

**Artigo**

## **Síndrome de Angústia Respiratória Aguda após Berlim** Acute Respiratory Distress Syndrome after Berlin

*William Nascimento Viana<sup>1</sup>*

### **Resumo**

As definições de Berlim tiveram o objetivo de aumentar a acurácia diagnóstica frente à Síndrome de Angústia Respiratória Aguda (SARA), principalmente no que diz respeito à sua estratificação de gravidade e ao seu prognóstico, progressivamente pior, associado a esta classificação. Esta distinção permitiu, inclusive que a abordagem terapêutica fosse aplicada de maneira mais oportuna e adequada, no momento da detecção da SARA grave, como, por exemplo, o uso da posição prona.

Entretanto, ainda críticas existem sobre essas definições, que determinam incertezas relativas à reprodutibilidade, relacionada à estratégia ventilatória inicial pré diagnóstico, e à sua validade preditiva para letalidade.

Portanto, essa revisão aborda esses questionamentos e apresenta possíveis melhorias futuras na sensibilidade e especificidade diagnósticas dessa síndrome de elevada letalidade em nosso país.

Descritores: Síndrome de Angústia Respiratória Aguda, Definições de Berlim, Sensibilidade e Especificidade.

### **Abstract**

Berlin definition was intended to increase the diagnostic accuracy upon the Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), particularly with regard to its stratification of severity and prognosis, progressively worse, associated with this classification. This distinction has allowed even that the therapeutic approach was applied in a more timely and adequate way at the time of detection of severe ARDS, such as, for instance, the use of the prone position.

However, there is still criticism about these settings that determine uncertainties regarding the reproducibility, related to the initial ventilatory strategy before this diagnosis, and its predictive validity for mortality.

Therefore, this review addresses these questions and presents possible future improvements in the diagnostic sensitivity and specificity of this highly lethal syndrome in our country.

Keywords: Acute Respiratory Distress Syndrome, Berlin Definition, Sensitivity and Specificity.

1. Médico intensivista; Mestre em Clínica Médica (Terapia Intensiva) pela UFRJ; Gerente das Unidades de Terapia Intensiva e da Unidade Semi-Intensiva do Hospital Copa D'Or.

**Endereço para correspondência:** Rua Figueiredo de Magalhães, 875 – Copacabana – Rio de Janeiro – CEP: 22031-011 – Brasil. - Telefone(s): (21) 2545-3471.

**Email:** william.viana@copador.com.br

## Introdução

A síndrome de angústia respiratória aguda (SARA) é um processo inflamatório, secundário a insultos locais (e sistêmicos), sobre a membrana alvéolo-capilar pulmonar, que resultam em um aumento da permeabilidade vascular local com consequente edema intersticial e alveolar, rico em proteína.<sup>(1)</sup>

As principais características desta síndrome incluem um fator de risco para o seu desenvolvimento (por exemplo: sepse, trauma, ou pancreatite), hipoxemia grave com uma fração inspirada de oxigênio ( $\text{FiO}_2$ ) relativamente alta, diminuição da complacência pulmonar, infiltrações pulmonares bilaterais e nenhuma evidência clínica de hipervolemia.<sup>(2)</sup>

Uma vez que a descrição original da SARA não conseguiu descrever um grupo uniforme de pacientes<sup>(3)</sup>, era necessário que pudessem existir critérios diagnósticos que classificassem a gravidade da síndrome, com os objetivos de prever a evolução do paciente e avaliar sua resposta ao tratamento.

Em 1994, estes critérios foram então formalizados através de uma Conferência-Consenso Americano-Europeu (AECC), que estabeleceu, a partir do grau de hipoxemia, dois estratos distintos de gravidade<sup>(4)</sup>, conforme apresentados na **tabela 1**. Nos últimos 18 anos até

as definições de Berlim, várias críticas sobrevieram sobre este Consenso, porque a estratégia ventilatória de base para que se fizesse o diagnóstico de SARA não era homogênea. O uso da PEEP, por exemplo, poderia converter uma classificação de injúria pulmonar aguda (ALI) em ausência de ALI. Portanto, um paciente poderia se encaixar nos critérios de ALI ou SARA, quando a pressão parcial de oxigênio ( $\text{PaO}_2$ ) fosse medida com valor de PEEP igual a zero, mas não ter o mesmo "rótulo diagnóstico", quando medido com PEEP de 5 ou 10  $\text{cmH}_2\text{O}$ ; ou sob uma  $\text{FiO}_2 = 0,35$ , mas não, quando medido com  $\text{FiO}_2 = 0,5$ .<sup>(5,6,7)</sup> Estes cenários ilustram dificuldades na comparação dos resultados de vários ensaios clínicos para avaliar estratégias de ventilação, uma vez que podem ter sido alocados pacientes com níveis muito diferentes de disfunção pulmonar.<sup>(8)</sup>

Já em 2012 foram publicadas as Definições de Berlim<sup>(9)</sup>, que tiveram a intenção de atualizar os critérios de SARA, sendo propostas três classificações de gravidade, conforme expostas na **tabela 2**. Da análise consolidada de todos os estudos, quatro deles multicêntricos e três unicêntricos, totalizando 4.457 pacientes, houve um aumento da letalidade para cada faixa de progressiva gravidade da síndrome, principalmente ao se levar em consideração somente os pacientes que foram alocados nos estudos multicêntricos com  $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ .

Ainda assim, questionamentos atuais vêm ocorrendo sobre as Definições de Berlim, relacionadas às reais diferenças com relação ao AECC, à estratégia ventilatória adotada e ao tempo necessário, seja para se confirmar precisamente o diagnóstico, seja para fins de alocação em um estudo clínico, por exemplo.<sup>(8)</sup>

Portanto, os objetivos desta revisão é de analisar criticamente o diagnóstico da SARA, à luz de suas definições atuais e de sua classificação de gravidade; e analisