizada apresentaram algumas limitações, incluindo o número pequeno de pacientes, a inclusão de pacientes com sepse abdominal e/ou em pós-operatório de cirurgia cardíaca no grupo de LPA/

SDRA extrapulmonar, os quais usualmente cursam com colapso de lobo inferior esquerdo, além da coexistência de lesões diretas e indiretas, tornando o padrão morfológico de difícil interpretação.

ASPECTOS FUNCIONAIS

A mecânica respiratória também difere em função da etiologia da lesão. Segundo o estudo de Gattinoni et al. (6), embora a elastância estática do sistema respiratório fosse similar na LPA/SDRA pulmonar e na LPA/SDRA extrapulmonar, a elastância estática do pulmão era maior na forma pulmonar, enquanto a elastância estática da parede torácica era maior na forma extrapulmonar. Albaiceta et al. (20) também demonstraram o papel da parede torácica na mecânica do sistema respiratório dos pacientes com LPA/SDRA extrapulmonar. Logo, para melhor caracterizar a LPA/SDRA, é fundamental analisar não somente a mecânica do sistema respiratório, mas também os seus componentes: pulmão e parede torácica.

RESPOSTA ÀS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS VENTILATÓRIAS

Estudos recentes têm demonstrado que o volume corrente baixo (6 ml/kg) reduz significativamente a morbidade e a mortalidade em pacientes com LPA/SDRA (21). Tal estratégia ventilatória requer, entretanto, o uso de uma pressão expiratória final positiva de moderada a alta e/ou a sua combinação com a manobra de recrutamento alveolar (22). A manobra de recrutamento alveolar, embora eficaz na melhoria da oxigenação, deve ser considerada de forma individualizada nos pacientes com LPA/SDRA.

Tanto no cenário experimental (23), quanto no clínico (6,24), os efeitos da pressão expiratória final positiva e da manobra de recrutamento alveolar parecem diferir tanto na função quanto na lesão pulmonar em função da doença pulmonar de base. A manobra de recrutamento alveolar tem se mostrado menos eficaz na SDRA pulmonar, caracterizada pela consolidação do tecido pulmonar, do que na SDRA extrapulmonar, na qual o colapso alveolar e o edema intersticial são predominantes (25).

Riva et al. (23) demonstraram, em modelos de LPA de etiologias pulmonar e extrapulmonar com o mesmo grau de comprometimento funcional, que, oferecendo-se o mesmo nível de pressão transpulmonar, a manobra de recrutamento alveolar é mais eficaz em abrir alvéolos colapsados na LPA extrapulmonar do que na LPA pulmonar, melhorando assim a mecânica pulmonar e a oxigenação, com danos limitados ao epitélio alveolar. Adicionalmente, na LPA pulmonar, a manobra de recrutamento alveolar resultou em maior expressão de RNA para pró-colágeno tipo III do que na LPA extrapulmonar. Estes achados confirmam que essa manobra de recrutamento pode agir diferentemente em função da etiologia da lesão.

Recentemente, Santiago et al. (26) demonstraram experimentalmente a ocorrência de interação entre a presença ou não de edema alveolar e a resposta à manobra de recrutamento alveolar. Na presença de edema alveolar, a manobra de recrutamento alveolar parece promover um aumento modesto, mas consistente, do estresse alveolar e da resposta inflamatória e fibrogênica, piorando a função pulmonar e potencializando a lesão do epitélio alveolar. Silva et al. (27) corroboraram esses achados. Ao avaliarem a interação entre a volemia e a manobra de recrutamento alveolar em um modelo experimental de LPA induzida por sepse, os autores observaram que os animais com hipervolemia apresentaram aumento do edema e do colapso alveolares com piora da oxigenação e da elastância estática pulmonar, além de maior dano endotelial e expressão de RNA mensageiro para interleucina-6, *vascular cell adhesion molecule-1*, e *intercellular adhesion molecule-1* no tecido pulmonar e, quando submetidos a manobras de recrutamento alveolar, houve aumento da lesão pulmonar e da resposta inflamatória e fibrogênica. Certamente, os dados experimentais não devem ser diretamente extrapolados para o cenário clínico, mas podem ser extremamente úteis para se desenhar estudos clínicos apropriados.

Ademais, o manejo ventilatório dos pacientes com LPA/SDRA pulmonar ou extrapulmonar deve ser ajustado individualmente. Conforme supracitado, a despeito da mecânica do sistema respiratório não diferir em função da etiologia da lesão, a elastância estática do pulmão é maior na LPA/SDRA pulmonar (6), enquanto a elastância estática da parede torácica é mais elevada na LPA/SDRA extrapulmonar (6,20). Em uma revisão recente, Pelosi et al. (28) discutiram os efeitos da pressão intra-abdominal na mecânica da parede torácica na LPA/SDRA. A força de distensão dos pulmões é a pressão transpulmonar — pressão alveolar menos pressão pleural — que depende da pressão aplicada na abertura das vias aéreas e da relação entre a elastância do pulmão e a da parede torácica. Isso significa que a mesma pressão aplicada na abertura das vias aéreas pode resultar em menor pressão transpulmonar, maior pressão pleural, menor distensão pulmonar e maiores repercussões hemodinâmicas se a elastância da parede torácica estiver alta ao invés de baixa. Logo, as pressões de platô abaixo de 30 cmH₂O, que são geralmente consideradas 'seguras', podem causar hipoventilação em pacientes com hipertensão intra-

-abdominal ou causar hiperdistensão no pulmão de pacientes com atelectasias, gerando lesão associada à ventilação mecânica.

Por fim, nos últimos anos, a posição prona tem sido cada vez mais utilizada no tratamento de pacientes com LPA/SDRA, e essa vem sendo considerada um método simples e seguro para melhorar a oxigenação. A resposta à posição prona também parece diferir em função da etiologia da lesão pulmonar. O posicionamento em decúbito ventral (posição prona) proporciona uma melhora da oxigenação de maior intensidade na LPA/SDRA pulmonar do que na extrapulmonar (29).

RESPOSTA ÀS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS FARMACOLÓGICAS

O uso de corticosteroides tem sido proposto no tratamento da LPA/SDRA devido às suas propriedades anti-inflamatórias e aos seus efeitos potenciais sobre o remodelamento. No que tange à resposta à terapia com corticosteroides, a LPA/SDRA pulmonar e a LPA/SDRA extrapulmonar também parecem diferir. Nesse contexto, Leite-Junior et al. (30) analisaram o papel da metilprednisolona em modelos de LPA de etiologias pulmonar e extrapulmonar e constataram que o corticosteroide é eficaz para inibir a fibrogênese independentemente da etiologia da LPA, mas sua capacidade de atenuar a resposta inflamatória e as alterações mecânicas pulmonares varia de acordo com a causa da LPA. A administração precoce de metilprednisolona em baixas doses atenuou as respostas inflamatórias e as alterações mecânicas pulmonares na LPA pulmonar, mas não na LPA extrapulmonar, embora tenha inibido a fibrogênese independentemente da etiologia da LPA. Logo, sugere-se que a etiologia da LPA pode desempenhar um papel relevante na determinação da resposta fisiológica à terapia com corticosteroides na LPA/SDRA.

CONCLUSÕES

A LPA/SDRA pulmonar e a LPA/SDRA extrapulmonar apresentam diferentes fisiopatologias e aspectos morfofuncionais e respondem diferentemente às estratégias terapêuticas ventilatórias e farmacológicas. No entanto, todos os pacientes são similarmente tratados. Para aperfeiçoar o manuseio clínico e aumentar a sobrevivência dos pacientes com LPA/SDRA, talvez seja necessário distinguir não somente entre LPA/SDRA pulmonar e LPA/SDRA extrapulmonar, mas também entre as diferentes etiologias de LPA/SDRA.

REFERÊNCIAS:

1. Dos Santos CC. Advances in mechanisms of repair and remodelling in acute lung injury. *Intensive Care Med.* 2008; 34(4):619-30.
2. Rocco PR, Pelosi P. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: myth or reality? *Curr Opin Crit Care.* 2008; 14(1):50-5.
3. Rocco PR, Dos Santos C, Pelosi P. Lung parenchyma remodeling in acute respiratory distress syndrome. *Minerva Anesthesiol.* 2009; 75(12):730-40.
4. Martin C, Papazian L, Payan MJ, Saux P, Gouin F. Pulmonary fibrosis correlates with outcome in adult respiratory distress syndrome. A study in mechanically ventilated patients. *Chest.* 1995; 107(1):196-200.
5. Phua J, Badia JR, Adhikari NK, Friedrich JO, Fowler RA, Singh JM, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: A systematic

- review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 179(3):220-7.
6. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158(1):3-11.
 7. Desai SR, Wells AU, Suntharalingam G, Rubens MB, Evans TW, Hansell DM. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary injury: a comparative CT study. *Radiology.* 2001; 218(3):689-93.
 8. Takeda S, Ishizaka A, Fujino Y, Fukuoka T, Nagano O, Yamada Y, et al. Time to change diagnostic criteria of ARDS: towards the disease entity-based subgrouping. *Pulm Pharmacol Ther.* 2005; 18(2):115-9.
 9. Suntharalingam G, Regan K, Keogh BF, Morgan CJ, Evans TW. Influence of direct and indirect etiology on acute outcome and 6-month functional recovery in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2001; 29(3):562-6.
 10. Eisner MD, Thompson T, Hudson LD, Luce JM, Hayden D, et al. Efficacy of low tidal volume ventilation in patients with different clinical risk factors for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164(2):231-6.
 11. Hoelz C, Negri EM, Lichtenfels AJ, Conceição GM, Barbas CS, Saldiva PH, et al. Morphometric differences in pulmonary lesions in primary and secondary ARDS. A preliminary study in autopsies. *Pathol Res Pract.* 2001; 197(8):521-30.
 12. Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, Paolo S, Chiara G, Capelozzi VL, et al. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur Respir J Suppl.* 2003; 42:48s-56s.
 13. Menezes SL, Bozza PT, Neto HC, Laranjeira AP, Negri EM, Capelozzi VL, et al. Pulmonary and extrapulmonary acute lung injury: inflammatory and ultrastructural analyses. *J Appl Physiol.* 2005; 98(5):1777-83.
 14. Santos FB, Nagato LK, Boechem NM, Negri EM, Guimarães A, Capelozzi VL, et al. Time course of lung parenchyma remodeling in pulmonary and extrapulmonary acute lung injury. *J Appl Physiol.* 2006; 100(1):98-106.
 15. Gropper MA, Wiener-Kronish J. The epithelium in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care.* 2008; 14(1):11-5.
 16. Maniatis NA, Orfanos SE. The endothelium in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care.* 2008; 14(1):22-30.
 17. Chao MC, Garcia CS, de Oliveira MB, Santos RS, Lucas IH, Silva PL, et al. Degree of endothelium injury promotes fibroelastogenesis in experimental acute lung injury. *Respir Physiol Neurobiol.* 2010; 173(2):179-88.
 18. Negri EM, Hoelz C, Barbas CS, Montes GS, Saldiva PH, Capelozzi VL. Acute remodeling of parenchyma in pulmonary and extrapulmonary ARDS. An autopsy study of collagen-elastic system fibers. *Pathol Res Pract.* 2002; 198(5):355-61.
 19. Goodman LR, Fumagalli R, Tagliabue P, Tagliabue M, Ferrario M, Gattinoni L, et al. Adult respiratory distress syndrome due to pulmonary and extrapulmonary causes: CT, clinical, and functional correlations. *Radiology.* 1999; 213(2):545-52.
 20. Albaiceta GM, Taboada F, Parra D, Blanco A, Escudero D, Otero J. Differences in the deflation limb of the pressure-volume curves in acute respiratory distress syndrome from pulmonary and extrapulmonary origin. *Intensive Care Med.* 2003; 29(11):1943-9.
 21. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, Wrigge H, Pelosi P. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med.* 2009; 151(8):566-76.
 22. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 299(6):637-45.
 23. Riva DR, Oliveira MB, Rzezinski AF, Rangel G, Capelozzi VL, Zin WA, Morales MM, Pelosi P, Rocco PR. Recruitment maneuver in pulmonary and extrapulmonary experimental acute lung injury. *Crit Care Med.* 2008; 36(6):1900-8.
 24. Pelosi P, Cadringer P, Bottino N, Panigada M, Carrieri F, Riva E, et al. Sigh in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159(3):872-80.
 25. Rocco PR, Pelosi P, de Abreu MG. Pros and cons of recruitment maneuvers in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Expert Rev Respir Med.* 2010 Aug;4(4):479-89.
 26. Santiago VR, Rzezinski AF, Nardelli LM, Silva JD, Garcia CS, Maron-Gutierrez T, et al. Recruitment maneuver in experimental acute lung injury: the role of alveolar collapse and edema. *Crit Care Med.* 2010; 38(11):2207-14.
 27. Silva PL, Cruz FF, Fujisaki LC, Oliveira GP, Samary CS, Ornellas DS, et al. Hypervolemia induces and potentiates lung damage after recruitment maneuver in a model of sepsis-induced acute lung injury. *Crit Care.* 2010; 14(3):R114.
 28. Pelosi P, Luecke T, Rocco PR. Chest wall mechanics and abdominal pressure during general anaesthesia in normal and obese individuals and in acute lung injury. *Curr Opin Crit Care.* 2011;17(1):72-9.
 29. Pelosi P, Brazzi L, Gattinoni L. Prone position in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J.* 2002; 20(4):1017-28.
 30. Leite-Junior JH, Garcia CS, Souza-Fernandes AB, Silva PL, Ornellas DS, Laranjeira AP, et al. Methylprednisolone improves lung mechanics and reduces the inflammatory response in pulmonary but not in extrapulmonary mild acute lung injury in mice. *Crit Care Med.* 2008; 36(9):2621-8.

Artigo original

Entendendo a Estrutura Microscópica e Submicroscópica da Barreira Alvéolo-Capilar na Lesão Pulmonar Aguda.

Understanding the Microscopic and Submicroscopic Structure of the Alveolar-Capillary Membrane in Acute Lung Injury.

Vera L. Capelozzi¹.

RESUMO

A lesão pulmonar aguda/síndrome do desconforto respiratório agudo (LPA/SDRA) pode ser induzida por diferentes causas. A lesão pulmonar ocorre por efeito direto sobre as células epiteliais pulmonares ou em decorrência de efeito indireto sobre as células endoteliais, onde o dano pulmonar decorre da liberação de mediadores inflamatórios em órgãos distais. Neste artigo, enfatizamos as diferenças microscópicas e submicroscópicas no pulmão envolvido na LPA e SDRA, ambas caracterizadas por intensa resposta inflamatória local com acúmulo de diferentes tipos celulares.

O remodelamento do parênquima pulmonar caracterizado por fibroelastogênese ocorre em paralelo com o processo inflamatório. O prognóstico do paciente dependerá da resolução do evento inicial e do balanço entre a intensidade das respostas inflamatória e de remodelamento. Diferentes protocolos tentam modificar ambas as respostas, mas todos com resultados negativos.

Postulamos que, para uma melhor compreensão da fisiopatologia da SDRA, diferenças microscópicas e submicroscópicas devem ser consideradas. Logo, para se estabelecer uma conduta clínica mais precisa e melhorar o prognóstico desses pacientes, deve-se considerar a etiologia da LPA/SDRA.

Descritores: síndrome do desconforto respiratório do adulto/patologia; lesão pulmonar aguda/patologia; microscopia eletrônica; microscopia confocal.

ABSTRACT

Acute lung injury/acute respiratory distress syndrome (ALI/ARDS) can be induced by various causes. Lung injury can occur through direct or indirect effects on the lung epithelial cells, the latter caused by the release of inflammatory mediators in distal organs. In this article, we emphasize the lung microscopy and ultrastructural changes seen in ALI and ARDS, both of which are characterized by an intense inflammatory process with cell infiltration.

The lung parenchyma remodeling process is characterized by fibroelastogenesis occurring in parallel with the inflammatory process. The prognosis depends on the resolution of the initial event and on the balance between the inflammatory response and the remodeling process. Although various protocols have been developed in attempts to modify those aspects, none have produced positive results.

We postulate that a better understanding of ARDS cannot be gained without taking lung microscopy and ultrastructural analysis of the lung parenchyma into account. Therefore, in order to improve the clinical management and the prognosis of patients with ALI/ARDS, the etiology of the syndrome should be considered.

Keywords: adult respiratory distress syndrome/pathology; acute lung injury/pathology; microscopy, electron; microscopy, confocal.

1. Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.
Não há qualquer conflito de interesses.

Endereço para correspondência: Vera Luiza Capelozzi. Departamento de Patologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Avenida Dr. Arnaldo, 455. CEP: 01246-903, São Paulo, SP, Brasil. Tel: +55 11 3061-7427. E-mail: vcapelozzi@lim05.fm.usp.br.

INTRODUÇÃO

Sob a denominação lesão pulmonar aguda (LPA) e síndrome do desconforto respiratório agudo (SRDA) estão incluídas doenças multifatoriais nas quais uma resposta inflamatória aguda determina o aumento da permeabilidade capilar pulmonar, manifestando-se clinicamente por hipoxemia severa, infiltrados difusos nas imagens radiográficas e diminuição da complacência pulmonar (1). Posteriormente, medidas sintomáticas frequentemente empregadas, como a ventilação mecânica, poderão amplificar a resposta inflamatória e danificar os pulmões. Diferentes protocolos tentam modificar a resposta inflamatória, porém todos com resultados negativos. Além disso, não se dispõem de critérios clínicos que possam identificar quais pacientes irão desenvolver LPA/SDRA, sugerindo a necessidade de novas ferramentas para aumentar a precisão diagnóstica (2). Muitos autores têm estudado as diferenças morfológicas a procura do que possa estar relacionado ao dramático mecanismo da hipoxemia (3). Nesta revisão, a estrutura da barreira alvéolo-capilar será abordada com relação à microscopia ótica, reconstrução tridimensional pelo microscópio confocal e microscopia eletrônica.

DANO ALVEOLAR DIFUSO

O dano alveolar difuso (DAD) é definido por um padrão histológico de LPA, caracterizado por lesão segmentar difusa e severa da barreira alvéolo-capilar, presente nos pulmões de pacientes com LPA/SDRA (4,5). Subdivide-se de acordo com o curso temporal da lesão em estágio precoce e tardio, designados, respectivamente, como DAD agudo e DAD fibroproliferativo (4).

Estágio Agudo Exsudativo

Precocemente, a avaliação submicroscópica demonstra apoptose de pneumócitos tipo II (Figuras 1A e 1B) e de células endoteliais (Figuras 1C e 1D).

Apoptose

A apoptose ou morte celular programada desencadeia-se por alterações na expressão gênica (p53 e Bcl-2). A citocina *tumor necrosis factor* (TNF, fator de necrose tumoral) induz apoptose nas células endoteliais normais (6-9). Sabe-se também que células epiteliais alveolares cultivadas *in vitro* liberam um fator que protege as células endoteliais da artéria pulmonar da apoptose em resposta ao TNF (10). Esse fenômeno sugere que a integridade dos dois tipos de células lesados na SDRA — endotelial e epitelial — ocorre independentemente. A lesão das células endoteliais determina a perda da continuidade da parede capilar, promovendo o edema pulmonar (11).

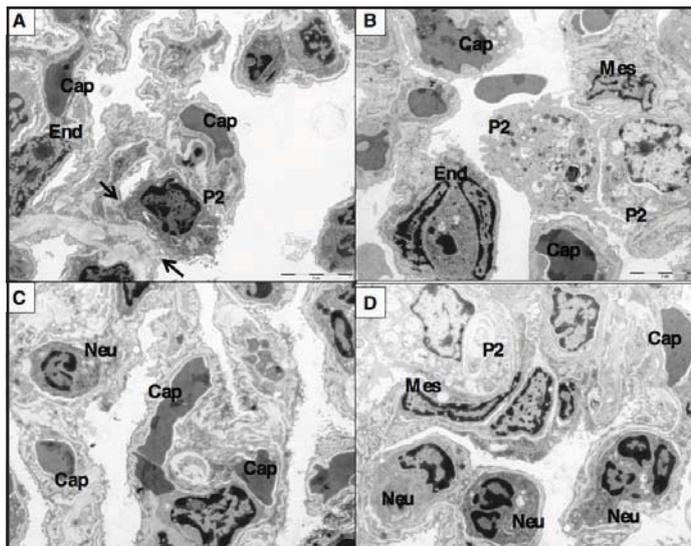


Figura 1 - Características submicroscópicas do pulmão no estágio precoce do DAD. Os capilares (Cap) estão tortuosos por congestão. Em A, pneumócitos tipo 2 (P2) em apoptose desprendem-se da membrana basal (setas) com a cromatina densamente marcada junto à membrana nuclear. Núcleos dos P2 apresentam condensação da cromatina para formar aglomerados circunscritos, uniformemente densos, como massas em crescente que comprimem o envelope nuclear (Em A e B). Note as organelas degeneradas no interior dos P2 (Em A, B e D). Em B, o núcleo das células endoteliais (End) também aparece em apoptose. Em C e D, início do efluxo de neutrófilos (Neu). Coloração: citrato de chumbo e uranila

A lesão das células epiteliais permite que o fluido gache acesso aos espaços aéreos, e o preenchimento alveolar conduz ao colapso alveolar pela diminuição da tensão superficial (11). O aumento da deformidade vascular determina aderência dos neutrófilos à parede dos pequenos vasos. A microvasculatura lesada reflete a expressão de moléculas de adesão na superfície de células endoteliais, leucócitos e plaquetas (8). A superfamília de integrinas, selectinas e imunoglobulinas representam as principais famílias dessas moléculas envolvidas. As integrinas são expressas por leucócitos, os membros da superfamília de imunoglobulinas são expressos por células endoteliais, e as selectinas são expressas por ambos (12). As selectinas promovem o rolamento dos leucócitos ao longo da parede vascular, os quais se movem para a superfície das células endoteliais estimulados por citocinas, radicais oxidantes e outros sinais pró-inflamatórios. A seguir, moléculas de adesão são expressas para determinar o achatamento e o aflamento dos leucócitos nas vênulas pós-capilares, ativando assim os leucócitos. Finalmente, as células migram através das junções celulares endoteliais, atravessando a membrana basal em direção ao lúmen alveolar. O vazamento capilar reflete a lesão da membrana basal ou áreas desnudas de endotélio (12). O aumento da permeabilidade representa outra propriedade sinalizada das células endoteliais (13). Ambos os tipos de células epiteliais alveolares são lesadas na SDRA (8,9). A lesão das células do tipo I causa alterações na função

da barreira (permeabilidade) e nas trocas gasosas. A lesão das células do tipo II resulta em disfunção do surfactante (14).

Microscopicamente, o estágio agudo do DAD é caracterizado por edema intra-alveolar e intersticial (Figura 2). Ab'Saber et al. (15) compararam a SDRA fatal e a hemorragia alveolar em espécimes pulmonares usando imunofluorescência e microscopia confocal. A SDRA revelou lesões epiteliais, membranas hialinas e exsudatos fibrinosos (Figuras 3A e 3B), enquanto a hemorragia alveolar mostrou descontinuidade nas paredes alveolares, extravasamento de hemácias ao interstício e espaço alveolar (Figuras 3C e 3D). Esse estágio é seguido por colapso alveolar (Figura 2A). De fato, Katzenstein et al. (16) descreveram o colapso alveolar como uma forma importante de remodelamento ativo no DAD. Posteriormente, Myers et al. (17) demonstraram que o mesmo fenômeno ocorre em outras pneumonias intersticiais fibróticas. A destruição do revestimento epitelial e a aposição de dois septos desnudos são seguidas de re-epitelização da superfície aérea exposta, levando à perda permanente de alvéolos (16-18). Gomes et al. (19) estudaram as características estruturais do remodelamento ativo no DAD. Demonstraram que, no colapso alveolar, os septos alveolares desnudos desabam uns sobre os outros sequestrando alvéolos com algumas células epiteliais reativas para proteína surfactante A, confirmando que, de fato, representam dois septos colapsados ao invés de espessados (Figura 2B). Essa demonstração foi realizada através da coloração para fibras elásticas, cujo número mostrou-se aumentado (Figura 2C), e fibras do colágeno normais (Figura 2D). O colapso alveolar, a decapitação de células do revestimento alveolar, a denudação da membrana basal epitelial e a permeabilidade capilar alterada já presente são potencializadas pela formação de membrana hialina (Figura 2A). Gomes et al. (19) também demonstraram que as superfícies alveolares colapsadas usualmente exibem extensa denudação e variável formação de membranas hialinas, as quais estão aderidas aos septos alveolares através de *gaps* na camada de laminina (Figura 2E). As áreas desprovidas de denudação exibem proeminente re-epitelização por células epiteliais reativas para proteína surfactante A. Os espaços aéreos remanescentes encontram-se alargados e distendidos com disposição centroacinar e diminuição do número de espaços aéreos por ácino. O padrão histológico da fase aguda do DAD pode ser mais bem apreciado após a reconstrução tridimensional por micros-

cópio confocal (Figura 3B), conforme demonstrado por Ab'Saber et al. (15).

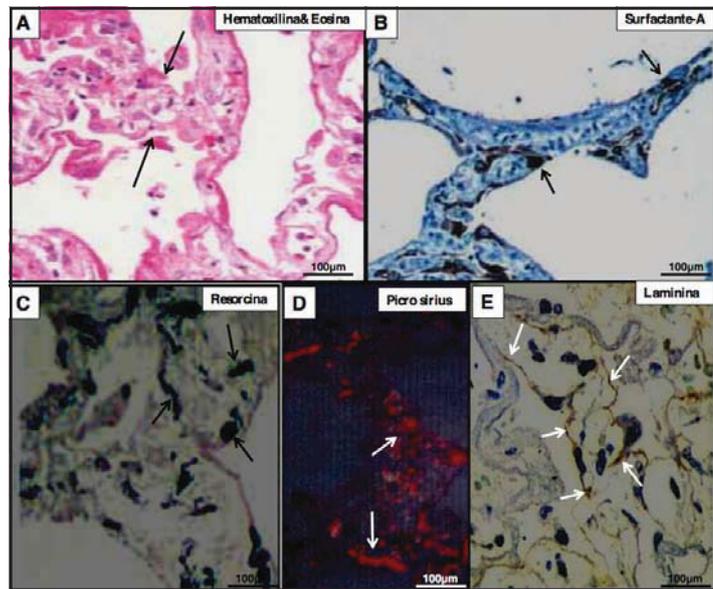


Figura 2 - Características microscópicas do DAD no estágio inicial. Em A, empilhamento dos septos alveolares pelo colapso alveolar e revestimento por membranas hialinas (setas). Após reação imuno-histoquímica, identificam-se os P2 (em B, setas) aprisionados nos septos empilhados. Em meio aos septos empilhados, identificam-se fibras elásticas rotas e irregulares (em C, setas) e aumento de birrefringência das fibras do colágeno (em D, setas). Durante o estágio precoce do DAD, a coloração por imuno-histoquímica permite identificar a rotura segmentar da membrana basal entre as células alveolares e os capilares (em E, setas). Em B e E, imuno-histoquímica.

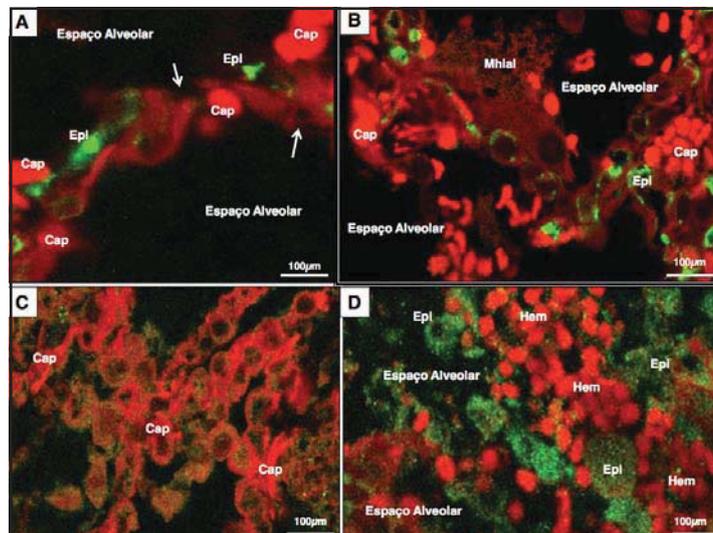


Figura 3 - Características do DAD sob microscopia confocal. Após imuno-histoquímica utilizando anticorpo citoqueratina CK-7 para a identificação de células epiteliais alveolares (Epl) e anticorpo anti-CD34 para o reconhecimento de células endoteliais nos capilares (Cap), sob imunofluorescência, as células epiteliais alveolares aparecem em birrefringência esverdeada e os capilares em vermelho. No início do quadro (em A), os Cap estão ingurgitados, tortuosos e a membrana basal com roturas segmentares (setas). Na fase subsequente (em B), a dilatação dos Cap e a membrana basal permitem a saída de proteínas do plasma, formando o edema e as membranas hialinas (Mhial). Já nos quadros de hemorragia alveolar (em C), nota-se irregularidade espacial dos Cap que permitem a saída das hemácias (Hem) para os espaços alveolares (em D).

Influxo de Neutrófilos

A fase aguda completa-se com o influxo de neutrófilos (Figura 1D), os quais, uma vez ativados, liberam uma variedade de proteases, como a elastase neutrofílica, que degrada a elastina e outras moléculas estruturais, determinando assim a distorção da arquitetura pulmonar normal (20). As formas mais reativas de radicais oxidantes produzidos por neutrófilos e macrófagos são responsáveis pela lesão tecidual (21), causando descontinuidade de membranas pelo processo de peroxidação lipídica. Pelo influxo de neutrófilos, ocorre ainda a hiperprodução de elastase (22) e a inativação da alfa-1 antitripsina por oxidação (23), resultando, portanto, em um desequilíbrio entre a atividade elastolítica e a antiprotease nos espaços aéreos. Sob microscopia confocal, observa-se a descontinuidade na barreira alvéolo-capilar com efluxo de hemácias, neutrófilos e macrófagos para o lúmen alveolar; a destruição total da parede alveolar também determina o desacoplamento das células epiteliais alveolares da membrana alvéolo-capilar (Figuras 3A e 3B).

Liberação de Citocinas Pró-Inflamatórias

No pulmão, células epiteliais, endoteliais e mesenquimais, além de macrófagos alveolares e neutrófilos, podem ser ativados para produzir citocinas. Em baixos níveis, a ativação de citocinas mantém a integridade celular funcional durante a defesa tecidual e a resolução do processo inflamatório. A excessiva liberação sistêmica de citocinas, como ocorre na sepse e na síndrome da resposta inflamatória sistêmica, determina o quadro pulmonar da LPA/SDRA como uma consequência da lesão endotelial devido à excessiva ativação da cascata de citocinas. Na SDRA, quatro citocinas estão envolvidas, duas das quais são precocemente produzidas na cascata — TNF- α e interleucina-1 β (IL-1 β) — e duas tardiamente — IL-6 e IL-8. Essas duas citocinas, TNF- α e IL-1 β , são liberadas precocemente na circulação sistêmica por células mononucleares em resposta a endotoxinas gram-negativas durante o curso da sepse e da SDRA (7,8,24). Já a IL-8 é produzida por monócitos, linfócitos, fibroblastos, células epiteliais e células endoteliais após a estimulação dessas células por endotoxinas (25), TNF- α ou IL-1 β . A IL-8 também ativa neutrófilos, que estão em altos níveis em pacientes com SDRA (26) e em modelos experimentais de LPA (25). A IL-6 é uma ativadora de linfócitos e fibroblastos, e, como TNF- α e IL-1 β , é responsável pela fase aguda da reação. A IL-6 também regula a proliferação de fibroblastos e a produção de colágeno (7,8). A presença de IL-6 na SDRA indica o final dos sinais inflamatórios iniciais e o começo da modulação do processo reparativo e fibrótico (11,25).

Estágio Crônico Fibroproliferativo

Inflamação Crônica e Síntese de Colágeno

A fase aguda é seguida pela fase proliferativa, que se instala entre 7 e 20 dias após a lesão. Todavia, alguns autores têm observado um aumento no nú-

mero de miofibroblastos pró-colágeno tipos I (27,28) e III (7-9,29,30) durante o curso precoce da LPA, sugerindo que a fase proliferativa começa muito mais cedo do que previamente suposto. De fato, tipos de colágeno foram identificados por microscopia eletrônica por Rocco et al. (30). Esses autores relataram que as fibrilas do colágeno tipo I agregam-se para formar fibras grossas de 74 nm, enquanto fibrilas do colágeno tipo III apresentam um diâmetro fibrilar de 45 nm (30). O colágeno tipo III é identificado precocemente em lesões leves, enquanto o colágeno tipo I aparece tardiamente tanto na lesão leve como na severa. Recentemente, Prota et al. (31) demonstraram o uso terapêutico de células mononucleares derivadas da medula óssea em um modelo experimental de lesão pulmonar induzida pelo lipopolissacarídeo, no qual houve melhora da mecânica pulmonar, prevenção da atelectasia e infiltração neutrofílica. Araújo et al. (32) avaliaram os efeitos respiratórios da terapia celular com células mononucleares derivadas da medula óssea em um modelo de LPA pulmonar e extrapulmonar induzido pelo lipopolissacarídeo, sugerindo os benefícios dessa terapia por sua habilidade em controlar a inflamação tanto quanto contribuir para o reparo da lesão pulmonar.

Ultraestruturalmente, no estágio proliferativo, ocorre hiperplasia de células epiteliais cuboidais ao longo dos septos alveolares, que fazem protrusão para os espaços alveolares (Figuras 4A-C). As células alveolares proliferantes exibem características submicroscópicas de pneumócitos tipo 2 ou de seus precursores (Figuras 3E e 3F).

Microscopicamente, o estágio organizante do DAD é caracterizado por proliferação difusa de fibroblastos, principalmente no interior do interstício, e proliferação focal, no interior dos espaços aéreos (Figura 4D). Em caráter regenerativo, a proliferação de pneumócitos tipo 2 tenta re-epitelizar a membrana basal desnuda (18), mas a descontinuidade segmentar na membrana pode também iniciar o processo de remodelamento por fibrose intra-alveolar. Pólipos miofibroblásticos intraluminais aderem-se às paredes alveolares através de múltiplos eixos, determinando assim a formação de neoseptos (19). Nos pólipos, os miofibroblastos distribuem-se em arranjo estoriforme no centro e orientam-se em paralelo na periferia ao epitélio regenerativo citoqueratina-positivo e surfactante-negativo, assim delimitando agregados de alvéolos cicatrizados (19). Os septos neoformados exibem espessas fibras de colágeno (Figura 4E), porém pouca quantidade de tecido elástico (Figura 4F). Na fase de cura, uma camada de membrana entre o epitélio e os capilares, composta de células surfactante-positivas, delimita os alvéolos cicatrizados, configurando o padrão de pneumonia obstrutiva (19). As células mesenquimais assumem o fenótipo de fibroblastos imersos em rica trama de fibras colágenas e

elásticas (Figura 4C). Os componentes fibroblásticos, a unidade epitélio/membrana basal e a matriz extracelular nos diferentes estágios dispõem-se paralelamente aos septos neoformados descritos acima.

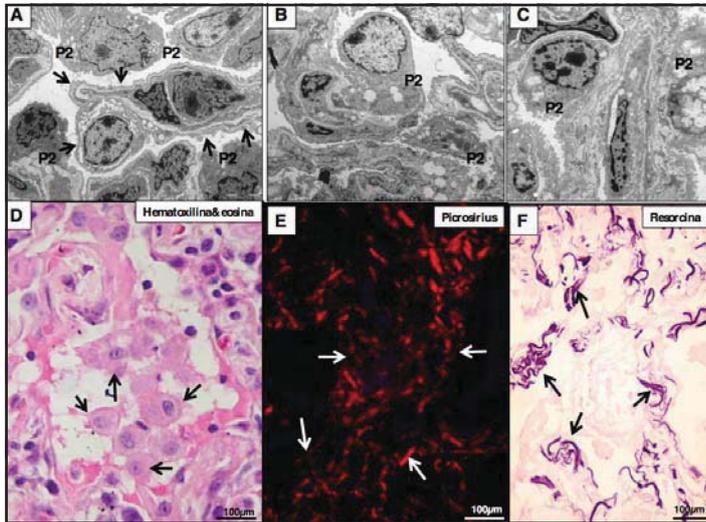


Figura 4 - Características do estágio proliferativo do DAD. Seguindo a fase aguda, inicia-se a fase proliferativa na tentativa de reparar as lesões sobre a barreira alvéolo-capilar (em A, B e C). Procede-se então a hiperplasia de células alveolares (P2) que tentam revestir a membrana basal rota (setas). As células proliferadas exibem características submicroscópicas de pneumócitos tipo 2 (em C e D). O processo regenerativo exterioriza-se na microscopia também sob forma de hiperplasia de células alveolares (em D, setas) sobre os septos colabados, agora já modificados pelo aumento das fibras do colágeno (em E, setas) e das fibras elásticas (em F, setas). Figuras A, B e C, microscopia eletrônica; figuras D, E e F, microscopia ótica.

LIBERAÇÃO DE CITOCINAS PRÓ-FIBROSANTES

A fase fibroproliferativa representa um dos mais importantes e pouco compreendidos mecanismos na patogênese da SDRA. Aceitar a fase fibroproliferativa da SDRA como a cicatrização do pulmão poderá levar a investigação dos mecanismos subjacentes. A cicatrização na maioria dos tecidos é regulada por cascata de citocinas e outros fatores. Alguns desses, tais como o fator de crescimento derivado de plaquetas, têm sido observados no lavado broncoalveolar (LBA) de pacientes com SDRA (33). Em modelos experimentais de fibrose pulmonar, outro fator de crescimento, o fator transformador de crescimento beta, tem sido imunologicamente localizado nas áreas de fibrose intra-alveolar regulando a resposta fibrótica precoce (25). Esses dois fatores de crescimento, o fator de crescimento derivado de plaquetas e o fator transformador de crescimento beta, apresentam propriedades quimiotáticas e mitogênicas, o que os torna candidatos prioritários na atração de células mesenquimais no interstício, estimulando sua replicação. Considerável interação existe entre células epiteliais e fibroblastos na regulação da fibrose (34). A lesão epitelial desempenha o papel de estimular a replicação de fibroblastos; por sua vez, a replicação mesenquimal inicia a re-epitelização. Novamente, a

apoptose pode ser de particular interesse na fase de resolução da SDRA. Além de sua participação na lesão endotelial aguda, a apoptose é importante no controle dos elementos celulares que se tornam excessivamente redundantes durante o remodelamento tecidual. O remodelamento pulmonar pode ser confrontado com tal situação permitindo supor que a apoptose na fase fibroproliferativa da SDRA ocorre para controlar o excesso de proliferação fibroblástica.

DUAS ROTAS PARA A LESÃO PULMONAR NA LPA/SDRA

Dois rotas diferentes de lesão pulmonar na LPA/SDRA são descritas. A LPA/SDRA ocorre devido a um efeito direto nas células epiteliais, refletindo o envolvimento pulmonar à distância como resposta a inflamação sistêmica (35).

Gattinoni et al. (36) sugerem que pacientes sob efeito direto de lesão pulmonar exibem baixa complacência e apresentam unidades alveolares menos suscetíveis ao recrutamento por ventilação mecânica do que pacientes com processos iniciadores extrapulmonares. Pelosi et al. (37) analisaram as radiografias torácicas através de escores apropriados e demonstraram que pacientes sob efeito direto de lesão pulmonar apresentam aumento das opacidades focais e edema quando comparados com pacientes sob efeito indireto, enquanto a quantidade de densidades difusas

foi similar em ambos os grupos.

Em um estudo em autopsias de pacientes com SDRA, Hoelz et al. (38) descreveram diferenças histomorfométricas em lesões pulmonares na SDRA primária e secundária. Esses autores encontraram um predomínio de colapso alveolar, exsudato fibrinoso e edema das paredes alveolares na SDRA pulmonar. Diferenças morfológicas entre LPA/SDRA primária e secundária vêm sendo também descritas por nosso grupo (39-41), com maior aumento no conteúdo do colágeno na LPA/SDRA primária comparado à LPA/SDRA secundária na fase precoce da doença, enquanto o conteúdo de fibras elásticas foi similar em ambos os grupos.

A partir de experimentos em animais, um aumento dos componentes inflamatórios no LBA e no soro é esperado na SDRA primária e na SDRA secundária, respectivamente. Menezes et al. (42) encontraram um aumento de IL-8 e IL-10 no LBA em relação à LPA experimental, enquanto um aumento de IL-6 predominou na LPA primária. Neutrófilos no BAL foram mais frequentes na LPA primária do que na LPA secundária. A LPA primária mostrou mais extensa lesão no epitélio alveolar, com endotélio capilar intacto e neutrófilos em apoptose, enquanto a LPA secundária apresentou edema intersticial,

células tipo I e II e endotélio intactos. Os autores concluíram que, sob a mesma disfunção pulmonar mecânica, independentemente da etiologia da LPA, a lesão no epitélio pulmonar conduz a uma resposta inflamatória mais pronunciada e maiores alterações ultraestruturais. A evolução temporal do remodelamento parenquimatoso pulmonar na LPA/SDRA primária e secundária foi também analisada pelos mesmos autores (43). Eles demonstraram que a lesão no epitélio pulmonar potencializa a fibroelastogênese, enquanto animais com LPA induzida por lesão endotelial desenvolvem somente fibrose precocemente reparada no curso agudo da lesão. Os autores concluíram que alterações funcionais e morfológicas não são marcadores preditivos de remodelamento parenquimatoso pulmonar.

REFERÊNCIAS:

- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, and Spragg R. The American-European consensus conference on SDRA: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 818-824.
- Penuelas O, Aramburu JÁ, Frutos-Vivar F, Esteban A. Pathology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a clinical-pathological correlation. *Clin Chest Med* 2006; 27: 571-578.
- Capelozzi VL. What have anatomic and pathologic studies taught us about acute lung injury and acute respiratory distress syndrome? *Curr Opin Crit Care*. 2008 Feb;14(1):56-63
- Katzeinstein AA, Bloor CM, Liebow AA. Diffuse alveolar damage: the role of oxygen, shock and related factors. *Am J Pathol* 1976; 85: 210-218.
- Santos FB, Nagato LK, Boechem NM, Negri EM, Guimaraes A, Capelozzi VL, Faffe DS, Zin WA, Rocco PR. Time course of lung parenchyma remodeling in pulmonary and extrapulmonary acute lung injury. *J Appl Physiol* 2006;100(1):98-106.
- Robaye B, Mosselmans R, Fiers W, et al. Tumor necrosis factor induces apoptosis (programmed cell death) in normal endothelial cells in vitro. *Am J Pathol* 1991;138: 447-453.
- Saddy F, Oliveira GP, Garcia CS, Nardelli LM, Rzezinski AF, Ornellas DS, Morales MM, Capelozzi VL, Pelosi P, Rocco PR. Assisted ventilation modes reduce the expression of lung inflammatory and fibrogenic mediators in a model of mild acute lung injury. *Intensive Care Med*. 2010 Aug;36(8):1417-26.
- Silva PL, Cruz FF, Fujisaki LC, Oliveira GP, Samary CS, Ornellas DS, Maron-Gutierrez T, Rocha NN, Goldenberg R, Garcia CS, Morales MM, Capelozzi VL, Gama de Abreu M, Pelosi P, Rocco PR. Hypervolemia induces and potentiates lung damage after recruitment maneuver in a model of sepsis-induced acute lung injury. *Crit Care*. 2010;14(3):R114. Epub 2010 Jun 14.
- Silva PL, Moraes L, Santos RS, Samary C, Ornellas DS, Maron-Gutierrez T, Morales MM, Saddy F, Capelozzi VL, Pelosi P, Marini JJ, Gama de Abreu M, Rocco PR. Impact of pressure profile and duration of recruitment maneuvers on morphofunctional and biochemical variables in the experimental lung injury. *Crit Care Med*. 2011 Jan 21. [Epub ahead of print].
- Wendt CH, Polunovsky VA, Petersons MS, et al. Alveolar epithelial cells regulate the induction of endothelial cell apoptosis. *Am J Physiol (Cell Physiol)* 1994; 267: C893-900.
- Santiago VR, Rzezinski AF, Nardelli LM, Silva JD, Garcia CS, Maron-Gutierrez T, Ornellas DS, Morales MM, Capelozzi VL, Marini J, Pelosi P, Rocco PR. Recruitment maneuver in experimental acute lung injury: the role of alveolar collapse and edema. *Crit Care Med*. 2010 Nov;38(11):2207-14.
- Albeda SM, Smith CW, Ward PA. Adhesion molecules and inflammatory injury. *FASEB J* 1994; 8: 504-512.
- Harris T, Bernard G, Brigham K, et al. Lung microvascular transport properties measured by multiple indicator dilution methods in patients with adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 272-280.
- Gregory T, Longmore W, Moxley M, et al. Surfactant chemical composition and biophysical activity in acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1991; 88: 1976-1981.
- Ab'Saber AM, Borges ER, Parra ER, Hoelz C, Teodoro WR, Capelozzi VL, Barbas CSV. Differences between Fatal Acute Respiratory Distress Syndrome and Fatal Alveolar Hemorrhage at Confocal Scanning Laser Microscopy. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3 (April): A201.
- Katzenstein, A. L. Pathogenesis of "fibrosis" in interstitial pneumonia: an electron microscopic study. *Hum Pathol* 1985; 16:1015-1024.
- Myers, J. L. and A. L. Katzenstein. Epithelial necrosis and alveolar collapse in the pathogenesis of usual interstitial pneumonia. *Chest* 1988; 94:1309-1311.
- Kawanami, O., V. J. Ferrans, and R. G. Crystal. Structure of alveolar epithelial cells in patients with fibrotic lung disorders. *Lab Invest* 1982; 46:39-53.
- Gomes MM. Relevância da lesão da unidade epitélio/membrana basal epitelial no remodelamento arquitetural precoce das pneumonias intersticiais idiopáticas. Tese de Doutorado FMUSP, 2003.
- Idell S, Kucich U, Fein A, et al. Neutrophil elastase-releasing factors in bronchoalveolar lavage from patients with adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir*

- Dis 1985; 132: 1098-1105.
21. Beckman J, Beckman T, Chen J, et al. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 1620-1624.
 22. McGuire WW, Spragg RC, Cohen AB, Cochrane CG. Studies on the pathogenesis of the adult respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1982; 69: 543-553.
 23. Cochrane CG, Spragg R, Revak SD. Pathogenesis of the adult respiratory distress syndrome: evidence of oxidant activity in bronchoalveolar lavage fluid. *J Clin Invest* 1983; 71: 754-761.
 24. Parsons PE, Moore FA, Moore EE, et al. Studies on the role of tumor necrosis factor in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 694-700.
 25. Chao MC, Garcia CS, de Oliveira MB, Santos RS, Lucas IH, Silva PL, Vieira-Abreu A, de Castro-Faria-Neto HC, Parra-Cuentas ER, Capelozzi VL, Pelosi P, Rocco PR. Degree of endothelium injury promotes fibroelastogenesis in experimental acute lung injury. *Respir Physiol Neurobiol*. 2010 Sep 30;173(2):179-88.
 26. Miller EJ, Cohen AB, Nagao S, et al. Elevated levels of NAP-1/IL-8 are present in the airspaces of patients with the adult respiratory distress syndrome and are associated with increased mortality. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 427-432.
 27. Liebler JM, Qu Z, Buckner B, Powers MR, Rosenbaum JT. Fibroproliferation and mast cells in the acute respiratory distress syndrome. *Thorax* 1998; 53: 823-829.
 28. Rocco PR, Negri EM, Kurtz PM, Vasconcellos FP, Silva GH, Capelozzi VL, Romero PV, Zin WA. Lung tissue mechanics and extracellular matrix remodeling in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(6):1067-71.
 29. Pugin J, Verghese G, Widmer MC, Matthay MA. The alveolar space is the site of intense inflammatory and profibrotic reactions in the early phase of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1999; 27: 304-312.
 30. Rocco PR, Souza AB, Faffe DS, Passaro CP, Santos FB, Negri EM, Lima JG, Contador RS, Capelozzi VL, Zin WA. Effect of corticosteroid on lung parenchyma remodeling at an early phase of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(6):677-84.
 31. Prota LF, Lassance RM, Maron-Gutierrez T, Castiglione RC, Garcia CS, Santana MC, Souza-Menezes J, Abreu SC, Samoto V, Santiago MF, Capelozzi VL, Takiya CM, Rocco PR, Morales MM. Bone marrow mononuclear cell therapy led to alveolar-capillary membrane repair, improving lung mechanics in endotoxin-induced acute lung injury. *Cell Transplant*. 2010;19(8):965-71.
 32. Araújo IM, Abreu SC, Maron-Gutierrez T, Cruz F, Fujisaki L, Carreira H Jr, Ornellas F, Ornellas D, Vieira-de-Abreu A, Castro-Faria-Neto HC, Muxfeldt Ab'Saber A, Teodoro WR, Diaz BL, Peres Dacosta C, Capelozzi VL, Pelosi P, Morales MM, Rocco PR. Bone marrow-derived mononuclear cell therapy in experimental pulmonary and extrapulmonary acute lung injury. *Crit Care Med*. 2010 Aug;38(8):1733-41.
 33. Snyder LS, Hetz MI, Peterson MS, et al. Acute lung injury: pathogenesis of intraalveolar fibrosis. *J Clin Invest* 1991; 88: 663-673.
 34. Adamson IY, Hedgecock RC, Bowden DH. Epithelial cell-fibroblast interactions in lung injury and repair. *Am J Pathol* 1990; 137: 385-392.
 35. Rocco PR, Zin WA. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: are they different? *Curr Opin Crit Care* 2005;11(1):10-7.
 36. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease: different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:3-11.
 37. Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, Paolo S, Chiara G, Capelozzi VL, Barbas CS, Chiaranda M, Gattinoni L. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur Respir J Suppl* 2003; 42: 48s-56s.
 38. Hoelz C, Negri EM, Lichtenfels AJ, Conceição GM, Barbas CS, Saldiva PHN, Capelozzi VL. Morphometric differences in pulmonary lesions in primary and secondary SDRA. A preliminary study in autopsies. *Pathol Res Pract* 2001;197:521-30.
 39. Negri EM, Hoelz C, Barbas CSV, Montes GS, Saldiva PHN, Capelozzi VL. Acute remodeling of parenchyma in pulmonary and extrapulmonary SDRA. An autopsy study of collagen elastic system fibers. *Pathol Res Pract* 2002; 198: 355-361.
 40. Rozin GF, Gomes MM, Parra ER, Kairalla RA, de Carvalho CRR, Capelozzi VL. Collagen and elastic system in the remodelling process of major types of idiopathic interstitial pneumonias (IIP). *Histopathol* 2005; 46, 413-421.
 41. Canzian M, Soeiro A, de Lima Taga MF, Barbas CS, Capelozzi VL. Correlation between surgical lung biopsy and autopsy findings and clinical data in patients with diffuse pulmonary infiltrates and acute respiratory failure. *Clinics* 2006; 61: 425-432.
 42. Menezes SL, Bozza PT, Neto HC, Laranjeira AP, Negri EM, Capelozzi VL, Zin WA, Rocco PR. Pulmonary and extrapulmonary acute lung injury: inflammatory and ultrastructural analyses. *J Appl Physiol* 2005; 98 (5):1777-83.
 43. Santos FB, Nagato LK, Boechem NM, Negri EM, Guimaraes A, Capelozzi VL, Faffe DS, Zin WA, Rocco PR. Time course of lung parenchyma remodeling in pulmonary and extrapulmonary acute lung injury. *J Appl Physiol* 2006;100(1):98-106.

Artigo original

Avaliação da Mecânica Respiratória na Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo.

Evaluation of Respiratory Mechanics in Acute Respiratory Distress Syndrome.

Felipe Saddy^{1,2,3}.

RESUMO

A mecânica do sistema respiratório é um alicerce fundamental para o entendimento da ventilação mecânica, seus efeitos e aplicações clínicas. A presente revisão discute as bases para a mensuração e análise da mecânica respiratória na síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA), assim como suas implicações no diagnóstico e estratégias ventilatórias. Ademais, ressalta as evidências mais significativas da literatura acerca da importância do estudo da mecânica respiratória para a proteção pulmonar e melhora do prognóstico de pacientes com SDRA.

Descritores: complacência pulmonar; resistência das vias respiratórias; mecânica respiratória.

ABSTRACT

The analysis of respiratory system mechanics is essential for the understanding of mechanical ventilation, its effect and clinical applications. The present revision presents the basis for the measurement and analysis of respiratory mechanics in acute respiratory distress syndrome (ARDS), as well as its implications in the diagnosis and ventilator strategies. Additionally, this revision focused on the most important evidence of the literature concerning the importance of respiratory mechanics analysis for lung protection and ARDS patients' prognosis.

Keywords: lung compliance; airway resistance; respiratory mechanics.

INTRODUÇÃO

A mecânica é a parte da física que analisa o movimento, as variações de energia e as forças que atuam sobre um corpo, objeto ou sistema. Dessa forma, pode-se imaginar a importância de sua mensuração e monitorização quando inserida no contexto do sistema respiratório, principalmente quando ocorre a falência ou o desequilíbrio desse sistema, e existe a necessidade de suporte ventilatório, responsável pela manutenção da vida pela sustentação da troca gasosa e por uma adequada oferta tecidual de oxigênio.

Entretanto, essa mesma terapia de suporte pode se tornar um poderoso e impiedoso algoz, determinando de forma negativa o prognóstico de pacientes

em estado grave com lesão pulmonar aguda (LPA) ou síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) caso haja demasiada insuflação ao término da inspiração ou excessivo colapso alveolar ao término da expiração. Isso pode determinar a piora da lesão pulmonar (ou seja, causando lesão pulmonar induzida ou associada à ventilação mecânica), assim como a descompartmentalização da resposta inflamatória pulmonar, que alcança a circulação e pode resultar em disfunção orgânica extrapulmonar e morte (1,2).

A monitorização e a análise da mecânica do sistema respiratório podem auxiliar no diagnóstico de doenças pulmonares e no entendimento da dinâmica ventilatória durante a ventilação mecânica, o que

1. Unidade Ventilatória, Hospital Copa D'Or, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

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

3. Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, IBCCF, Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Não há conflitos de interesse.

Endereço para correspondência: Felipe Saddy. Avenida Malibu, 143, apto. 305, bl. 01, Barra da Tijuca. CEP: 22793-295, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
Tel: +55 21 9333-6514. E-mail: fsaddy@gmail.com.

permite ajustar de forma adequada ou “protetora” os parâmetros ventilatórios para cada paciente que se encontra dependente de suporte ventilatório e, principalmente, para aqueles com LPA/SDRA.

EQUAÇÃO DO MOVIMENTO

A pressão aplicada ao sistema respiratório de um paciente sob ventilação mecânica é a soma da pressão gerada pelo respirador — medida na abertura da via aérea (ou seja, a boca) — e a pressão gerada pela musculatura respiratória, que pode ser descrita pela equação do movimento:

$$P_{SR} = P_{AO} + P_{mus} = V' \times R + \frac{V}{C} + k \quad [1]$$

onde P_{SR} é a pressão do sistema respiratório, P_{AO} é a pressão na abertura da via aérea, P_{mus} é a pressão gerada pela musculatura respiratória, V é o volume, V' é o fluxo, R é a resistência das vias aéreas, C é a complacência do sistema respiratório, e k é a constante que representa a *positive end-expiratory pressure* (PEEP, pressão expiratória final positiva, ou quando associada a auto-PEEP, PEEP total).

Quando a atividade respiratória do paciente é inteiramente passiva, ou seja, a ventilação é controlada, a pressão desenvolvida pela musculatura respiratória é insignificante, e a pressão necessária para mover o ar para o interior e para o exterior do sistema respiratório pode ser descrita pela equação do movimento simplificada:

$$P_{SR} = P_{AO} = V' \times R + \frac{V}{C} + k \quad [2]$$

A equação do movimento pode ser desmembrada em dois componentes conforme a característica das forças a serem superadas: o componente resistivo e o componente elástico.

$V' \times R$ corresponde à pressão dissipada através da via aérea e do tubo endotraqueal para superar forças de fricção geradas pelo fluxo de gás, o qual, associado ao V' , determina a resistência do sistema respiratório.

V/C corresponde à pressão que deve ser aplicada no sistema para superar as forças elásticas; V/C depende tanto do volume insuflado em excesso ao volume residual, quanto da complacência do sistema respiratório.

COMPONENTE RESISTIVO

Fluxo é o movimento do ar, que depende de um gradiente de pressão e é inversamente relacionado com a resistência ao fluxo. Essa relação pode ser descrita pela equação 3:

$$V' = \frac{\Delta P}{R} \quad [3]$$

onde ΔP é o gradiente de pressão.

Portanto, a mensuração da resistência pode ser realizada conforme a equação 4:

$$R = \frac{\Delta P}{V'} \quad [4]$$

O ΔP que gera o fluxo pode ser determinado ao final da inspiração, subtraindo-se a pressão de pico (ou dinâmica) da pressão de platô (ou estática) da via aérea, sendo essa última mensurada aplicando-se uma pausa ao final da fase inspiratória, o que resultará em fluxo zero no sistema respiratório. Em indivíduos normais, a resistência inspiratória raramente excede 15 cmH₂O/ml/s (3).

A resistência total do sistema respiratório pode ser dividida em seus dois componentes: “ohmico”, que representa a resistência da via aérea, e adicional, que representa o fenômeno viscoelástico ou diferentes constantes de tempo (*pendelluft*) (4), e ambas estão elevadas na SDRA, possivelmente por consequência dos seguintes fatores: via aérea preenchida ou “inundada”, hiperreatividade da via aérea, reflexos vagais e redução do volume pulmonar.

Gattinoni et al. relacionaram a resistência da via aérea com o volume pulmonar absoluto e assim obtiveram a “resistência específica da via aérea”, que não foi diferente do normal. Isso indica que o aumento da resistência na SDRA provavelmente não está relacionado ao estreitamento anatômico, mas sim ao volume pulmonar reduzido e, possivelmente, à redução da área pulmonar ventilada — referente ao pulmão de bebê (*baby lung*) (5-7).

Alguns estudos investigaram os efeitos de PEEP na resistência respiratória, e, em dois deles (8,9), observou-se uma elevação significativa e inesperada da mesma. Entretanto, geralmente a PEEP se relaciona com a redução da resistência das vias aéreas por induzir broncodilatação, tanto diretamente, quanto como resultado do aumento do volume pulmonar. Níveis de PEEP > 10 cmH₂O reduzem a resistência da via aérea de acordo com o volume pulmonar (8,10), mas também podem aumentar de forma significativa a resistência adicional (8,11), o que sugere que alterações nas propriedades viscoelásticas do tecido pulmonar ou a heterogeneidade de abertura e/ou colapso alveolar possam ocorrer quando um nível elevado de PEEP é aplicado na SDRA. Deve-se considerar também que a etiologia da SDRA pode influenciar no comportamento da resistência conforme a PEEP aplicada (12).

COMPONENTE ELÁSTICO

Os pulmões e a parede torácica podem ser considerados estruturas elásticas e apresentam uma característica, que é a elastância.

Elastância é definida como a variação de pressão (cmH₂O, mmHg ou kPa) por unidade de variação de volume (L ou ml) e é comumente usada para descrever as

propriedades elásticas do sistema respiratório, sendo expressa em $\text{cmH}_2\text{O}/\text{L}$, conforme a equação 5:

$$E_{sr} = \frac{\Delta P_{el,sr}}{\Delta V} \quad [5]$$

onde E_{sr} representa as propriedades elásticas do sistema respiratório, e $\Delta P_{el,sr}$ e ΔV são variações na pressão e no volume elástico transrespiratório, respectivamente. Assume-se que, no humano adulto ereto, a elastância estática respiratória encontra-se em $10 \text{ cmH}_2\text{O}/\text{L}$. E_{sr} é a soma da elastância estática pulmonar e da elastância da parede torácica, e cada uma encontra-se aproximadamente em $5 \text{ cmH}_2\text{O}/\text{L}$, conforme as equações 6-8:

$$Est,L = \frac{\Delta PL}{\Delta V} \quad [6]$$

$$Est,w = Est,sr - Est,L \quad [7]$$

$$Est,sr = Est,L + Est,w \quad [8]$$

onde Est,L é a elastância estática pulmonar, PL é a pressão transpulmonar, isto é, a diferença de pressão entre a abertura da via aérea e a pressão no espaço pleural — uma estimativa da pressão pleural sendo provida pela pressão esofágica (P_{es}) — Est,w é a elastância da parede torácica, Est,sr é a elastância estática respiratória, e Est,L é a elastância estática pulmonar.

Elastância é um termo popular entre os fisiologistas, e complacência, que é o inverso da elastância ($C = 1/E$), é mais popular entre os clínicos e intensivistas. Dessa forma, seguem as equações 9 e 10:

$$C_{st,sr} = \frac{\Delta V}{\Delta P_{el,sr}} \quad [9]$$

$$\frac{1}{C_{st,sr}} = \frac{1}{C_{st,L}} + \frac{1}{C_{st,w}} \quad [10]$$

onde $C_{st,sr}$ é a complacência estática do sistema respiratório (valor de $0,100 \text{ L}/\text{cmH}_2\text{O}$), $C_{st,L}$ é a complacência pulmonar (valor aproximado de $0,200 \text{ L}/\text{cmH}_2\text{O}$), e $C_{st,w}$ é a complacência da parede torácica (valor aproximado de $0,200 \text{ L}/\text{cmH}_2\text{O}$).

A definição das propriedades elásticas do sistema respiratório, do pulmão e da parede torácica com um único número faz sentido quando a relação volume \times pressão é linear durante a variação do volume. Entretanto, as propriedades elásticas completas do sistema respiratório, do pulmão e da parede torácica não podem ser descritas por um único valor. A relação volume \times pressão do sistema respiratório é linear apenas na porção central e torna-se achatada (complacência reduzida) quando ainda acomoda volumes pequenos (por exemplo, predomínio de áreas colapsadas em

paciente com SDRA), ou quando alcança volumes pulmonares elevados (próximo da capacidade pulmonar total), como um resultado da não linearidade da curva volume \times pressão pulmonar em volumes elevados (13). Na SDRA, a curva volume \times pressão do sistema respiratório apresenta formato sigmoide pela heterogeneidade da distribuição da lesão pulmonar (14).

Ressalta-se a importância do reconhecimento dos pontos de inflexão (P_{flex}) da curva, ou seja, aqueles nos quais a curva muda de direção, e esses são o P_{flex} inferior e superior. Entre esses pontos, na porção central, observa-se um padrão linear (descrito acima) onde, para um determinado volume, há menor variação de pressão (área de maior complacência). Por outro lado, antes do P_{flex} inferior e após o P_{flex} superior, há maior variação de pressão para um determinado volume (área de menor complacência; Figura 1). A partir do P_{flex} inferior, ocorre o início da abertura de áreas alveolares previamente colapsadas, e, após o P_{flex} superior, ocorre a hiperinsuflação alveolar, ou seja, são dois pontos relacionados a stress e strain pulmonares.

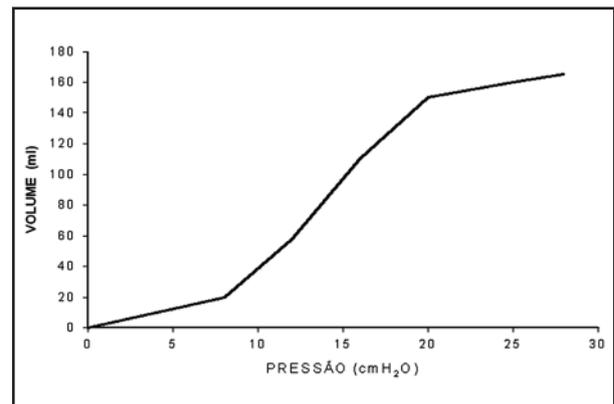


Figura 1 - Curva volume \times pressão estática na fase inspiratória do sistema respiratório em pulmão com SDRA.

PRESSÃO PLEURAL

A pressão no espaço pleural, conforme discutido anteriormente, tem fundamental importância na mensuração da pressão de distensão do sistema respiratório e, sob condições estáticas, pode ser utilizada da seguinte forma:

$$PL = P_{alv} - P_{pl} \quad [11]$$

onde P_{alv} representa a pressão alveolar, que é igual a pressão da via aérea (P_{AO}) ou pressão de platô mensurada de forma estática, ou seja, com fluxo de ar zero através de pausa inspiratória de 3-4 s no respirador (ao final da inspiração), e P_{pl} é a pressão pleural.

$$P_w = P_{pl} - P_{bs} \quad [12]$$

onde P_w representa a pressão transtorácica ou da parede torácica, e P_{bs} é a pressão da superfície corpórea (pressão barométrica).

$$P_{sr} = P_{pl} + P_w \quad [13]$$

ou

$$P_{sr} = P_{alv} - P_{pl} + P_{pl} - P_{bs} = P_{alv} - P_{bs} \quad [14]$$

onde P_{sr} é a pressão do sistema respiratório.

Portanto, a mensuração da pressão pleural torna-se necessária para a mensuração da pressão transpulmonar, que está diretamente relacionada com o nível de stress pulmonar, além de dividir a mecânica do sistema respiratório em um componente pulmonar e um da parede torácica.

Na prática clínica, não se executa a mensuração direta da pressão pleural pelos riscos envolvidos, e, por isso, dá-se preferência à mensuração da ΔP_{es} , já que essa reflete as mudanças na pressão pleural. Para tanto, instala-se um cateter de látex com balão ou preenchido com líquido no terço distal do esôfago, onde o mesmo entra em contato com as pleuras bilateralmente, e há menor interferência da pressão do mediastino (coração e grandes vasos). Seu posicionamento deve ser confirmado para que haja a correta leitura das variações das pressões intratorácicas (15).

As medidas de mecânica que podem ser realizadas e avaliadas à beira do leito e suas respectivas equações estão resumidas na Figura 2.

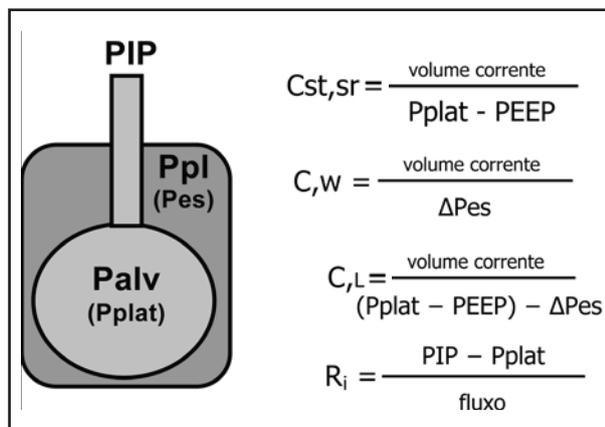


Figura 2 - Representação esquemática do tórax e as respectivas equações para a avaliação da mecânica à beira do leito. PIP = pressão de pico inspiratória; Ppl = pressão pleural; Palv = pressão alveolar; Pplat = pressão de platô; $C_{st,sr}$ = complacência estática do sistema respiratório; C_{w} = complacência da parede torácica; C_{L} = complacência pulmonar; R_i = resistência inspiratória.

EVIDÊNCIAS E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DA ANÁLISE DA MECÂNICA RESPIRATÓRIA NA SDRA

Diagnóstico

Ashbaugh et al. primeiramente descreveram a SDRA em adultos, em 1967, quando apresentaram 12 pacientes com início agudo de taquipneia, hipoxemia e redução da complacência do sistema respiratório (16).

O critério diagnóstico para a LPA e SDRA mais frequentemente utilizado é aquele descrito pela Conferência Americana e Europeia de Consenso em SDRA

(17); entretanto, um dos critérios que ainda é utilizado, não apenas na prática clínica, mas também em estudos da SDRA, é aquele descrito por Murray et al. (18), que propuseram uma forma de diagnóstico baseada em uma pontuação que leva em consideração quatro componentes: radiografia do tórax, hipoxemia, nível de PEEP em uso e complacência estática do sistema respiratório. Quando a pontuação encontra-se entre 0,1 e 2,5, constitui-se lesão pulmonar leve ou moderada, e, quando maior que 2,5, constitui-se SDRA.

Para a definição diagnóstica, faz-se necessária obrigatoriamente a presença de infiltrado alveolar bilateral na radiografia do tórax e hipoxemia. Entretanto, para a caracterização da gravidade, ou seja, para a diferenciação entre LPA e SDRA, a baixa complacência estática evidenciada diretamente pela sua mensuração ($< 40 \text{ ml/cmH}_2\text{O}$) e indiretamente pela necessidade de PEEP ($> 11 \text{ cmH}_2\text{O}$) deixam clara a importância da análise da mecânica no diagnóstico dessa síndrome no ambiente da terapia intensiva.

Manejo do Suporte Ventilatório

Em 1975, Suter et al. estudaram a fisiologia cardiopulmonar de 15 pacientes normovolêmicos com insuficiência respiratória aguda secundária a cirurgia, trauma, infecção ou distúrbios metabólicos (19). Utilizando-se um volume corrente (V_T) de 13-15 ml/kg, a PEEP foi titulada de zero até o nível em que havia significativa queda do débito cardíaco. Houve aumento do conteúdo arterial de oxigênio e redução do *shunt* pulmonar associados à elevação dos níveis de PEEP. Entretanto, houve queda do débito cardíaco quando se alcançou um nível elevado de PEEP. O termo "melhor" PEEP (*best PEEP*) foi utilizado para descrever o nível de PEEP que se correlacionava com o máximo transporte de oxigênio, e esse valor também encontrou correspondência na melhor complacência pulmonar (19).

Amato et al. (20) estudaram 53 pacientes com SDRA, que foram divididos em dois grupos: um grupo ventilado de forma "convencional" ($V_T = 12 \text{ ml/kg}$, PEEP mínimo para a manutenção de oxigenação aceitável e PaCO_2 entre 35 e 38 mmHg) e outro grupo ventilado de forma protetora, no qual a PEEP foi titulada utilizando-se a avaliação da curva volume \times pressão e mantida em 2 cmH_2O acima da P_{flex} inferior; utilizaram também $V_T < 6 \text{ ml/kg}$ e ΔP acima da PEEP $< 20 \text{ cmH}_2\text{O}$. Manobras de recrutamento com *continuous positive airway pressure* (CPAP, pressão positiva contínua nas vias aéreas) de 35-40 cmH_2O por 40 s eram frequentemente utilizadas. Esse foi o primeiro estudo controlado e randomizado que mostrou uma redução da mortalidade em pacientes ventilados de forma protetora (38% vs. 71%; $p < 0,001$).

Subsequentemente, Villar et al. (21), através de um estudo multicêntrico, controlado e randomizado, incluíram 95 pacientes e utilizaram um protocolo muito semelhante ao de Amato et al. (20). Compararam a

estratégia ventilatória convencional com a protetora, na qual o V_T e as pressões em vias aéreas eram limitados, além de utilizarem a curva volume \times pressão do sistema respiratório alcançando pressões inspiratórias entre 35 e 40 cmH₂O (recrutamento), e mantinham a PEEP em 2 cmH₂O acima da Pflex inferior. A estratégia baseada na análise da mecânica ventilatória (protetora) apresentou uma redução da mortalidade na UTI (32,0% vs. 53,3%; $p = 0,04$), e hospitalar (34,0% vs. 55,5%; $p = 0,041$), além de redução no tempo de ventilação mecânica ($6,02 \pm 7,95$ dias vs. $10,90 \pm 9,45$ dias; $p = 0,008$) e menor incidência de falência orgânica extrapulmonar (0,3 vs. 1,2; $p < 0,001$).

Talmor et al. (22) estudaram, em pacientes com SDRA, o impacto do ajuste do nível de PEEP baseado na mensuração da Pes, contemplando os seguintes parâmetros: $V_T = 6$ ml/kg e PEEP titulada para manter a pressão transpulmonar entre zero e 10 cmH₂O no final da expiração, sendo ajustada conforme uma tabela para FiO₂. Caso a pressão transpulmonar no final da inspiração fosse maior que 25 cmH₂O, o V_T seria reduzido (nunca foi necessário). Esse ajuste foi comparado com aquele da estratégia ventilatória preconizada pelo ARDS Network (23), ou seja, com $V_T \leq 6$ ml/kg e PEEP ajustada conforme uma tabela PEEP/FiO₂ (22). Todos os pacientes eram submetidos a manobras de

recrutamento com CPAP = 40 cmH₂O por 30 s para homogeneização pulmonar antes da randomização.

O estudo em questão apresentava como objetivo primário a avaliação da oxigenação (PaO₂/FiO₂) entre os grupos e, secundariamente, avaliava a complacência estática do sistema respiratório e o prognóstico. O estudo foi interrompido após a inclusão de 61 pacientes porque havia alcançado seu objetivo primário: a relação PaO₂/FiO₂ após 72 h de inclusão era 131 mmHg maior no grupo tratado guiado com a Pes ($p = 0,002$). A complacência estática do sistema respiratório melhorou significativamente desde as primeiras 24 h do estudo e, com 72 h, manteve-se melhor no grupo com Pes (45 ± 14 ml/cmH₂O vs. 35 ± 9 ml/cmH₂O; $p = 0,005$). Além disso, a taxa de mortalidade foi menor nos pacientes tratados com Pes (17% vs. 39%; $p = 0,055$).

CONCLUSÕES

O entendimento da mecânica respiratória em pacientes com SDRA e sua aplicação na prática clínica diária podem auxiliar de forma bastante significativa no diagnóstico e no ajuste dos parâmetros ventilatórios, garantindo adequada proteção pulmonar durante a manutenção do suporte ventilatório, além de poder conferir uma repercussão prognóstica positiva para esses pacientes

REFERÊNCIAS

1. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 54-61.
2. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, Perrot M, Fischer S, Edwards V, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2003; 289: 2104-2112.
3. MacIntyre NR. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support. *Chest* 2001; 120: 375S-396S.
4. Bates JHT, Rossi A, Milic-Emili J. Analysis of the behavior of the respiratory system with constant inspiratory flow. *J Appl Physiol* 1985; 58: 1840-1848.
5. Gattinoni L, Bombino M, Pelosi P, Lissoni A, Pesenti A, Fumagalli R et al. Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 1994; 271: 1772-1779.
6. Gattinoni L, D'Andrea L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, Fumagalli R. Regional effects and mechanism of positive end expiratory pressure in early adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 1993; 269: 2122-2127.
7. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med*. 2005; 31: 776-784.
8. Pelosi P, Cereda M, Foti G, Giacomini M, Pesenti A (1995) Alterations of lung and chest wall mechanics in patients with acute lung injury: effects of positive end expiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 152: 531-537.
9. Pesenti A, Pelosi P, Rossi N, Virtuani A, Brazzi L, Rossi A. The effects of positive end-expiratory pressure on respiratory resistance in patients with adult respiratory distress syndrome and in normal anesthetized subjects. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 101-107.
10. Eissa NT, Ranieri VM, Corbeil C, Chassé M, Braidy J, Milic-Emily J. Effects of positive end expiratory pressure, lung volume and inspiratory flow on interrupter resistance in patients with adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 538-543.
11. Katz JA, Zinn SE, Ozanne GM, Fairley HB. Pulmonary, chest wall, and lung-thorax elastances in acute respiratory failure. *Chest* 1981; 80: 304-311.
12. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 3-11.
13. Rhan H, Otis AB, Chadwick LE, Fenn WO. The pressure-volume diagram of the thorax and lung. *Am J Physiol* 1946; 146: 161-178.
14. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory system in acute respiratory failure: computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 730-736.
15. Baydur A, Behrakis PK, Zin WA et al. Simple method for assessing the validity of the esophageal balloon technique. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 788-791.
16. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2: 319-323.
17. 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: 818-824.

18. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 720-723.
19. Suter PM, Fairley B, Isenberg MD. Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *N Engl J Med* 1975; 292: 284-289.
20. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GPP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 347-354.
21. Villar J, Kacmarek RM, Méndez-Perez L, Aguirre-Jaime A, ARIES Network. 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: 1311-1318.
22. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell C, Ritz R, Lisbon A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med* 2008; 359: 2095-2104.
23. 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.

Artigo original

Volumetric Capnography in Acute Respiratory Distress Syndrome. Capnografia Volumétrica na Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo.

Pablo V. Romero¹ and Lluís Blanch^{2,3}.

ABSTRACT

Volumetric capnography is especially sensitive to disturbances affecting the efficiency of ventilation for gas exchange. Because lung homogeneity is a very fragile property, it is endangered in the majority of diseases that affect the airways, lung parenchyma, or alveolar microcirculation.

Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome can be conveniently monitored with volumetric capnography. The combination of two advanced technologies—airway flow monitoring and mainstream capnography—allows breath-by-breath bedside computerized determination of the physiological dead space, alveolar heterogeneity, and CO₂ elimination.

The use of volumetric capnography at the bedside can provide clinicians with important physiological and prognostic data, as well as allowing the effects of therapeutic interventions to be evaluated in critical ill patients receiving mechanical ventilation.

Keywords: acute lung injury; pulmonary ventilation; respiratory dead space; capnography.

RESUMO

A capnografia volumétrica é especialmente sensível aos problemas que afetam a eficiência da ventilação para a troca gasosa. Uma vez que a homogeneidade do pulmão é uma propriedade muito frágil, a medida da capnografia é um desafio na maioria das doenças que comprometem as vias aéreas, o parênquima pulmonar e a microcirculação alveolar.

A lesão pulmonar aguda e síndrome do desconforto respiratório agudo são situações que devem ser monitoradas com a capnografia volumétrica. Essa tecnologia avançada é uma combinação da medida do fluxo aéreo e a capnografia convencional, fazendo com que seja possível computar, à beira do leito, parâmetros como espaço morto, heterogeneidade alveolar e eliminação do CO₂.

O uso da capnografia volumétrica à beira do leito pode fornecer aos clínicos importantes informações fisiológicas e sobre o prognóstico, assim como seguir o efeito de intervenções terapêuticas nos doentes críticos ventilados mecanicamente.

Descritores: lesão pulmonar aguda; ventilação pulmonar; espaço morto respiratório; capnografia.

1. Laboratory of Pulmonary Function, Servei de Pneumologia, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Spain

2. Critical Care Center, Hospital de Sabadell, Corporació Sanitària Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Spain

3. Centro de Investigación Biomédica en Red-Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

Correspondence to: Pablo V. Romero. Unitat de Pneumologia Experimental, Unitat Docent de Bellvitge, IDIBELL, Universitat de Barcelona, C/Feixa Llarga s/n, 08907, L'Hospitalet de Llobregat, Spain. Tel.: +34 93 403 5807; Fax: +34 93 260 7689.

INTRODUCTION

Capnographic monitoring has become an important tool for ensuring patient safety. It allows early detection of pulmonary embolism and ventilator malfunction (1). It also reflects alterations in respiratory mechanics and provides prognostic data during cardiopulmonary resuscitation (2,3). In recent years, increasing interest in defining prognostic factors has led to a re-evaluation of some common physiological and clinical parameters used in intensive care (4-6).

Volumetric capnography provides a great amount of information on the functional status of the lung through the instantaneous recording of the expired CO₂ fraction (F_ECO₂) or CO₂ production (VCO₂[v]) versus expired volume (FECO₂[v]), contain an important amount of information on the functional status of the lung. In the past, the use of volumetric capnography in clinical practice was limited because of various problems related to measurement and interpretation. Once the difficulty inherent to the phase lag between volume and CO₂ signal had been overcome, the main technical problem related to mainstream capnometry became the fact that it is difficult to parameterize this curve without any visual reference points. Therefore, capnographic monitoring has often been reserved for the determination of end-tidal CO₂ tension (P_{ET}CO₂), in emergency trauma surgery, or in acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients (7,8). However, when the arterial-alveolar gradient of CO₂ is significantly altered, the P_{ET}CO₂ can be misleading (9,10), which limits its use in clinical practice. In recent studies conducted by our group (11,12), we revisited the VCO₂(v) and F_ECO₂(v) curves in order to obtain data that are more easily digitized than are those typically obtained from the time-based F_ECO₂ (F_ECO₂[t]) curve.

VOLUMETRIC CAPNOGRAPHY PARAMETERS

The shape of the expired capnograph depends on the homogeneity of gas distribution and alveolar ventilation (13). Lung heterogeneity creates regional differences in CO₂ concentration, and gas from regions with high ventilation/perfusion first appears in the upper airways during exhalation. This sequential emptying contributes to the positive slope of the alveolar plateau (13). Greater ventilation/perfusion heterogeneity leads to a steeper alveolar CO₂ slope (14).

Classically, three distinct phases have been identified in the F_ECO₂ versus F_ECO₂(v) curves: phase I, in which there is no CO₂ elimination corresponding to the exhalation of the gas content of the physiological dead space; phase II, a transition phase during which F_ECO₂ increases progressively; and phase III, or the "alveolar phase", a plateau during which F_ECO₂ increases almost in parallel with expired volume. These phases cannot be identified without visual reference points defining the transitions between phases. Many computerized procedures have been unsuccessful because the transitions between phases are seamless. A new approach

to volumetric capnography involves the use of the F_ECO₂ versus VCO₂(v) curve, rather than the F_ECO₂ versus F_ECO₂(v) curve or the F_ECO₂ versus F_ECO₂(t) curve. In recent years, our group defined physiologically based parameters that do not require visual reference points on the curve and can be obtained by computerized procedures (11,12,15). Such parameters, old and new, can be continuously evaluated and averaged over many cycles in real time, therefore being useful for monitoring purposes.

End-Tidal CO₂ Fraction

To avoid the cardiac motion artifact, the end-tidal CO₂ fraction (F_{ET}CO₂) can be measured on the VCO₂(v) curve:

$$VCO_2 = \int F_{E}CO_2 \cdot dV \quad [1]$$

As the linear slope between expired volume and the VCO₂ of the segment defined by the end-expiratory 10% of the total number of expiratory samples of each breath (Figure 1).

Bohr Dead Space

The Bohr dead space (V_D^{Bohr}) can be calculated according to classical principles, assuming that F_{ET}CO₂ represents the alveolar fractional concentration of CO₂ in the following equation:

$$V_D^{Bohr}/V_T = 1 - (VCO_2^{tot}/V_T)/F_{ET}CO_2 \quad [2]$$

where V_T is the tidal volume and VCO₂^{tot} is the total CO₂ eliminated in the breath.

Pre-Interface Expirate

The pre-interface expirate (PIE) can be calculated according to the method devised by Wolff and Brunner (16,17) as the mean of the normalized distribution function of phase II. The volume at which this mean value is obtained represents the minimal mean volume of the convective airways, or PIE (16). Physiologically speaking, the PIE represents the expired volume at which the interface between the airways and alveolar gas becomes identifiable upon the opening of the airways.

Slope of Phase III

The portion of the F_ECO₂(v) curve between PIE and V_T is divided into four segments. In accordance with Åström et al. (17), the slope of phase III (slope III) is calculated as the slope of the linear regression line between F_ECO₂ and volume for the two central segments.

Series Dead Space

The FECO₂(v) curve is corrected for the slope III between the PIE and end-tidal CO₂ volume. From the corrected new curve, the volume of the series dead space (V_D^{ser}) is calculated by the Fowler equal area method.

This procedure prevents overcorrection of phase II (17). The airway dead space (V_{Daw}) can be obtained by subtracting the instrumental dead space from the V_D^{ser} .

Index of Alveolar Heterogeneity

According to various authors (18,19), the difference between V_D^{ser} and V_D^{Bohr} is mainly attributable to unequal regional distribution, which distorts the curve beyond the PIE. An index of alveolar heterogeneity (IAH) can be calculated by relating the two magnitudes:

$$IAH(\%) = \left[1 - \frac{(V_T - V_D^{Bohr})}{(V_T - V_D^{ser})} \right] \cdot 100 \quad [3]$$

Alveolar Ejection Volume

As previously demonstrated (12,15), alveolar ejection volume (V_{AE}) can be determined from the $VCO_2(v)$ curve (Figure 1). It has been shown that, by pivoting on the end-expiratory point after linear fitting of the last end-expiratory segment, the slope of the $VCO_2(v)$ curve can be decreased by 5% in ventilated patients (11) and by 6% in spontaneously breathing patients (20). The new line crosses the $VCO_2(v)$ curve at a single point. The volume difference between this and the end-expiratory point corresponds to the V_{AE} . The V_{AE} tends to decrease as serial contamination of alveolar gas, heterogeneity, and phase II increase. According to the hypothesis of sequential gas exhalation, the V_{AE} fraction (V_{AE}/V_T ratio) is described as the fraction of V_T that is contaminated (because of alveolar heterogeneity and airway mixing), which is smaller than is that of the physiological dead space in terms of the end-tidal expired gas. In previous studies, performed in intubated individuals (healthy subjects and patients), V_{AE}/V_T was a satisfactory measure of the degree of lung impairment and correlated with other indices of the distribution of ventilation (13).

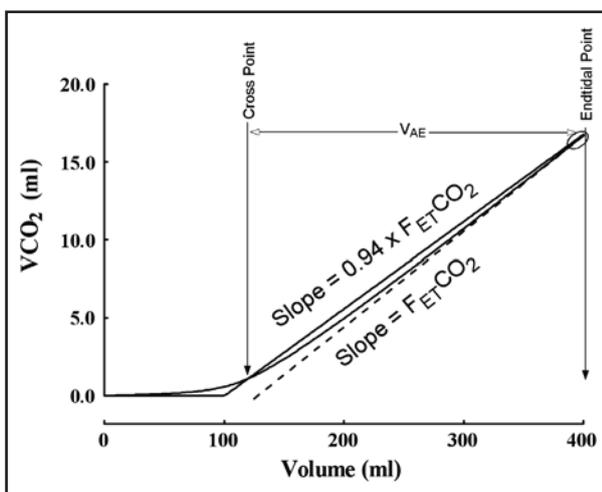


Figure 1 - Determination of V_{AE} on the $VCO_2(v)$ curve. $F_{ET}CO_2$ is obtained by linear fitting of the last end-expiratory segment (50 points) of the curve (ellipse).

Index of Ventilatory Efficiency

Because V_{AE} is directly dependent on V_T and V_D^{ser} , it seems appropriate to express it in relation to the magnitudes of those parameters. An index of ventilatory efficiency (IVE) can be calculated as follows:

$$IVE(\%) = \frac{V_{AE}}{(V_T - V_D^{ser})} \cdot 100 \quad [4]$$

In healthy subjects and in patients, the IVE is less dependent on V_T than are other capnographic indices (20).

VOLUMETRIC CAPNOGRAPHY IN ACUTE LUNG INJURY AND ARDS

Acute lung injury (ALI) is characterized by diffuse alveolar injury, alveolar collapse, or consolidation, together with severe vascular damage, protein-rich lung edema, surfactant inactivation, and inflammation. Patients with ALI or ARDS present with low ventilation/perfusion (and high alveolar CO_2 tension) in some regions of the lung, which typically coexist with other regions in which there is high ventilation/perfusion (and low alveolar CO_2 tension). The combination of these two conditions (caused by severe alveolar and vascular damage) results in increased pulmonary dead space and alveolar heterogeneity. In addition, the pulmonary dead space is increased in individuals suffering from shock, systemic or pulmonary hypotension, and obstruction of pulmonary vessels (massive pulmonary embolus or microthrombosis). Artificial ventilation adds to the complexity of understanding in variations of dead space at the bedside because it can substantially affect dead space. Positive end-expiratory pressure (PEEP) levels that recruit collapsed lung can reduce the dead space, primarily by reducing intrapulmonary shunt, whereas overdistension of the lung promotes the development of high ventilation/perfusion regions and increases the dead space (21). Therefore, a number of pulmonary and extrapulmonary factors can affect the bedside interpretation of changes in the volume of the dead space.

Studies have shown that the hypoxemia seen in patients with ARDS is caused by intrapulmonary shunt and by low ventilation/perfusion ratios in some regions of the lung (22). In addition, the use of the multiple inert gas elimination technique has shown that, in patients with ARDS, a large portion of the ventilation is distributed to nonperfused or poorly perfused regions (22). In the oleic acid-injured lungs of dogs, Coffey et al. (21) found that high V_D/V_T correlated with shunt, inert gas dead space, and mid-range ventilation/perfusion heterogeneity. The available capnographic data indicate that, in ALI and ARDS patients, the distribution of ventilation is quite uneven and the ventilatory process is inefficient. In a study conducted by Blanch et al. (12), indices obtained from volumetric capnography (V_D^{Bohr}/V_T , slope III, and V_{AE}/V_T)

were markedly different in ALI and ARDS patients than in the controls. The V_D^{Bohr} and slope III were significantly higher in ALI and ARDS patients than in the controls, as well as being significantly higher in the patients with ARDS than in those with ALI. The V_{AE}/V_T was significantly lower in the ALI and ARDS patients than in the controls and was significantly lower in the ARDS patients than in ALI patients.

Effect of V_T

In recumbent, anesthetized healthy subjects, an increase in V_T increases ventilatory efficiency. Studies involving healthy subjects (23) have shown that relatively small increases in V_T result in greater convection-dependent heterogeneous ventilation, whereas that due to the interaction of convection and diffusion in the lung periphery decreases. In a study conducted by Romero et al. (11), volume had a significant effect on V_{AE}/V_T in healthy subjects but not in ARDS patients. These results are in agreement with those of Paiva et al. (24), who also showed that an increase in V_T reduces slope III in healthy subjects. In ARDS patients, an increase in V_T might be expected to recruit some alveolar units and to increase, to some extent, the degree of alveolar homogeneity (25). In fact, only if recruited units were strictly normal and homogeneous would they contribute to improving ventilatory and mechanical efficiency. We can reasonably suppose that the absence of a V_T -related increase in V_{AE}/V_T and IVE in ARDS patients is attributable to the fact that an increase in V_T does not effectively recruit new lung areas or that most of the alveoli recruited are diseased. This raises the hypothesis that increased physiologic dead space and decreased V_{AE}/V_T are indicators of a poor prognosis in ARDS and that their evolution during treatment has an impact on outcomes (26-29).

Effect of PEEP

The alveolar dead space is significantly increased in ALI and is not affected by the use of PEEP. However, when PEEP is administered to recruit collapsed lung units (resulting in improved oxygenation), the alveolar dead space decreases unless overdistension impairs alveolar perfusion. Breen and Mazumdar (30) found that the application of 11 cmH₂O of PEEP in anesthetized,

mechanically ventilated, open-chested dogs increased the physiological dead space, reduced $V_{CO_2\text{tot}}$ and resulted in a poorly defined alveolar plateau. These changes were mainly produced by a significant decrease in cardiac output related to the use of PEEP. Tusman et al. (31) tested the usefulness of the dead space parameter for determining open-lung PEEP in eight pigs submitted to lung lavage. We find it interesting that the alveolar dead space correlated well with arterial oxygen tension, normally aerated areas, and non-aerated areas in all animals, with a sensitivity of 89% and a specificity of 90% for detecting lung collapse. However, in saline lavage-induced experimental animal models of ARDS, there is considerable potential for recruitment that increases in parallel with increases in PEEP (32), and comparisons with ARDS in humans should therefore be made with caution.

The relationship between the effects of PEEP on volumetric capnography and respiratory mechanics have been studied in patients with normal lungs, patients with moderate ALI, and patients with severe ARDS. Blanch et al. (12) found that patients with ARDS presented with markedly lower respiratory system compliance and greater total respiratory system resistance than did controls. Although an increase in PEEP improved respiratory mechanics in healthy subjects and worsened lung tissue resistance in patients with respiratory failure, it did not affect volumetric capnography indices. Smith and Fletcher (33) studied heart surgery patients and also found that PEEP did not modify CO₂ elimination in the immediate postoperative period. Beydon et al. (34) studied the effect of PEEP on the dead space in patients with ALI. The authors found a high V_D/V_T that was unaffected by raising PEEP from 0 to 15 cmH₂O. Patients in whom oxygenation improved with PEEP showed a concurrent decrease in V_D/V_T and vice versa. In an experimental animal model of oleic acid-induced ARDS, Coffey et al. (21) found that low PEEP reduced physiological V_D/V_T and intrapulmonary shunt. Conversely, in the same animals, high PEEP increased the fraction of ventilation delivered to areas with high ventilation/perfusion, resulting in increased physiological V_D/V_T . Variations in V_D/V_T after the initiation of PEEP largely depend on the type, degree, and stage of lung injury.

REFERÊNCIAS:

1. Moreira MM, Terzi RG, Pereira MC, Grangeia Tde A, Paschoal IA. Volumetric capnography as a noninvasive diagnostic procedure in acute pulmonary thromboembolism. *J Bras Pneumol*. 2008;34(5):328-32.
2. Society of Critical Care Medicine: Task force on guidelines. Recommendations for services and personnel for delivery of care in critical care setting. *Crit Care Med* 1998; 16(8): 809-811
3. AARC Clinical Practice Guideline Capnometry/Capnography during mechanical ventilation. *Respir Care* 1995 (12): 40:1321-1332
4. Monchi M, Bellenfant F, Cariou A, Joli L, Thebert D, Laurent I, Dhainaut J, Brunet F (1998) Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome. A multivariate analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 158(4):1076-1081
5. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, Canales H, Sàenz G, Moseinco M, Pozo M, Gómez A, Baredes N, Jannello G, Osatnik J Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2002; 30(11): 2450-2456
6. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J,

- Lewandowski K, Bion J, Romand JA, Villar J, Thorsteinsson A, Damas P, Armaganidis A, Lemaire F; ALIVE Study Group. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med.* 2004; 30(1):51-61
7. Tyburski JG, Carlin AM, Harvey EH, Steffes C, Wilson RF. End-tidal CO₂-arterial CO₂ differences: a useful intraoperative mortality marker in trauma surgery. *J Trauma* 2003; 55(5):892-896
 8. Nuckton TJ, Alonso JA, Kallet RH, Daniel BM, Pittet JF, Eisner MD, Matthay A. Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2002; 346(17):1281-1286
 9. Fletcher R, Jonson B, Cumming G, Brew J. The concept of dead space with special reference to the single breath test for carbon dioxide. *Br J Anesth.* 1981; 53(1):77-88
 10. Lucangelo U, Blanch L. Dead space. *Intensive Care Med.* 2004; 30(4):576-579
 11. Romero PV, Lucangelo U, Lopez Aguilar J, Fernandez R, Blanch L. Physiologically based indices of volumetric capnography in patients receiving mechanical ventilation. *Eur Resp J.* 1997; 10(6): 1309-1315
 12. Blanch L, Lucangelo U, Lopez-Aguilar J, Fernandez R, Romero PV. Volumetric capnography in patients with acute lung injury: effects of positive end-expiratory pressure. *Eur Respir J.* 1999; 13(5):1048-1054
 13. Engel LA. Intra-regional gas mixing and distribution. In: Engel LA, Paiva M, eds. *Gas Mixing and Distribution in the Lung.* New York, Marcel Dekker Inc., 1985; pp. 287-358.
 14. You B, Peslin R, Duvivier C, Dang Vu V, Grilliat JP. Expiratory capnography in asthma: evaluation of various shape indices. *Eur Respir J.* 1994; 7(2): 318-323
 15. Romero PV, López-Aguilar J, Lucangelo U, Blanch L. Alveolar ejection ratio elucidated from VCO₂ vs Vt curves. *Intensive Care Med.* 1995; 21:545
 16. Wolff G, Brunner JX. Series dead space volume assessed as the mean value of a distribution function. *Int J Clin Monit Comp* 1984; 1(3): 177-181
 17. Åström E, Niklason L, Drefeldt B, et al. Partitioning of dead space – a method and reference values in the awake human. *Eur Respir J* 2000; 16(4): 659-684
 18. Kars AH, Goorden G, Stijnen T, et al. Does phase 2 of the expiratory Pco₂ versus volume curve have a diagnostic value in emphysema patients?. *Eur Respir J* 1995; 8(1): 86-92.
 19. Romero PV. Capnography: Basic Concepts. In Gullo A, editor. *Anesthesia, Pain, Intensive Care and Emergency Medicine.* Vol 15. Milano: Springer-Verlag Italia; 2001, p. 135-148.
 20. Romero PV, Rodriguez B, de Oliveira D, Blanch L, Manresa F. Volumetric capnography and chronic obstructive pulmonary disease staging. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2007;2(3):381-91
 21. Coffey RL, Albert RK, Robertson HT. Mechanisms of physiologic dead space response to PEEP after acute oleic acid lung injury. *J Appl Physiol.* 1983 55(5):1550-1557
 22. Ralph DD, Robertson HT, Weaver LJ, Hlastala MP, Carrico CJ, Hudson LD. Distribution of ventilation and perfusion during positive end-expiratory pressure in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131(1): 54–60.
 23. Crawford AB, Makowska M, Engel LA. Effect of tidal volume on ventilation maldistribution. *Respir Physiol* 1986; 66(1): 11–25.
 24. Paiva M, Van Muylem A, Ravez P, Yernault JC. Inspired volume dependence of the slope of alveolar plateau. *Respir Physiol* 1984; 56(3): 309–325.
 25. Blanch L, Fernandez R, Vallés J, Solé J, Roussos C, Artigas A. Effect of two tidal volumes on oxygenation and respiratory system mechanics during the early stage of adult respiratory distress syndrome. *J Crit Care* 1994; 9(3): 151–158
 26. Nuckton TJ, Alonso JA, Kallet RH, Daniel BM, Pittet JF, Eisner MD, Matthay MA. Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2002;346(17):1281-1286.
 27. Cepkova M, Kapur V, Ren X, Quinn T, Zhuo H, Foster E, Liu KD, Matthay MA. Pulmonary dead space fraction and pulmonary artery systolic pressure as early predictors of clinical outcome in acute lung injury. *Chest.* 2007; 132(3):836-842.
 28. Kallet RH, Alonso JA, Pittet JF, Matthay MA. Prognostic value of the pulmonary dead-space fraction during the first 6 days of acute respiratory distress syndrome. *Respir Care.* 2004;49:1008-1014.
 29. Lucangelo U, Bernabè F, Vatua S, Degrassi G, Villagrà A, Fernandez R, Romero PV, Saura P, Borelli M, Blanch L. Prognostic value of different dead space indices in mechanically ventilated patients with acute lung injury and ARDS. *Chest.* 2008;133(1):62-71.
 30. Breen PH, Mazumdar B. How does positive end-expiratory pressure decrease CO₂ elimination from the lung? *Respir Physiol* 1996;103(3):233-242.
 31. Tusman G, Suarez-Sipmann F, Böhm SH, Pech T, Reissmann H, Meschino G, Scandurra A, Hedenstierna G. Monitoring dead space during recruitment and PEEP titration in an experimental model. *Intensive Care Med* 2006; 32(11):1863-1871.
 32. Matute-Bello G, Frevert CW, Martin TR. Animal models of acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008; 295(3):L379-399.
 33. Smith RP, Fletcher R. Positive end-expiratory pressure has little effect on carbon dioxide elimination after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2000; 90(1):85-88.
 34. Beydon L, Uttman L, Rawal R, Jonson B. Effects of positive end-expiratory pressure on dead space and its partitions in acute lung injury. *Intensive Care Med* 2002; 28(9):1239-1245.

Artigo original

Como Determinar a Volemia em Pacientes com Lesão Pulmonar Aguda/Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo.

Determining Blood Volume in Patients with Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome.

Pedro L. Silva¹, Marcelo Gama de Abreu².

RESUMO

A morbidade e a mortalidade de pacientes com lesão pulmonar aguda (LPA) ou síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) permanecem elevadas. Devido às alterações na membrana alvéolo-capilar, assim como uma possível elevação da pressão hidrostática, a reposição volêmica passa a ter extrema importância. Para tal, são necessárias avaliações precisas do estado volêmico e da previsão da resposta hemodinâmica.

Estudos recentes enfatizam a indução de um balanço negativo em pacientes com LPA que não se encontram em choque circulatório. Novos estudos têm focado em alternativas menos invasivas e mais precisas na abordagem de fluidos em pacientes com LPA/SDRA. Nesse contexto, recentes estudos têm demonstrado a superioridade de parâmetros dinâmicos sobre parâmetros estáticos na responsividade de fluidos. Além disso, parâmetros que forneçam informações importantes de pré-carga cardíaca e do grau de edema pulmonar têm sido enfatizados por alguns ensaios clínicos de pequeno porte.

Indica-se a restrição de fluidos em pacientes com LPA/SDRA desde que não haja choque circulatório. Nessa situação, considere-se o uso de parâmetros dinâmicos para determinar a quantidade e o tipo de fluido administrados. Para a determinação de edema pulmonar, lança-se mão da medida da água extravascular pulmonar, sabendo de suas potencialidades e limitações.

Descritores: lesão pulmonar aguda; hemodinâmica; termodiluição; água extravascular pulmonar; pressão arterial.

ABSTRACT

The morbidity and mortality remain elevated in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome (ALI/ARDS). Hemodynamic stabilization in such patients may require fluid resuscitation, but the increase in hydrostatic pressure may worsen lung edema in presence of increased permeability of the alveolar-capillary membrane. Therefore, accurate evaluation of the fluid state and prediction of the hemodynamic response are essential.

Recent studies have focused on the induction of a negative fluid balance in ALI patients who are not in circulatory shock. Other studies of ALI/ARDS patients have focused on fluid management strategies that are less invasive and more accurate. In this context, recent studies have demonstrated the superiority of dynamic parameters over static parameters in determining the hemodynamic response. In addition, parameters that furnish useful data regarding cardiac preload and the degree of pulmonary edema have been emphasized in recent small clinical trials.

In ALI/ARDS patients, fluid restriction is indicated if there are no clinical signs of circulatory shock. In such cases, the nature and quantity of fluid administered should be determined on the basis of the dynamic parameters. To screen for pulmonary edema, extravascular lung water can be measured, assuming that its potential and limitations are borne in mind.

Keywords: acute lung injury; hemodynamics; thermodilution; extravascular lung water; blood pressure.

1. Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, IBCCF, Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ, Rio de Janeiro, Brasil.

2. Pulmonary Engineering Group, Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Alemanha.

Não existe conflito de interesses por parte dos autores do trabalho.

Endereço para correspondência: Pedro Leme Silva. Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro de Ciências da Saúde, Avenida Carlos Chagas Filho, s/n, Bloco G-014, Ilha do Fundão. CEP: 21941-902, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel: +55 21 2562-6530. Fax: +55 21 2280-8193. E-mail: pedro.leme@gmail.com.

INTRODUÇÃO

A lesão pulmonar aguda (LPA) e a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) são problemas de saúde pública (1), com taxas de mortalidade de aproximadamente 34-58% (2). A LPA/SDRA resulta de doenças com lesão direta do epitélio alveolar (LPA/SDRA pulmonar), como, por exemplo, pneumonia e aspiração gástrica, mas também com lesão indireta (LPA/SDRA extrapulmonar), ou seja, secundária a uma resposta inflamatória sistêmica que lesa primariamente o endotélio capilar, como na sepse. Devido a essa alteração estrutural, juntamente com a instabilidade hemodinâmica ocasionada pela liberação de diversos mediadores inflamatórios na corrente sanguínea durante o curso da LPA/SDRA (3), a reposição volêmica é de extrema importância. Para tanto, é necessária uma avaliação precisa do estado volêmico, bem como da resposta hemodinâmica após a infusão de fluidos.

Atualmente, existem vários dispositivos para a monitorização hemodinâmica avançada, tais como cateter de artéria pulmonar (CAP), sistemas baseados no método de contorno da curva de pressão arterial e termodiluição periférica (sistema PiCCO™; Pulsion Medical Systems, Munique, Alemanha) e ecocardiografia transesofágica, dentre outros. Através desses, diversos parâmetros podem ser obtidos, tais como pressão arterial sistêmica; pressão venosa central (PVC); pressão de artéria pulmonar; pressão de oclusão de artéria pulmonar (POAP); débito cardíaco (DC), derivado tanto do CAP, quanto do método transpulmonar; índice de volume sanguíneo intratorácico (VSIT); índice de água extravascular pulmonar (IAEVP); e variação da pressão de pulso e de volume sistólico (ΔPP e ΔVS).

A presente revisão teve como objetivo abordar aspectos peculiares da estabilização hemodinâmica através de infusão de fluidos em pacientes com LPA/SDRA.

SDRA E MANEJO DE FLUIDOS

O manejo de fluidos em pacientes com LPA tem sido uma área de controvérsias por aproximadamente três décadas (4). Apesar de a alteração da permeabilidade vascular ser o principal mecanismo responsável para a formação do edema pulmonar na LPA, a elevação na pressão hidrostática também pode contribuir para a formação do edema intersticial quicá alveolar. Com o objetivo de responder a questões clínicas, foi conduzido um estudo prospectivo, randomizado e multicêntrico no qual se compararam uma estratégia conservadora e outra liberal, baseadas no manejo de fluidos e diuréticos juntamente com mensurações seriadas da PVC e POAP em valores pré-determinados (5). Embora sem efeito sobre a mortalidade, pacientes submetidos à estratégia conservadora puderam ser liberados da ventilação mecânica antes daqueles submetidos à

estratégia liberal, apresentando também melhora no índice de oxigenação e no escore de injúria pulmonar, sem prejuízo na função de órgãos à distância. Uma recente análise retrospectiva, utilizando os dados do *Fluid and Catheter Treatment Trial*, demonstrou que a estratégia conservadora de fluidos também acarretou efeitos benéficos em um subgrupo de pacientes com LPA e submetidos à cirurgia (6). Uma análise retrospectiva (7) de outro estudo multicêntrico e randomizado (8) confirmou esses resultados, enfatizando a importância da manutenção de um balanço negativo em pacientes com LPA desde que esses não estejam em choque. Para tal, são necessárias mensurações seriadas e precisas da hemodinâmica global.

COMO DETERMINAR A VOLEMIA NA SDRA CAP

Desde a introdução do CAP na década de 70, a monitorização hemodinâmica tem sido considerada parte do tratamento de pacientes críticos com choque circulatório com ou sem LPA (9). Entretanto, Connors et al., (10) demonstraram que a mortalidade pode na realidade ser maior entre os pacientes cujas terapias foram guiadas por parâmetros derivados do CAP. Esse estudo forneceu a base para a condução de outro estudo do grupo da *ARDS Clinical Network*, que colocou em cheque a inserção indiscriminada de CAP em unidades de terapia intensiva. Mesmo assim, alguns parâmetros merecem atenção no que concerne a administração de fluidos no paciente com LPA, tais como PVC, pressão de artéria pulmonar, POAP e o DC derivado da artéria pulmonar (DC_{ap}).

A PVC é o parâmetro mais comumente utilizado para acessar a pré-carga na terapia intensiva. A facilidade em acessar tal parâmetro é contrabalançada pela limitação genérica que parâmetros pressóricos têm em não necessariamente refletir parâmetros volumétricos. Não obstante, estudos recentes vêm utilizando a PVC em associação com outros parâmetros, como, por exemplo, pressão colóide-osmótica (PCO), formando o gradiente PCO-PVC. van der Heijden et al. (11) estudaram os efeitos da administração de fluidos (cristaloide ou colóide) guiada pela PVC em pacientes sépticos e não sépticos em hipovolemia. Os autores demonstraram uma correlação negativa do gradiente PCO-PVC com o IAEVP. Isso implica que a pressão hidrostática e a PCO podem afetar a formação de edema.

O CAP é utilizado em pacientes com LPA/SDRA tanto para confirmar o diagnóstico, através da POAP, quanto para otimizar a estratégia hemodinâmica. Embora o valor clínico do CAP em pacientes críticos seja controverso (12), o mesmo pode ter valor no manejo de pacientes com insuficiência cardíaca e sepse. A LPA é uma das causas de hipertensão pulmonar e disfunção ventricular direita (13), devida

aos múltiplos fatores que atuam no endotélio vascular, tais como hipóxia, hipercapnia, mediadores relacionados à vasoconstrição, compressão vascular pelo edema e fibrose, remodelamento da parede vascular e aumento da pressão alveolar devido à ventilação mecânica, entre outros (14,15). Mesmo assim, a relação da disfunção vascular pulmonar com o prognóstico de pacientes com SDRA não é clara. Bull et al. (16) demonstraram, em um estudo retrospectivo, que o gradiente transpulmonar e a resistência vascular pulmonar estão associados à piora no prognóstico de pacientes com LPA. Zapol et al. sugeriram tal associação (14), porém a mesma não foi consolidada, talvez devido à baixa amostragem de pacientes. Além disso, os dados do estudo *Fluid and Catheter Treatment Trial*, diferentemente dos do estudo de Zapol et al. (14), que demonstrara redução na ocorrência de disfunção ventricular direita em pacientes com SDRA quando submetidos a alto volume corrente com *positive end-expiratory pressure* (PEEP, pressão expiratória final positiva) relativamente mais baixa, estão inseridos em uma estratégia ventilatória protetora contemporânea. Portanto, a alta prevalência de vasculopatia pulmonar observada nos estudos prévios não estava necessariamente relacionada à estratégia ventilatória empregada na época.

DC_{ap} e DC Derivado do Método Transpulmonar

As medidas de DC, obtidas via C_{ap} — DC_{ap} — ou pelo método transpulmonar (DC_{tp}), são baseadas no princípio de diluição do indicador. Entretanto, as curvas de temperatura-tempo derivadas pelo C_{ap} e pela termodiluição transpulmonar apresentam formas diferentes (Figura 1).

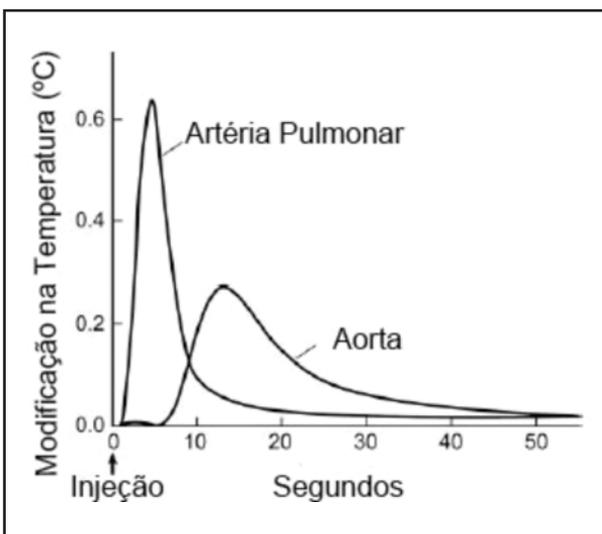


Figura 1 - Modificação na temperatura durante curvas de termodiluição típicas de DC, mensuradas por sensores situados na artéria pulmonar (por CAP) ou na aorta distal (método transpulmonar). Notar o menor pico assim como o formato mais disperso da curva temperatura-tempo durante a medida transpulmonar (aorta). Adaptado de Isakow and Schuster (18).

Com isso, as medidas de termodiluição transpulmonar são mais vulneráveis aos erros causados pelo deslocamento da linha basal e pela interferência da recirculação do indicador (17). Além disso, o edema pulmonar e os derrames: pericárdico e pleural representam regiões que podem levar a perda do indicador térmico mais facilmente no método transpulmonar, resultando em superestimação do DC. Essas três fontes de erro são as razões mais prováveis para a diferença sistemática de aproximadamente 10% entre os valores absolutos de DC_{ap} e DC_{tp} (18). Mesmo assim, um alto grau de correlação entre as variações de DC_{ap} e DC_{tp} tem sido estabelecido, como mostra a Figura 2 (19).

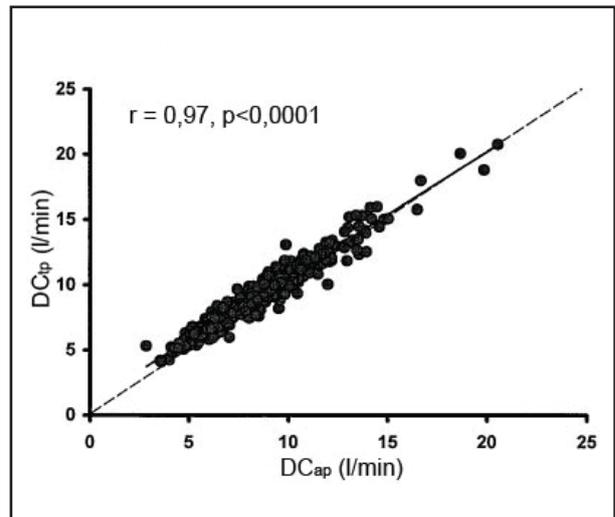


Figura 2 - Análise de regressão linear do DC_{tp} e do DC_{ap} em 37 pacientes críticos. A linha de regressão está tracejada. Adaptado de Sakka et al. (19).

Medidas do Volume Térmico Intratorácico

Os métodos de diluição de indicador podem ser utilizados para a mensuração do fluxo (DC), assim como para o cálculo do volume através do fluxo:

$$V = DC \times MTt \tag{1}$$

onde V é o volume, e MTt é o tempo transitório médio para o indicador.

O sistema PiCCO™ calcula o MTt e o tempo de descida exponencial (DSt) da curva de termodiluição. O produto do DC com o MTt é o volume térmico intratorácico (VTIT), enquanto o produto do DC com o DSt é o volume térmico pulmonar (VTP). A diferença entre VTIT e VTP é o volume global ao final da diástole (VGFD), em ml, que representa o volume de sangue contido nas quatro câmaras cardíacas (Figura 3):

$$VGFD = VTIT - VTP = DC \times (MTt - DSt) \tag{2}$$

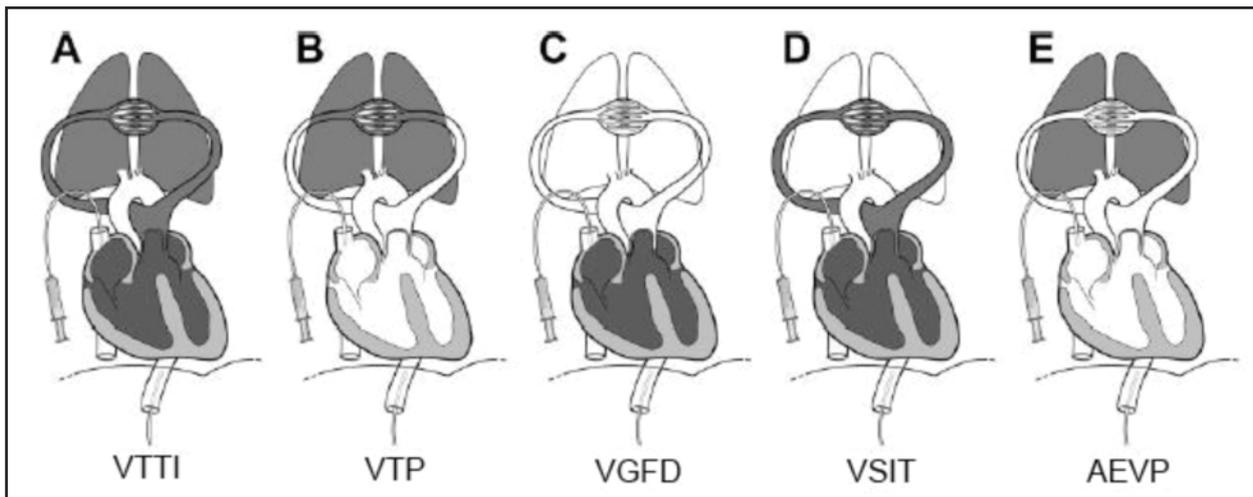


Figura 3 - Esquemas de diferentes volumes que podem ser mensurados (áreas sombreadas) com a técnica de termodiluição transpulmonar. Adaptado de Isakow and Schuster (18).

O VSIT é o volume contido nas câmaras do coração e nos vasos pulmonares. Estudos têm demonstrado uma relação linear entre o VSIT e o VGFD, possibilitando o cálculo daquele através desse valor (19). Vale ressaltar que os equipamentos disponíveis comercialmente simplificaram essa relação para:

$$\text{VSIT} = 1,25 \times \text{VGFD} \quad [3]$$

Isso possibilita o cálculo da AEVP pela diferença entre VTIT e VSIT:

$$\text{AEVP} = \text{VTIT} - \text{VSIT} \quad [4]$$

Além disso, o IAEVP pode ser normalizado pelo peso corporal, ou seja, AEVP/peso corporal, em kg.

VSIT como um Parâmetro de Pré-carga

Michard et al. (20) analisaram o VGFD e a PVC antes e após a infusão rápida de fluidos em 27 pacientes com choque séptico. Os autores demonstraram que os valores do VGFD apresentaram uma correlação positiva moderada, porém significativa, com o VS ($r^2 = 0,52$), o que não foi observado com os valores de PVC. Além disso, Huber et al. (21) demonstraram uma alta correlação do VSIT com o índice cardíaco, contribuindo para a otimização do prognóstico desses pacientes. Vale ressaltar que tal associação está presente, principalmente, em situações de adequado desempenho cardíaco (22).

Mensurações de AEVP

Após o relato inicial de uma associação entre o nível de AEVP e mortalidade (23), vários autores têm demonstrado a capacidade desse parâmetro em prever o prognóstico (24), diagnosticar o tipo de edema pulmonar (25), estratificar pacientes com SDRA (26) e direcionar a terapia de fluidos (11) ou outras terapias (27).

A medida da AEVP pelo sistema PiCCO™ se baseia em várias considerações teóricas (28). Uma delas é a mistura completa, ou seja, o contato do indicador com o total de massa pulmonar. A vasoconstrição hipóxica pulmonar (VHP) é um mecanismo de defesa inerente do pulmão, que atua na LPA, preservando a oxigenação. Entretanto, tal mecanismo pode gerar regiões térmicas ditas silenciosas, o que pode comprometer a supracitada consideração. Nessa linha, Easley et al. (29) correlacionaram os dados de AEVP com mensurações de tecido pulmonar total, assim como de perfusão fornecidas através de tomografia computadorizada antes e após a inibição da VHP. Os autores demonstraram que a redistribuição da perfusão em direção às regiões térmicas silenciosas elevou os valores de AEVP sem causar um real aumento no conteúdo de água pulmonar medido pela tomografia computadorizada. Em pacientes, Schuster et al. (30) demonstraram que a VHP é atenuada de tal maneira que a redistribuição da perfusão das regiões edemaciadas não ocorre de forma significativa. Assim sendo, vários ensaios clínicos vêm utilizando a AEVP como parâmetro para guiar a terapia de fluidos.

Análise Contínua da PP

Um dos primeiros estudos a investigar a ΔPP em pacientes com LPA/SDRA (31) demonstrou que, quanto maior a ΔPP em pressão expiratória final zero, maior será a diminuição do DC quando um determinado nível de PEEP for aplicado. Tal parâmetro foi utilizado para guiar a administração de fluidos em pacientes com SDRA antes da aplicação de manobras de recrutamento (32). O aumento das pressões médias de via aérea e pleural induzida pela PEEP reduz a pré-carga, deslocando para a esquerda um determinado ponto situado na curva de Frank-Starling. Isso implica que a PEEP pode afetar tanto a ΔPP como a resposta à administração de fluidos.

O volume corrente é o principal determinante das variações respiratórias na pressão pleural e pré-carga cardíaca, sendo o maior responsável pela ΔPP . Recentemente, Huang et al. (33) demonstraram que um valor de corte de 12% de ΔPP discrimina entre respondedores a fluidos e não respondedores, com uma especificidade de 100% e uma sensibilidade de 68% em pacientes com SDRA ventilados com baixo volume corrente (6,4 ml/kg) e níveis elevados de PEEP (13,9 cmH₂O). Embora os dados e a análise estatística utilizados do estudo anterior tenham sido criticados (34), uma recente meta-análise confirmou a confiabilidade de ΔPP e ΔVS (35).

A análise da curva de pressão arterial tem sido usada para monitorização do DC em tempo real. Entre os dispositivos utilizados, destacam-se o sistema PiCCO™, o sistema *lithium dilution cardiac output* (LiDCO Ltd, Londres, Reino Unido) e o sistema Vigileo™ (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, EUA), que têm como base os princípios de Windkessel, a conservação da massa e as comparações do desvio padrão da PP com dados demográficos (idade, peso, altura

e sexo), respectivamente. Biais et al. (36) estudaram os parâmetros ΔPP e ΔVS antes e após a aplicação de 10 cmH₂O de PEEP em pacientes que desenvolveram LPA/SDRA nas primeiras 72 h após transplante hepático. Os autores demonstraram que a ΔVS , obtida através do sistema Vigileo™, é capaz de prever a diminuição do VS induzida pela PEEP nesse subgrupo de pacientes.

CONCLUSÕES

Segundo os estudos multicêntricos e análises retrospectivas recentes, indica-se a restrição de fluidos em pacientes com LPA/SDRA desde que não haja choque circulatório. Para tal, considera-se o uso de parâmetros dinâmicos em detrimento de parâmetros estáticos. Entretanto, vale ressaltar que o paciente com LPA/SDRA, mesmo situado na faixa de compensação do DC (recrutável para fluidos), pode evoluir com edema pulmonar, devido à alta permeabilidade alvéolo-capilar. Logo, para a determinação do mesmo, lança-se mão da AEVP, sabendo de suas potencialidades e limitações.

REFERÊNCIAS:

- Frutos-Vivar F, Nin N, Esteban A. Epidemiology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2004;10(1):1-6.
- MacCallum NS, Evans TW. Epidemiology of acute lung injury. *Curr Opin Crit Care* 2005;11(1):43-49.
- Ware LB. Pathophysiology of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27(4):337-349.
- Hyers TM. ARDS: the therapeutic dilemma. *Chest* 1990;97(5):1025.
- Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354(24):2564-2575.
- Stewart RM, Park PK, Hunt JP, McIntyre RC, Jr., McCarthy J, Zarzabal LA, et al. Less is more: improved outcomes in surgical patients with conservative fluid administration and central venous catheter monitoring. *J Am Coll Surg* 2009;208(5):725-735; discussion 735-727.
- Rosenberg AL, Dechert RE, Park PK, Bartlett RH. Review of a large clinical series: association of cumulative fluid balance on outcome in acute lung injury: a retrospective review of the ARDSnet tidal volume study cohort. *J Intensive Care Med* 2009;24(1):35-46.
- NIH. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000;342(18):1301-1308.
- Williams G, Grounds M, Rhodes A. Pulmonary artery catheter. *Curr Opin Crit Care* 2002;8(3):251-256.
- Connors AF, Jr., Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Wagner D, et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *JAMA* 1996;276(11):889-897.
- van der Heijden M, Verheij J, van Nieuw Amerongen GP, Groeneveld AB. Crystalloid or colloid fluid loading and pulmonary permeability, edema, and injury in septic and nonseptic critically ill patients with hypovolemia. *Crit Care Med* 2009;37(4):1275-1281.
- Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, Binanay C, O'Connor CM, Sopko G, et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 2005;294(13):1664-1670.
- Vieillard-Baron A, Prin S, Chergui K, Dubourg O, Jardin F. Echo-Doppler demonstration of acute cor pulmonale at the bedside in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(10):1310-1319.
- Zapol WM, Snider MT. Pulmonary hypertension in severe acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1977;296(9):476-480.
- Moloney ED, Evans TW. Pathophysiology and pharmacological treatment of pulmonary hypertension in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 2003;21(4):720-727.
- Bull TM, Clark B, McFann K, Moss M. Pulmonary vascular dysfunction is associated with poor outcomes in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(9):1123-1128.
- Newman EV, Merrell M, Genecin A, Monge C, Milnor WR, Mc KW. The dye dilution method for describing the central circulation. An analysis of factors shaping the time-concentration curves. *Circulation* 1951;4(5):735-746.
- Isakow W, Schuster DP. Extravascular lung water measurements and hemodynamic monitoring in the critically ill: bedside alternatives to the pulmonary artery catheter. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006;291(6):L1118-1131.
- Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1999;25(8):843-846.

20. Michard F, Alaya S, Zarka V, Bahloul M, Richard C, Teboul JL. Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest* 2003;124(5):1900-1908.
21. Huber W, Umgelter A, Reindl W, Franzen M, Schmidt C, von Delius S, et al. Volume assessment in patients with necrotizing pancreatitis: a comparison of intrathoracic blood volume index, central venous pressure, and hematocrit, and their correlation to cardiac index and extravascular lung water index. *Crit Care Med* 2008;36(8):2348-2354.
22. Combes A, Berneau JB, Luyt CE, Trouillet JL. Estimation of left ventricular systolic function by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med* 2004;30(7):1377-1383.
23. Eisenberg PR, Hansbrough JR, Anderson D, Schuster DP. A prospective study of lung water measurements during patient management in an intensive care unit. *Am Rev Respir Dis* 1987;136(3):662-668.
24. Phillips CR, Chesnutt MS, Smith SM. Extravascular lung water in sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: indexing with predicted body weight improves correlation with severity of illness and survival. *Crit Care Med* 2008;36(1):69-73.
25. Monnet X, Anguel N, Osman D, Hamzaoui O, Richard C, Teboul JL. Assessing pulmonary permeability by transpulmonary thermodilution allows differentiation of hydrostatic pulmonary edema from ALI/ARDS. *Intensive Care Med* 2007;33(3):448-453.
26. Berkowitz DM, Danai PA, Eaton S, Moss M, Martin GS. Accurate characterization of extravascular lung water in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2008;36(6):1803-1809.
27. Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, Gao F. The beta-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(3):281-287.
28. Effros RM, Pornsuriyasak P, Porszasz J, Casaburi R. Indicator dilution measurements of extravascular lung water: basic assumptions and observations. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008;294(6):L1023-1031.
29. Easley RB, Mulreany DG, Lancaster CT, Custer JW, Fernandez-Bustamante A, Colantuoni E, et al. Redistribution of pulmonary blood flow impacts thermodilution-based extravascular lung water measurements in a model of acute lung injury. *Anesthesiology* 2009;111(5):1065-1074.
30. Schuster DP, Anderson C, Kozlowski J, Lange N. Regional pulmonary perfusion in patients with acute pulmonary edema. *J Nucl Med* 2002;43(7):863-870.
31. Michard F, Chemla D, Richard C, Wysocki M, Pinsky MR, Lecarpentier Y, et al. Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(3):935-939.
32. Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Carames MP, Arantes PR, Barros F, et al. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(3):268-278.
33. Huang CC, Fu JY, Hu HC, Kao KC, Chen NH, Hsieh MJ, et al. Prediction of fluid responsiveness in acute respiratory distress syndrome patients ventilated with low tidal volume and high positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 2008;36(10):2810-2816.
34. Payen D, Vallee F, Mari A, Richard JC, De Backer D. Can pulse pressure variations really better predict fluid responsiveness than static indices of preload in patients with acute respiratory distress syndrome? *Crit Care Med* 2009;37(3):1178.
35. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2009;37(9):2642-2647.
36. Biais M, Nouette-Gaulain K, Quinart A, Roulet S, Revel P, Sztark F. Uncalibrated stroke volume variations are able to predict the hemodynamic effects of positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome after liver transplantation. *Anesthesiology* 2009;111(4):855-862.

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 conseqüente 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.

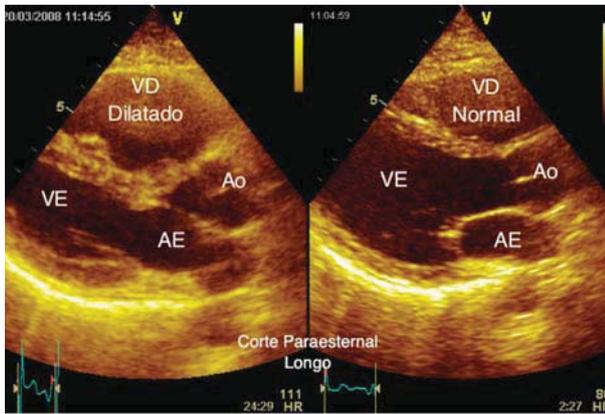


Figura 1 - Ecocardiograma transtorácico realizado à beira do leito mostrando movimentação paradoxal do septo interventricular na direção da cavidade do VE, decorrente de cor pulmonale agudo. Ao = aorta; AE = átrio esquerdo.

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 (PaO₂/FIO₂) < 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 ± 0,22 para 0,61 ± 0,21 cm) após 18 h de PP (p < 0,001) e uma significativa redução da discinesia septal (de 1,5 ± 0,2 para 1,1 ± 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 PaO₂/FIO₂ 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
	Walmrath 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
Levosimedan	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 FIO₂ 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.

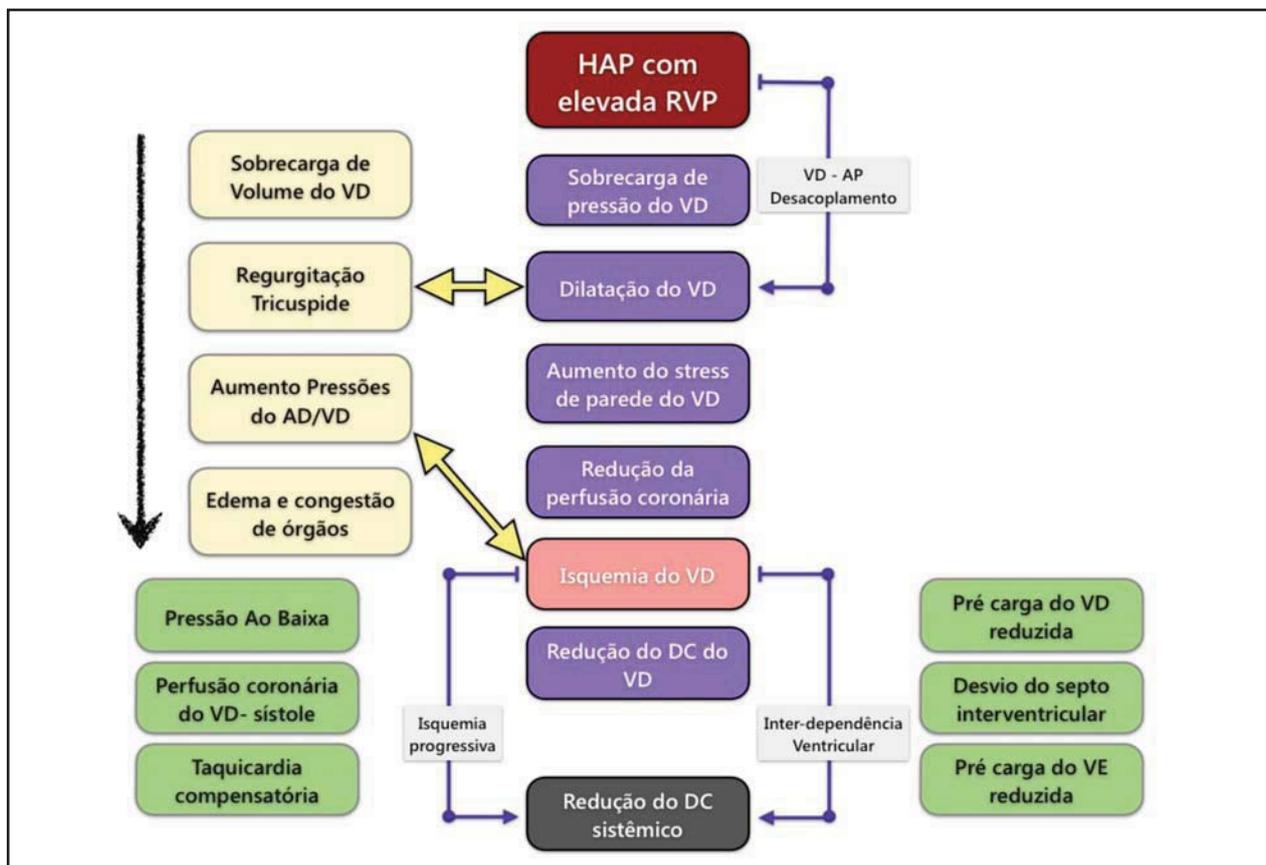


Figura 2 - Fisiopatologia da disfunção do VD no cenário de HAP. Adaptado de Price et al. (38). AP = artéria pulmonar; Ao = aorta; DC = débito cardíaco

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
Score 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, Boisante 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, Pinson 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 hypoxic 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 hypoxic 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, Hoepfer 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, Waldspuehl 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, Denkewitz 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.

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.

Endereço para correspondência: José Rodolfo Rocco. Rua Jardim Botânico, 700, sala 201, Jardim Botânico. CEP: 22461-000, Rio de Janeiro, RJ, Brasil
Tel: +55 21 2259-8571. Fax: +55 21 3325 4579. E-mail: jrocco@gmail.com ou jrocco@globo.com.

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) $\text{pH} < 7,3$ (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

Artigo original

Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo Secundária à Infecção por Influenza A H1N1.

Acute Respiratory Distress Syndrome Secondary to Influenza A H1N1 Infection.

Marcelo Kalichsstein¹, Gustavo F. Nobre¹.

RESUMO

O objetivo desta revisão foi descrever as possíveis complicações respiratórias decorrentes da infecção pelo vírus influenza A H1N1, sua fisiopatologia, diagnóstico e opções terapêuticas.

Enquanto a maioria das infecções por influenza desenvolve uma doença leve e autolimitada, alguns casos podem evoluir para insuficiência respiratória aguda hipoxêmica ao desenvolver um quadro de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Em 2009, durante a epidemia de influenza H1N1, ocorreram vários relatos de pacientes com hipoxemia que vinham a necessitar de suporte ventilatório (invasivo ou não invasivo). Casos graves da doença foram relatados mais frequentemente em alguns grupos específicos, tais como gestantes e, surpreendentemente, em jovens sem comorbidades. As taxas de admissão e óbito em unidades de terapia intensiva foram bem superiores às observadas nos casos de influenza sazonal.

Desde seu descobrimento em 2009, a pneumonia viral relacionada ao H1N1 se tornou uma importante e reconhecida causa de insuficiência respiratória hipoxêmica em todo o mundo. Logo, o imediato reconhecimento da SDRA secundária ao H1N1 e sua imediata terapia ventilatória acarretam melhor prognóstico.

Descritores: síndrome do desconforto respiratório do adulto; vírus da Influenza A subtipo H1N1; respiração artificial.

ABSTRACT

The aim of the present review was to describe the respiratory complications that can occur after infection with the influenza A (H1N1) virus, as well as the pathophysiology of the infection, its diagnosis, and the therapeutic options.

Although most influenza infections are mild and self-limiting, cases in which the patient develops acute respiratory distress syndrome (ARDS) can progress to hypoxemic acute respiratory failure. In 2009, during the H1N1 influenza epidemic, there were several reports of hypoxemic patients requiring invasive or noninvasive ventilatory support. One unexpected aspect of the epidemic was that such cases were more prevalent in pregnant women and young people without comorbidities. The rates of admission to and mortality in the intensive care unit were above those observed among cases of seasonal influenza.

Since its identification in 2009, H1N1 pneumonia has become a leading cause of hypoxemic respiratory failure worldwide. Early recognition of H1N1-induced ARDS and prompt initiation of ventilatory support can improve prognoses in cases of ARDS secondary to H1N1 infection.

Keywords: adult respiratory distress syndrome; influenza A Virus, H1N1 subtype; respiration, artificial.

1. Unidade de Terapia Intensiva, Casa de Saúde São José, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Influenza A e Síndrome Respiratória Aguda Grave

Em 2009, surgiu um novo tipo de influenza A, sub-tipo H1N1. O surto inicial da nova influenza A ocorreu no México e nos EUA (1,2), tendo se espalhado rapidamente com mais de 2.000 casos confirmados no primeiro mês. Em junho de 2009, a Organização Mundial de Saúde (OMS) subiu o nível de alerta para 6, declarando a nova cepa de H1N1 como pandêmica, sendo essa a primeira pandemia global desde 1968 (3). Em outubro de 2009, o presidente dos EUA declarou estado de emergência nacional. Na Austrália, aproximadamente 5% da população foi acometida pela doença (1). Na Argentina, ocorreram 1.390.566 casos com 617 mortes (4,4% dos hospitalizados) (4). Até o início de 2010, a gripe A H1N1 havia causado cerca de 18.000 mortes em 214 países (5). Em agosto de 2010, com a redução do número de casos, a OMS declarou o fim da pandemia de H1N1, com a expectativa de um retorno sazonal (6).

H1N1 no Brasil e Diagnóstico Laboratorial

Dados do Ministério da Saúde, resultantes da avaliação de 47 semanas epidemiológicas (SEs), revelaram que a infecção por H1N1 caracterizava-se por febre, tosse e dispneia e estava presente em todas as regiões do país (7), sendo a maior incidência na SE 31, com redução de 99% nas notificações entre a SE 31 e 47. A região mais afetada foi a Sul, seguida da região Sudeste.

Foram confirmados mais de 30.000 casos de síndrome respiratória aguda grave (SRAG), sendo a influenza pandêmica (H1N1) responsável por 93% dos casos observados nesse período. No Brasil, a taxa de incidência foi de 14,5 casos para cada 100.000 habitantes. A mediana de idade foi de 25 anos, com maior incidência entre os menores de 2 anos e naqueles com idades entre 20 e 29 anos.

O diagnóstico é feito principalmente pela pesquisa rápida em swab de nasofaringe através de *real-time polymerase chain reaction* (*real-time* PCR; reação em cadeia da polimerase em tempo real). No Brasil, do total de 33.173 amostras analisadas, 69% foram positivas para H1N1. Cabe ressaltar que aproximadamente 10% dos pacientes com pneumonite viral apresentavam resultados falso-negativos na pesquisa por *real-time* PCR na nasofaringe. Nesses casos, a pesquisa em aspirado traqueal pode elevar a sensibilidade (8).

Entre os fatores de risco para o desenvolvimento de SRAG encontram-se doenças respiratórias prévias, seguidas de doenças cardiovasculares, renais e hematológicas, assim como uso de drogas imunossupressoras e obesidade. No grupo das mulheres afetadas, 22,9% dos casos ocorriam em gestantes (7).

A taxa de óbito dos casos de SRAG no Brasil foi de 5,8% (1.632 casos), bem acima da taxa geral de mortalidade observada na influenza pandêmica, de 0,85 em cada 100.000 habitantes. Dentre os casos que evoluíram ao óbito, 54% apresentaram pelo menos uma co-

morbididade, sendo a mais frequente as comorbidades cardiovasculares, seguidas das respiratórias (7).

Patologia

A maioria dos pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) secundária a influenza H1N1 apresentava macroscopicamente pulmões "pesados", com edema difuso, áreas de consolidação e hemorragia (9). A patologia revela dano alveolar difuso, eventualmente com hemorragia e bronquiolite necrotizante. Observam-se microtrombos em mais de 30% dos casos. A pesquisa tecidual do vírus é quase sempre positiva através de *real-time* PCR. Evidências de infecção bacteriana associada são vistas em 38% dos casos.

Manifestações Clínicas e Radiológicas Respiratórias

As manifestações comuns são febre acima de 37,8°C, tosse e dor de garganta (10). A gravidade é dividida em três grupos:

- Leve: quando não ocorre dispneia ou maiores alterações no estado geral
- Progressiva: quando além dos sintomas usuais, ocorrem dor torácica, piora da oxigenação, hipotensão, confusão mental, desidratação e exacerbação de doenças crônicas, como asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência renal, diabetes, entre outras
- Grave: quando ocorre hipoxemia que demanda oxigênio suplementar ou ventilação mecânica, radiografia de tórax alterada, encefalite, choque, miocardite, rabdomiólise ou superinfecção bacteriana.

Ocorreram diversos relatos de SDRA grave na pandemia de influenza A (11-15), sendo a causa mais comum, nesse grupo, a pneumonite viral (9). Os pacientes evoluíam com hipoxemia progressiva e grande esforço ventilatório e chegavam ao hospital 2-6 dias após o início dos sintomas, sendo, em geral, admitidos no centro de terapia intensiva nas primeiras 24 h (14). Apresentavam hemoptise, escarro purulento e crepitações difusas. A média da relação pressão parcial arterial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio era de 147 mmHg (16). A causa mais comum de morte nesse grupo foi hipoxemia refratária. Observou-se, também, que aqueles que desenvolveram SDRA apresentavam maior concentração de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, assim como maior propensão a desenvolver superinfecção bacteriana, miocardite e viremia (17-19).

Achados laboratoriais incluíam elevação da desidrogenase láctica, da creatinofosfoquinase e linfopenia (20). Aproximadamente 66% apresentavam infiltrados pulmonares compatíveis com SDRA (21). Observou-se que o H1N1 pode ser causa de embolia pulmonar, sendo que essa poderia ser a principal causa de morte durante a pandemia. Logo, a pesquisa de embolia pulmonar deve ser sempre lembrada nos casos graves de falência respiratória associada ao H1N1 (22).

Tratamento da Infecção Pulmonar por H1N1

Tratamento Medicamentoso

Inibidores da Neuraminidase (Oseltamivir e Zanamivir)

O tratamento com inibidores da neuraminidase comprovadamente reduz a gravidade e a mortalidade da doença. Apesar de menos utilizado no nosso meio, o zanamivir (Relenza®) é a droga de escolha para aqueles capazes de realizar a inalação adequada do medicamento ou quando há evidências de má absorção intestinal, por também estar disponível em apresentação venosa. O oseltamivir (Tamiflu®), em pacientes com mais de 40 kg, é recomendado na dose de 75 mg a cada 12 h por 5 dias, tendo maior eficácia quando utilizado nas primeiras 48 h após o início dos sintomas. Os órgãos públicos recomendam que, em casos de SRAG ou em casos com o uso concomitante de medicamentos imunossupressores, o tratamento seja imediatamente iniciado e que a dose seja de 150 mg a cada 12 h, estendendo a duração do tratamento por 10 dias, iniciando-se o medicamento mesmo que já tenham se passado as 48 h iniciais (7,23).

N-acetilcisteína

Há relatos de que o uso desse medicamento possa atenuar a ação de citocinas, com melhora clínica na SDRA causada por H1N1 quando associado ao inibidor da neuraminidase (24).

H1N1 e SDRA - Além do Tratamento Medicamentoso

Ventilação Mecânica

Devido ao alto risco de disseminação viral, o paciente deve ser imediatamente colocado em isolamento respiratório e de contato, em ambiente preferencialmente com pressão negativa. Em caso da impossibilidade de internação por coorte (área separada para os pacientes com suspeita de gripe), a distância entre os leitos deve ser, no mínimo, de 1 m. Os leitos de pacientes com SRAG devem estar sinalizados quanto ao isolamento respiratório. Caso o paciente esteja intubado, devem ser estabelecidas medidas para minimizar a aerossolização, através do uso de sistemas fechados de aspiração, espaçadores na via inspiratória para a administração de medicamentos inalados e filtros na via expiratória do circuito ventilatório (7,23). Os visitantes dos pacientes também devem ser adequadamente informados quanto às medidas de proteção.

Os casos de sucesso com tentativa de ventilação não invasiva foram nos grupos de menor gravidade. A maioria dos casos não obteve êxito, retardando a intubação e aumentando o risco maior de disseminação de aerossóis e gotículas contaminadas com o vírus (16). Assim, a ventilação não invasiva deve ser evitada nesse grupo. Caso utilizada, essa deve ser realizada em um ambiente com segurança ambiental de isolamento apropriado.

A estratégia de ajuste da ventilação mecânica na SDRA secundária ao H1N1 em nada difere dos ajustes

usuais preconizados nessa condição, devendo ser respeitados os princípios da ventilação protetora (25):

- Utilizar volume corrente de até 6 ml/kg
- Limitar a pressão máxima (platô) nas vias aéreas em torno de 30 cmH₂O
- Limitar a pressão de distensão (pressão máxima ou platô) — *positive end-expiratory pressure* (PEEP, pressão expiratória final positiva) em 15-25 cmH₂O
- Ajustar PEEP para obter melhor oxigenação com fração inspirada de oxigênio menor que 60%
- Evitar a sobrecarga hídrica

A grávida com falência respiratória por H1N1 necessita retirar o conceito, sempre se avaliando a relação entre o risco e o benefício.

O tratamento clínico não deve ser esquecido, com o controle da função cardíaca, da volemia e de níveis adequados de hemoglobina sanguínea, estabelecendo uma boa oferta de oxigênio aos tecidos. Atenção também deve ser dada à redução da demanda de oxigênio, através do tratamento de febre, calafrio e tremores e da redução do esforço ventilatório por sedação e analgesia, assim como pelo ajuste do adequado fluxo inspiratório de ar no ventilador.

Ocasionalmente ocorre hipoxemia crítica, apesar das estratégias já descritas, o que exige estratégias alternativas de “salvamento”, que são explicitadas a seguir.

Ventilação Prona

Apresenta como benefícios a redução de atelectasia e a melhora da relação ventilação-perfusão. Leva também a melhora na mecânica ventilatória, drenagem de secreções, aumento do volume expiratório final dos pulmões, além de ajudar na descompressão dos pulmões pelo coração, com evidências de melhora na oxigenação, mas não na mortalidade (26-28). Levando em consideração ainda as possíveis dificuldades logísticas e possíveis complicações, essa técnica deve ser usada com cautela em situações de hipoxemia refratária e por equipes experientes. Durante a epidemia de H1N1, a ventilação prona foi adotada em um paciente com insuficiência respiratória grave, não responsiva a oseltamivir oral, provavelmente por íleo parálítico. Associado à ventilação prona, foi iniciado o uso endovenoso de zanamivir. Após 10 dias de tratamento, houve negatização da pesquisa do H1N1 no lavado broncoalveolar e melhora ventilatória (29).

Manobras de Recrutamento

São estratégias que levam ao uso intencional, por curto espaço de tempo, de altas pressões transpulmonares, em um esforço para abrir unidades alveolares com atelectasias. O objetivo é melhorar a troca gasosa e limitar a lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica. Não há estudos demonstrando impactos positivos na mortalidade. Deve ser feita em casos de hipoxemia refratária à estratégia convencional e por grupos com experiência. A maior eficácia ocorre

no subgrupo de pacientes com evidência radiológica de atelectasia ou de infiltrado em vidro fosco. Existem algumas técnicas que podem ser utilizadas, como a insuflação sustentada por 20-30 s com pressão de 30-45 cmH₂O e a elevação progressiva da pressão controlada e da PEEP por vários minutos (30-33).

Vasodilatadores Inalados

A hipoxemia refratária pode levar à vasoconstrição hipóxica e consequente elevação da pressão arterial pulmonar. Alguns segmentos são mais afetados que outros, contribuindo mais para o efeito *shunt* clinicamente presente. O objetivo dessa modalidade terapêutica é redistribuir o fluxo sanguíneo para as áreas menos acometidas, reduzindo o efeito *shunt*, a vasoconstrição hipóxica e a sobrecarga ao ventrículo direito. Os agentes utilizados são o óxido nítrico e a prostaciclina.

- **Óxido Nítrico:** melhora a fisiologia (mudança em torno de 15% comparado ao nível basal), mas não o tempo de ventilação mecânica ou a sobrevida. O óxido nítrico é recomendado apenas para doença intratável. Quando o óxido nítrico for eficaz em melhorar os parâmetros fisiológicos, essa melhora é rapidamente vista. O óxido nítrico inalado deve ser iniciado a 5 ppm, e a dose deve ser revista a cada 30 min, até um máximo de 40 ppm. A menor dose efetiva deve ser mantida. Caso não ocorra resposta, o tratamento deve ser interrompido. Cuidados devem ser tomados quanto à possibilidade de metemoglobinemia. A retirada deve ser lenta, a fim de evitar efeito rebote (34,35).

- **Prostaciclina Inalada (Epoprostenol):** não há estudos que comprovem seu efeito na mortalidade. A prostaciclina é recomendada apenas na doença grave refratária. É utilizada por nebulização via circuito do ventilador. Existem dois sistemas de nebulização apropriados (Aeroneb® e MiniHEART®). A prostaciclina não deve ser misturada com outras medicações. A dose inicial deve ser 20.000 ng/ml. Caso não ocorra resposta fisiológica em 30 min, deve ser interrompida. No caso de resposta positiva, a dose deve ser inicialmente mantida e depois titulada para a menor dose eficaz. A retirada deve ser gradual, para evitar hipertensão rebote (35).

Modos Ventilatórios Alternativos

- **Ventilação com Liberação de Pressão nas Vias Aéreas:** integra ventilações controladas a pressão e espontâneas. Teoricamente, permite o recrutamento alveolar adicional sem a necessidade de níveis elevados de PEEP ou de alto volume corrente. Não há dados que indiquem benefícios na mortalidade. Tem como potencial benefício reduzir a necessidade do uso de bloqueadores neuromusculares.

- **Ventilação com Alta Frequência:** é o uso de frequência respiratória acima de 60 ciclos/min, podendo

chegar até 900 ciclos/min, o que teoricamente reduziria a variação de pressão alveolar, minimizando a lesão induzida pela ventilação (36,37).

Corticosteroides

De acordo com a orientação da OMS, corticosteroides não devem ser utilizados como rotina no tratamento de pacientes com H1N1. Baixas doses podem ser consideradas no caso de pacientes com choque séptico grave. Entretanto, Quispe-Laime et al. estudaram a resposta ao tratamento conjunto com oseltamivir e corticoterapia prolongada em doses moderadas (38), demonstrando benefício do uso do corticosteroide associado ao tratamento antiviral em 92% dos pacientes, com mortalidade de 18,7%. O documento oficial da OMS descreve ainda que o uso prolongado pode levar a graves complicações, incluindo o possível prolongamento da replicação viral, levando à necessidade de terapia antiviral continuada (39).

Oxigenação com Membrana Extracorpórea

Trata-se de uma terapia extrema, a ser usada nos casos de insuficiência respiratória intratável. O objetivo é normalizar artificialmente as trocas gasosas e minimizar a lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica. Pode ser usada por longos períodos de tempo, permitindo a recuperação do tecido pulmonar lesado. Historicamente, a oxigenação com membrana extracorpórea para influenza foi utilizada em populações pediátricas e neonatais, com taxa de sobrevida acima de 50% (40). Durante a epidemia de H1N1, foi utilizada com sucesso em casos na Austrália e na Nova Zelândia (41), com 70% de sobrevida e alta do centro de terapia intensiva. Essa técnica parece ter um papel relevante na SDRA por H1N1 de difícil tratamento.

CONCLUSÕES

Obter o sucesso no tratamento da insuficiência respiratória grave, decorrente da epidemia de H1N1 em 2009, demandou um alto nível de suporte em terapia intensiva. A população atingida incluiu jovens, com boa qualidade de vida e grandes perspectivas para o futuro, e todo recurso técnico conhecido e disponível deve ser utilizado. A grande maioria dos pacientes foi tratada com sucesso com a modalidade atualmente considerada convencional para o tratamento de SDRA, incluindo baixo volume corrente e níveis elevados de PEEP. Na situação em questão, cabe ressaltar a valiosa contribuição da terapia antiviral precoce e em dose correta para o sucesso terapêutico. Eventualmente, terapias de resgate foram utilizadas. Apesar da oxigenação com membrana extracorpórea e da ventilação prona não serem claramente superiores às técnicas convencionais para o tratamento da SDRA, elas devem ser cogitadas em casos de hipoxemia refratária.

REFERÊNCIAS

- Webb SA, Pettila V, Seppelt I, et al. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med*. 2009; 361:1925–1934.
- Website da World Health Organization. Influenza-like illness in the United States and Mexico, 24 April 2009. http://www.who.int/csr/don/2009_04_24/en/index.html
- Website da World Health Organization. World now at the start of 2009 influenza pandemic. http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html
- Estenssoro E, Rios FG, Apezteguia C, et al. Pandemic 2009 influenza A in Argentina: a study of 337 patients on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182:41–48.
- ** Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010; 362:2039. (artigo de revisão extremamente abrangente e didático)
- Website da World Health Organization. In focus: H1N1 now in the post-pandemic period. August 10, 2010. <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/index.html>.
- Website do Ministerio da Saude do Brasil: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/protocolo_de_manejo_clinico_05_08_2009.pdf
- Fowler RA, Jouvett P, Christian M, Kumar A. Critical illness due to influenza A 2009 H1N1. *Critical Care Rounds*. 2009 October:1–1
- Mauad T, Hajjar LA, Callegari GD, et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181:72–79.
- Website do CDC: United States Centers for Disease Control and Prevention. Updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 season. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>
- Website da World Health Organization. Human infection with new influenza A (H1N1) virus: clinical observations from Mexico and other affected countries, May 2009. *Weekly epidemiological record* 2009; 84:185. <http://www.who.int/wer/2009/wer8421.pdf>
- Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza, Bautista, E, Chotpitayasunondh, T, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med*. 2010; 362:1708.
- Louie JK, Acosta M, Winter K, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA*. 2009; 302:1896.
- Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med*. 2009; 361:1935-1944.
- Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med*. 2009; 361:680.
- Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA*. 2009; 302:1872–1879.
- To KK, Hung IF, Li IW, et al. Delayed clearance of viral load and marked cytokine activation in severe cases of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection. *Clin Infect Dis*. 2010; 50:850.
- Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) – United States, May–August 2009. *MMWR* 2009; 58:1-4.
- Palacios G, Hornig M, Cisterna D, et al. Streptococcus pneumoniae coinfection is correlated with the severity of H1N1 pandemic influenza. *PLoS One*. 2009; 4:e8540.
- Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med*. 2009; 361:68.
- Agarwal PP, Cinti S, Kazerooni EA. Chest radiographic and CT findings in novel swine-origin influenza A (H1N1) virus (S-OIV) infection. *AJR Am J Roentgenol*. 2009; 193:1488.
- Mollura DJ, Asnis DS, Crupi RS, et al. Imaging findings in a fatal case of pandemic swine-origin influenza A (H1N1)”. *AJR Am J Roentgenol*. 2009; 193 (6): 1500–3.
- Website: Rio contra Gripe A <http://www.ricontragripea.rj.gov.br/conteudo/profissionais.asp>
- Lai KY, Ng WY, Osburga Chan PK, et al. High-dose N-acetylcysteine therapy for novel H1N1 influenza pneumonia. *Ann Intern Med*. 2010; 152:687.
- http://www.ardsnet.org/system/files/vent-w_hipeepcard_0.pdf
- Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, Ayzac L, Girard R, et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *Jama*. 2004; 292(19):2379-87.
- Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 2001; 345(8):568-73.
- Mancebo J, Fernandez R, Blanch L, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173(11):1233-9.
- Gristina G, Nardi G, Orazi D, et al. Prone Positioning and Intravenous Zanamivir may Represent Effective Alternatives for Patients with Severe ARDS Virus A (H1N1) Related Pneumonia in Hospitals with no Access to ECMO. *Crit Care Res Pract*. 2010; 2010:146456.
- Lapinsky SE, Aubin M, Mehta S, Boiteau P, Slutsky AS. Safety and efficacy of a sustained inflation for alveolar recruitment in adults with respiratory failure. *Intensive Care Med*. 1999; 25(11):1297-301.
- Brower RG, Morris A, MacIntyre N, Matthay MA, Hayden D, Thompson D, et al. Effects of recruitment maneuvers in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome ventilated with high positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med*. 2003; 31(11):2592-7.
- Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri M. et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2006; 354(17):1775-86.
- Fan E, M. Wilcox E, Brower RG, et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178(11):1156-63.
- Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, et al. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291(13):1603-9.
- Walmrath D, Schneider T, Schermuly R, Olschewski H. Grimminger F. Seeger W. Direct comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized prostacyclin in acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 1996; 153(3):991-6.
- Bollen CW, van Well GT, Sherry T, et al. High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in adult respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2005; 9:430-439.
- Ferguson ND, Chiche J-D, Kacmarek RM, et al. Combining high-frequency oscillatory ventilation and recruitment maneuvers in adults with early acute respiratory distress syndrome: the Treatment with Oscillation and an Open Lung Strategy (TOOLS) Trial pilot study. *Crit Care Med*. 2005; 33:479-486.
- Quispe-Laime AM, Bracco JD, Barberio PA, Campagne CG, Rolfo VE, Umberger R, Meduri GU. H1N1 influenza A virus-associated acute lung injury: response to combination oseltamivir and prolonged corticosteroid treatment. *Intensive Care Med*. 2010; Jan;36(1):33-41.
- Website do CDC: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58d0710a1.htm>
- Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection - Michigan, June 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:749-52.
- The Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A (H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA*. 2009; 302(17):1888-1895.

Artigo original

Cell Therapy in Acute Lung Injury. Terapia Celular em Lesão Pulmonar Aguda.

Claudia C. dos Santos¹, Tatiana Maron-Gutierrez^{1,2}, Patricia R.M. Rocco².

ABSTRACT

Acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS) continue to be major causes of morbidity and mortality in critically ill patients. Investigations indicate that stem cells represent a viable therapeutic option for patients with ALI/ARDS.

Recent studies have described the mechanistic pathways of stem cells in critical illness. This article reviews the use of stem cells as a potential for exogenous cell-based therapy in ALI.

Further studies are needed in order to fully elucidate the mechanisms involved in the immunomodulatory activities of stem cells, as well as in their mobilisation and tissue engraftment.

Keywords: acute lung injury; sepsis; stem cell transplantation.

RESUMO

A lesão pulmonar aguda (LPA) e a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) permanecem como uma das principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes internados em unidades de terapia intensiva. Diversos estudos demonstram que as células-tronco podem representar uma opção terapêutica viável para pacientes com LPA/SDRA.

Estudos recentes têm descrito as vias mecânicas das células-tronco em doenças graves. Este artigo faz uma revisão crítica do uso de células-tronco em LPA como um potencial para a terapia celular com utilização de células exógenas.

Mais estudos são necessários para delinear completamente os mecanismos responsáveis pelas características imunomoduladoras das células-tronco, além de sua capacidade de movimentação e de integração a tecidos.

Descritores: lesão pulmonar aguda; sepse; transplante de células-tronco.

1. Keenan Research Centre, Li Ka Shing Knowledge Institute of St. Michael's Hospital, 30 Bond Street, Toronto, Ontario, M5B 1W8, and Interdepartmental Division of Critical Care, University of Toronto, Toronto, Canada

2. Laboratory of Pulmonary Investigation, Chagas Filho Institute of Biophysics, Federal University of Rio de Janeiro, Brazil.

This work was supported by the Canadian Institute of Health Sciences; the Ontario Thoracic Society; the Physicians Services Incorporated (grant to CCDS); the Heart and Stroke Foundation (grant to CCDS); Programa de Núcleos de Excelência-Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (PRONEX-FAPERJ, Centres of Excellence Program-Foundation for the Support of Research in the State of Rio de Janeiro, grant to PRMR); and the Brazilian Ministério da Ciência e Tecnologia/Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (MCT/CNPq, Science and Technology Ministry/National Council for Scientific and Technological Development).

Endereço para correspondência: Claudia C. dos Santos. Dept. of Critical Care, St. Michael's Hospital, 30 Bond Street, Room 4-011, Toronto, ON, M5B 1WB, Canada. Tel: +1 416 864-6060 (ext. 3198). E-mail: dossantosc@smh.toronto.on.ca.

INTRODUCTION

Acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS) are devastating disorders of overwhelming pulmonary inflammation that occur in adults and children as a consequence of sepsis, aspiration, trauma, or infection with pathogens, such as coronaviruses (one of which causes severe acute respiratory syndrome), as well as the influenza A viruses H5N1 and H1N1 (causing the avian flu and swine flu, respectively). It is estimated that, in the United States alone, there are 190,600 cases of ALI per year, resulting in 74,500 deaths and 3.6 million hospital days (1). Patients require admission to an intensive care unit and mechanical ventilation (MV), which renders them at risk for ventilator-induced lung injury (VILI) and multiple organ failure. In their weakened state, critically ill patients are more susceptible to ALI, the prevalence of which is therefore quite high in such patients, with devastating consequences (mortality, 50-60%). In addition, for survivors, convalescence is prolonged, the mortality risk remaining high for as long as 5 years after the initial illness (2). Despite advances in supportive care, no specific treatment for ALI exists. The only strategy demonstrated to reduce mortality relies on limiting MV, in order to avoid lung stretch and the consequent VILI (3). Accordingly, there is an urgent, unmet need for new treatments.

Pharmacological approaches to ALI/multiple organ failure have largely focused on suppressing the endogenous inflammatory response, either globally or via inhibition of specific mediators. Despite advances in our understanding of the biology of these related syndromes and the promising results of pre-clinical studies, the basic science has not translated into clinically useful and widely applicable strategies for intervention. The largely disappointing results of clinical trials can be explained in part by our incomplete understanding of the molecular responses to injury, the complications of immunosuppressive therapy, limitations of lung-specific cell delivery systems, the timing of treatment, the role of combination therapy, and the overlapping injurious effects of MV. There is little evidence to suggest that the heterogeneity in outcomes indicates variability in the mechanism of injury or the response to therapy.

Cell-based therapies involving the use of embryonic or adult stem cells, including induced pluripotent stem cells, have emerged as potential novel approaches to a number of devastating and otherwise incurable lung diseases, including emphysema, pulmonary fibrosis, pulmonary hypertension, and ARDS (4-6). The beneficial effects of bone marrow-derived stem cells seem to be related to their immunomodulatory and reparative potential. Mesenchymal stem cells (MSCs), which are immune privileged, have been shown to have therapeutic potential due to characteristics such as plasticity, intrinsic tropism towards lesions, paracri-

ne effects, and immunoregulatory activity. Stem cells are unique cells that have the capacity for self-renewal and differentiation, as well as the ability to take on a specific identity in response to host cells, cytokines, and extracellular components (4-6). In addition, MSCs have been shown to produce large quantities of bioactive factors, which provide molecular cueing for regenerative pathways and affect the status of responding cells intrinsic to the tissue. This environment might accommodate the cells indefinitely, controlling their self-renewal and progeny production *in vivo*, as well as refining their ability to induce reparative processes in the host. Recent studies have focused on whether the reported beneficial effects of using MSCs are a result of repair and regeneration or simply due to the attenuation of the inflammatory response inherent to cell therapy. In this paper, we review the data in support of the therapeutic use of adult MSCs in the treatment of ALI/ARDS.

Properties of Stem Cells

Stem cells are undifferentiated cells with a capacity for self-renewal and differentiation into multiple cell types. Individual stem cells undergo continuous cell formation, leading to a succession of cells that have a progressively reduced capacity for self-renewal and ultimately becoming lineage-committed cells (7,8).

Stem cells have been broadly classified as adult tissue-derived stem cells and embryonic stem cells. Embryonic stem cells are derived from the inner cell mass of a developing blastocyst and are designated as pluripotent, meaning that they have the ability to differentiate into cells of all embryologic lineages and all adult cell types.

Rippon et al. showed that, in a specific culture medium, embryonic stem cells can give rise to lung progenitor cells with several advantages (9): better cell integration into the host tissue; post-implantation division capacity, which minimises the number of cells that must be transplanted; and a capacity to generate one or more types of adult somatic cells, such as pneumocytes (types I and II) and Clara cells. Although pluripotency gives these stem cells the ability to proliferate indefinitely without differentiation, this characteristic might represent a disadvantage of these cells in that they can undergo uncontrolled growth, leading to formation of neoplasms.

In general, adult MSCs are considered multipotent, having the capacity to differentiate into mature cell types of the parent tissue and a variety of cell lineages (10-12). Although the best-characterised source of MSCs is the bone marrow, these cells can also be isolated from various tissues, such as adipose and lung tissue (13). Because these cells are present in small numbers in the bone marrow, *in vitro* cell expansion is typically required. In order to define MSCs, the following minimum consensus criteria should be adopted

(14): selection of a plastic-adherent cell population under standard culture conditions; expression of CD105, CD73, and CD90, together with a lack of surface expression of CD45, CD34, CD14, CD11b, CD79–, CD19, and HLA-DR; and the *in vitro* ability to differentiate into adipocytes, osteocytes, or chondrocytes.

Until recently, the beneficial effects of stem cells were mostly attributed to their ability to incorporate into tissue (engraftment), to differentiate into the appropriate cell type, and to repair injury. Although engraftment is still thought to occur, recent investigations suggest that other mechanisms are involved. It is believed that adult stem cells are recruited to the site of the injury and can exert paracrine effects, generating mediators, such as growth factors, which are necessary for tissue repair (15,16).

In animal models of lung injury, administration of MSCs attenuates the severity of the inflammatory response even when the levels of engraftment are low. Various investigators have reported that MSCs have a remarkable ability to modulate the immune system, including the function and response of dendritic cells, T cells, B cells, and neutrophils (17,18). In addition, from an immunological perspective, allogeneic MSCs are usually well tolerated by the host and have a low immunogenicity pattern because of constitutive low expression of major histocompatibility complex class I and II proteins, as well as, in general, the lack of T-cell costimulatory molecules, such as CD80 and CD86 (19).

Application of MSCs in ALI

According to the American Thoracic Society/European Respiratory Society consensus, ALI is defined as the acute onset of pulmonary infiltrates with severe hypoxemia (20). The pathogenesis of ALI has been associated with direct injury (to the alveolar epithelium) and indirect injury (to the vascular endothelium). The resulting inflammatory changes are accompanied by increased alveolar capillary membrane permeability, which leads to clinical and radiological aspects characteristic of bilateral diffuse airspace disease (ARDS). On CT scans, this can present as: “lobar attenuation” (loss of aeration with no concomitant excess in lung tissue), predominantly in the lower lobes, and “non-lobar attenuation”, with diffuse, massive loss of aeration and excess lung tissue in all the pulmonary parenchyma.

Although initial studies using cell-based therapy have suggested engraftment of exogenously administered stem cells in the lung, this is now generally felt to be a rare occurrence of uncertain physiologic significance (21). In addition, the route of administration of donor-derived cells is less well characterised, because most studies have investigated engraftment after systemic administration of donor cells. Direct intratracheal administration of MSCs might enhance retention and promote epithelial engraftment of donor-derived cells in the lung (22). The mechanisms by which circulating

or systemically administered stem or progenitor cells are recruited to the lung remain poorly understood. After systemic (i.e., venous) administration, many cells initially migrate to the lungs as the first major capillary bed encountered. Lung injury can result in increased localisation and retention of marrow-derived cells in the lung (23,24).

Little is known about the soluble mediators released by injured lung cells and their role in the intrinsic stem cell tropism for injury, paracrine effects, and immunoregulatory activity. In addition, how circulating cells interact has not been studied in depth. *In vitro* studies continue to demonstrate that soluble factors released from lung epithelial cells or from injured lung homogenates can induce expression of lung epithelial markers in several types of marrow-derived cells, possibly through activation of beta-catenin signalling pathways (25-27). One novel mechanism of inducing phenotypic change might involve release of membrane-derived microvesicles, a recently recognised means of intercellular communication that involves horizontal transfer of mRNA and proteins between cells (28-30). In studies involving models of lung injury that is more chronic, several well-known pathways, including the SDF-1/CXCR4 axis and CD44 pathways, have been implicated (10,31). In ALI, however, this area is controversial and remains under-explored.

A growing number of studies have demonstrated compelling data on the beneficial effects of MSCs in mouse models of ALI, including acute bacterial pneumonia, endotoxin- or bleomycin-induced lung injury, hyperoxia-induced lung injury, and cecal ligation and puncture-induced sepsis (22,32-36). Systemic and intrapulmonary administration of bone marrow-derived MSCs have both been shown to reduce mortality, improve alveolar fluid clearance, and attenuate inflammation—even when there is minimal or no lung MSC engraftment. Various paracrine mechanisms have been proposed in order to explain the beneficial effects of MSC administration. Such mechanisms include the release of anti-inflammatory mediators such as interleukin-10, angiopoietin-1, and keratinocyte growth factor (5,8,37). Other available animal models of ALI, such as acid-induced ALI and VILI, have been employed in order to evaluate the pathogenesis and pathophysiology of lung injury (38,39). Recent studies involving murine models of lung disease have demonstrated the paracrine effects of stem cell administration, including the stimulation of angiogenesis, together with the modulation of local inflammatory and immune responses. The mechanisms of MSC effects on inflammatory and immune cells are not well understood but likely involve secretion of soluble mediators as well as cell-cell contact (5). Figure 1 shows how MSCs and their paracrine factors can ameliorate or reverse specific injurious changes associated with ALI.

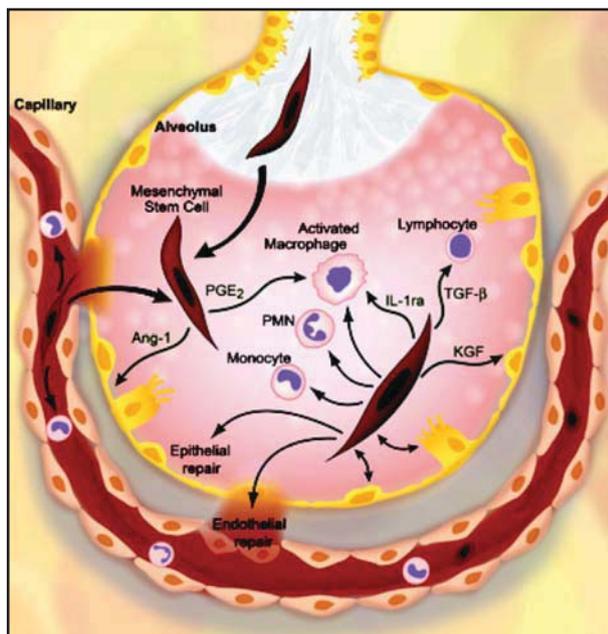


Figure 1 - An injured alveolus with protein-rich oedema fluid and an influx of inflammatory cells, secondary to endothelial as well as epithelial injury, showing the potential for MSCs to be delivered via the air spaces or circulation. Some potential pathways of repair are illustrated: MSC interaction with injured resident alveolar epithelial cells; MSC interaction with injured lung endothelial cells; and MSC modulation of the immune responses of monocytes, polymorphonuclear leukocytes (PMNs), activated macrophages, and lymphocytes, via the secretion of various products, including angiotensin I (Ang-I), prostaglandin E₂ (PGE₂), interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), transforming growth factor beta (TGF-β), and keratinocyte growth factor (KGF). Several other paracrine factors might also play important roles in reducing lung injury and promoting repair. This figure is reproduced with permission of the publisher (8).

The specific inflammatory environment in the injured lung can influence the MSCs themselves. For example, endotoxin can alter MSC expression of toll-like receptor 4, resulting in increased production of cyclooxygenase-2 and subsequent increased production of the anti-inflammatory agent prostaglandin E₂ (35). In endotoxin-treated isolated perfused human lungs, MSCs have been found to have similar anti-inflammatory effects (37). In another interesting study, Zhao et al. showed that MSC protection of lung injury prevented endothelial leakage by strengthening the endothelial adherens junctions through activation of Rho GTPase Cdc42 (40).

The proportion of MSCs among adult bone marrow cells is low (less than 0.1%). However, once isolated, MSCs can be expanded *ex vivo*, which makes it possible to manufacture these cells for potential therapeutic purposes. In addition, MSCs can easily be transduced or

genetically manipulated to deliver or to secrete selected disease-modifying molecules. When engineered to further express angiopoietin-1 (combination gene and cell-based therapy), MSCs can have a more pronounced protective effect (41). Based on these findings, as well as on safety and initial efficacy data from trials of adult stem cells in other diseases, groundbreaking clinical trials of cell-based therapy for pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease have been initiated. In a clinical trial of MSC administration in chronic obstructive lung disease, the 6-month interim analysis showed a decrease in circulating C-reactive protein and a trend towards improved performance on the six-minute walk test (42). The trial is still in progress, and the long-term follow-up period has yet to be completed. Two other trials demonstrated a positive effect of endothelial progenitor cells on pulmonary hypertension (43,44). A larger clinical trial, using endothelial progenitor cells transduced to express endothelial nitric oxide synthase, was initiated at the University of Toronto (10). The initial data showed a reduction (of nearly 50%) in pulmonary vascular resistance over the 3-day cell delivery period. Novel studies aimed at determining the beneficial effects of adult stem cells in patients with ALI/ARDS are expected to be approved over the next few years. In parallel, the identity and role of endogenous lung progenitor cells in the development and repair of injury continues to be elucidated and could yield information regarding the reparative potential of these cells in ALI.

Summary

Stem cells have shown significant promise in the field of critical care medicine, for prognostication and for treatment strategies. Although there are currently more than 100 MSC-related clinical trials registered in the clinicaltrials.gov database, none are in the field of ALI. Ongoing trials are exploring the viability of MSC administration as a therapeutic option in a wide variety of human diseases, including heart failure, kidney injury, multiple sclerosis, graft vs. host disease, and inflammatory bowel disease. Most of these trials are phase I or phase I/II trials. To date, little has been reported in terms of serious safety concerns arising from these trials. Although the experimental data strongly suggest a potential benefit of MSC-based therapy for patients with ALI, further clinical trials are needed in order to evaluate the mechanisms and pathways of benefit of MSC administration; to test MSC safety and efficacy; and to investigate routes of administration, dosing, and organ-specific cell delivery.

REFERENCES

1. Rubenfeld GD, Herridge MS. Epidemiology and outcomes of acute lung injury. *Chest* 2007;131:554-62.
2. Herridge MS. Legacy of intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med* 2009;37:S457-S461.
3. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000;342:1301-8.
4. Iyer SS, Co C, Rojas M. Mesenchymal stem cells and inflammatory lung diseases. *Panminerva Med* 2009;51:5-16.
5. Sueblinwong V, Weiss DJ. Stem cells and cell therapy approaches in lung biology and diseases. *Transl Res* 2010;156:188-205.

6. Brody AR, Salazar KD, Lankford SM. Mesenchymal stem cells modulate lung injury. *Proc Am Thorac Soc* 2010;7:130-3.
7. Cribbs SK, Matthay MA, Martin GS. Stem cells in sepsis and acute lung injury. *Crit Care Med* 2010;38:2379-85.
8. Matthay MA, Thompson BT, Read EJ, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells for severe acute lung injury. *Chest* 2010;138:965-72.
9. Rippon HJ, Polak JM, Qin M, Bishop AE. Derivation of distal lung epithelial progenitors from murine embryonic stem cells using a novel three-step differentiation protocol. *Stem Cells* 2006;24:1389-98.
10. Weiss DJ, Kolls JK, Ortiz LA, et al. Stem cells and cell therapies in lung biology and lung diseases. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:637-67.
11. Prockop DJ. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science* 1997;276:71-4.
12. Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 2002;418:41-9.
13. Dicker A, Le BK, Astrom G, et al. Functional studies of mesenchymal stem cells derived from adult human adipose tissue. *Exp Cell Res* 2005;308:283-90.
14. Dominici M, Le BK, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006;8:315-7.
15. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999;284:143-7.
16. Krause DS. Bone marrow-derived cells and stem cells in lung repair. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:323-7.
17. Lee JW, Gupta N, Serikov V, Matthay MA. Potential application of mesenchymal stem cells in acute lung injury. *Expert Opin Biol Ther* 2009;9:1259-70.
18. Newman RE, Yoo D, LeRoux MA, nilkovitch-Miagkova A. Treatment of inflammatory diseases with mesenchymal stem cells. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2009;8:110-23.
19. Le BK, Tammik C, Rosendahl K, et al. HLA expression and immunologic properties of differentiated and undifferentiated mesenchymal stem cells. *Exp Hematol* 2003;31:890-6.
20. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
21. Ortiz LA, Gambelli F, McBride C, et al. Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:8407-11.
22. Gupta N, Su X, Popov B, et al. Intrapulmonary delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves survival and attenuates endotoxin-induced acute lung injury in mice. *J Immunol* 2007;179:1855-63.
23. Prockop DJ, Gregory CA, Spees JL. One strategy for cell and gene therapy: harnessing the power of adult stem cells to repair tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100 Suppl 1:11917-23.
24. Spees JL, Olson SD, Ylostalo J, et al. Differentiation, cell fusion, and nuclear fusion during ex vivo repair of epithelium by human adult stem cells from bone marrow stroma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:2397-402.
25. Popov BV, Serikov VB, Petrov NS, et al. Lung epithelial cells induce endodermal differentiation in mouse mesenchymal bone marrow stem cells by paracrine mechanism. *Tissue Eng* 2007;13:2441-50.
26. Field-Corbett C, English K, O'Dea S. Regulation of surfactant protein B gene expression in bone marrow-derived cells. *Stem Cells* 2009;27:662-9.
27. Field-Corbett C, O'Dea S. Soluble signals from mechanically disrupted lung tissue induce lung-related gene expression in bone marrow-derived cells in vitro. *Stem Cells Dev* 2007;16:231-42.
28. Ratajczak MZ, Kim CH, Wojakowski W, et al. Innate immunity as orchestrator of stem cell mobilization. *Leukemia* 2010;24:1667-75.
29. Quesenberry PJ, Dooner MS, Aliotta JM. Stem cell plasticity revisited: the continuum marrow model and phenotypic changes mediated by microvesicles. *Exp Hematol* 2010;38:581-92.
30. Aliotta JM, Pereira M, Johnson KW, et al. Microvesicle entry into marrow cells mediates tissue-specific changes in mRNA by direct delivery of mRNA and induction of transcription. *Exp Hematol* 2010;38:233-45.
31. Satoh K, Fukumoto Y, Nakano M, et al. Statin ameliorates hypoxia-induced pulmonary hypertension associated with down-regulated stromal cell-derived factor-1. *Cardiovasc Res* 2009;81:226-34.
32. Xu J, Woods CR, Mora AL, et al. Prevention of endotoxin-induced systemic response by bone marrow-derived mesenchymal stem cells in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;293:L131-L141.
33. Xu J, Qu J, Cao L, et al. Mesenchymal stem cell-based angiopoietin-1 gene therapy for acute lung injury induced by lipopolysaccharide in mice. *J Pathol* 2008;214:472-81.
34. Chang YS, Oh W, Choi SJ, et al. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells attenuate hyperoxia-induced lung injury in neonatal rats. *Cell Transplant* 2009;18:869-86.
35. Nemeth K, Leelahavanichkul A, Yuen PS, et al. Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E(2)-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production. *Nat Med* 2009;15:42-9.
36. Rojas M, Woods CR, Mora AL, et al. Endotoxin-induced lung injury in mice: structural, functional, and biochemical responses. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005;288:L333-L341.
37. Lee JW, Fang X, Gupta N, et al. Allogeneic human mesenchymal stem cells for treatment of E. coli endotoxin-induced acute lung injury in the ex vivo perfused human lung. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:16357-62.
38. Allen GB, Leclair T, Cloutier M, et al. The response to recruitment worsens with progression of lung injury and fibrin accumulation in a mouse model of acid aspiration. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;292:L1580-L1589.
39. Allen GB, Suratt BT, Rinaldi L, et al. Choosing the frequency of deep inflation in mice: balancing recruitment against ventilator-induced lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006;291:L710-L717.
40. Zhao YD, Ohkawara H, Vogel SM, et al. Bone marrow-derived progenitor cells prevent thrombin-induced increase in lung vascular permeability. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010;298:L36-L44.
41. Mei SH, McCarter SD, Deng Y, et al. Prevention of LPS-induced acute lung injury in mice by mesenchymal stem cells overexpressing angiopoietin 1. *PLoS Med* 2007;4:e269.
42. Weiss DJ, Finck C. Embryonic stem cells and repair of lung injury. *Mol Ther* 2010;18:460-1.
43. Wang XX, Zhang FR, Shang YP, et al. Transplantation of autologous endothelial progenitor cells may be beneficial in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension: a pilot randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1566-71.
44. Zhu JH, Wang XX, Zhang FR, et al. Safety and efficacy of autologous endothelial progenitor cells transplantation in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension: open-label pilot study. *Pediatr Transplant* 2008;12:650-5.

CARACTERÍSTICAS DA REVISTA

O Pulmão RJ ISSN-1415-4315, publicado trimestralmente, é órgão oficial da Sociedade de Pneumologia do Rio de Janeiro, destinado à publicação de revisões atualizadas e discutidas, no escopo da Pneumologia e áreas correlatas. Cada número versará acerca de um tema de destaque, sendo que todos os artigos serão feitos por meio de convite aos principais especialistas da área.

Nossa meta é poder apresentar ou disponibilizar ao Pneumologista de forma objetiva e concisa, revisões acerca de um determinado tema específico, enfatizando os artigos mais importantes e as eventuais controvérsias existentes na atualidade. Essa forma facilitará a leitura dos profissionais de saúde, atualizando-os e dando acesso ao sumário dos recentes avanços na área. Todos os manuscritos serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os artigos podem ser escritos em português, espanhol ou inglês. Todos os artigos serão disponibilizados eletronicamente em www.sopterj.com.br, ISSN-1415-4315 na versão em língua latina ou em inglês.

CRITÉRIOS DE AUTORIA

A inclusão de um autor em um manuscrito encaminhado para publicação só é justificada se ele contribuiu significativamente, do ponto de vista intelectual, para a sua realização. Fica implícito que o autor participou de todas as fases na elaboração do artigo. A revista considera 3 o número máximo aceitável de autores para redação do artigo. No caso de maior número de autores, enviar carta a Secretaria da Revista justificando a participação no artigo.

APRESENTAÇÃO E SUBMISSÃO DOS MANUSCRITOS

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir da própria homepage do Jornal. As instruções e o processo de submissão estão disponíveis no endereço www.sopterj.com.br. Ainda que os manuscritos sejam submetidos eletronicamente, deverão ser enviadas por fax, correio eletrônico (pdf) ou pelo correio Carta de Transferência de Copyright e Declaração de Conflitos de Interesses, assinadas por todos os autores, conforme modelo disponível no endereço www.sopterj.com.br. Pede-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais da revista, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. A não observância dessas instruções implicará na devolução do manuscrito pela Secretaria da revista para que os autores façam as correções pertinentes antes de submetê-lo aos revisores.

A revista reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras.

Com exceção das unidades de medidas, siglas e abreviaturas devem ser evitadas ao máximo, devendo ser utilizadas apenas para termos consagrados. Estes termos estão definidos na Lista de Abreviaturas e Acrônimos aceitos sem definição presentes na www.sopterj.com.br. Quanto a outras abreviaturas, sempre defini-las na primeira vez em que forem citadas, por exemplo: lavado broncoalveolar (LBA). Após a definição da abreviatura, o termo completo não deverá ser mais utilizado. Com exceção das abreviaturas aceitas, não utilizá-las em títulos ou em resumo dos manuscritos.

Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento incomum, deverão incluir o modelo, o nome da fabricante, a cidade e o país.

PREPARO DO MANUSCRITO

A página de identificação deve conter o título do trabalho, em português e inglês, nome completo e titulação dos autores, instituições a que pertencem, endereço completo, inclusive telefone, fax e e-mail do autor principal, e nome do órgão financiador da pesquisa, se houver.

Resumo: Deve ser estruturado consistindo de três parágrafos, não excedendo 200 palavras. O primeiro parágrafo deve descrever o objetivo da revisão, isto é por que a revisão é relevante. O segundo parágrafo descreverá os achados mais recentes e o terceiro será um resumo descrevendo as principais implicações dos achados na pesquisa ou prática clínica.

Abstract: Uma versão em língua inglesa, correspondente ao conteúdo do resumo deve ser fornecida.

Descritores e Keywords: Deve ser fornecido de três a cinco termos em português e inglês, que definam o assunto do trabalho. Devem ser, obrigatoriamente, baseados nos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), publicados pela Bireme e disponíveis no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>, enquanto os keywords em inglês devem ser baseados nos MeSH (Medical Subject Headings) da National Library of Medicine, disponíveis no endereço eletrônico www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html.

Texto: A introdução deve discutir os principais aspectos da revisão. O texto deve ter no máximo 2000 palavras, excluindo referências e tabelas. Deve conter no máximo 5 tabelas e/ou figuras. O número de referências bibliográficas não deve exceder a 30.

Tabelas e Figuras: Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respecti-

vas numerações impressas ao pé de cada ilustração. As tabelas e figuras devem ser enviadas no seu arquivo digital original, as tabelas preferencialmente em arquivos Microsoft Word ou Microsoft Excel e as figuras em arquivos Tiff ou JPG. Fotografias de exames, procedimentos cirúrgicos e biópsias onde foram utilizadas colorações e técnicas especiais serão consideradas para impressão colorida, sem custo adicional aos autores. As grandezas, unidades e símbolos devem obedecer ao sistema métrico internacional e às normas nacionais correspondentes (ABNT: <http://www.abnt.org.br>). As figuras que necessitem de permissão deverão ser comunicadas ao editor. Se for necessária permissão solicita-se que seja encaminhada cópia da ilustração original da figura, endereço de contato, email, fax e número de telefone.

Legendas: Deverão acompanhar as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Além disso, todas as abreviaturas e siglas empregadas nas figuras e tabelas devem ser definidas por extenso abaixo das mesmas.

Referências:

Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem em que foram citadas. A apresentação deve estar baseada no formato Vancouver Style, atualizado em outubro de 2004, conforme os exemplos abaixo e disponíveis em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=citmed>. Os títulos dos periódicos citados devem ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine disponibilizados no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext.noprov.html>.

Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

Nas referências de principal interesse deve-se marcar um * e descrever abaixo 1 a 2 sentenças com a idéia principal do artigo. Nas referências de maior impacto marcar ** e realizar uma anotação mais detalhada. As referências marcadas com * ou ** devem ter sido

publicadas nos últimos 12 meses. As referências sem * ou ** não precisam de anotações. Resumos ou trabalhos ainda não publicados não podem ser marcados e/ou anotados.

Exemplos:

Artigos Originais

1. Xisto DG, Farias LL, Ferreira HC, Picanço MR, Amitrano D, Lapa E Silva JR, et al. Lung parenchyma remodeling in a murine model of chronic allergic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171(8):829-37.

Resumos

2. Saddy F, Oliveira G, Rzezinski AF, Ornellas DS, Garcia CSN, Nardelli L, et al. Partial Ventilatory Support improves oxygenation and reduces the expression of inflammatory mediators in a model of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177:A766.

Capítulos de Livros

3. Barbas CS, Rocco PR. Monitorização Da Mecânica Respiratória em Indivíduos respirando espontaneamente e ventilados mecanicamente. In: Rocco PR; Zin WA, editores. *Fisiologia Respiratória Aplicada*. 1 Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009, p. 193-206.

Publicações Oficiais

4. World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. *WHO/Tb*, 1994;178:1-24.

Homepages/Endereços Eletrônicos

7. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

Outras situações:

Na eventualidade do surgimento de situações não contempladas por estas Instruções Redatoriais, deverão ser seguidas as recomendações contidas em International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Updated October 2004. Disponível em <http://www.icmje.org/>.

Toda correspondência para a revista deve ser encaminhada para:

Profa. Dra. Patricia Rieken Macedo Rocco, MD, PhD – Professora Titular UFRJ: pmmrocco@gmail.com
Endereço de Pulmão RJ - pulmaorj@gmail.com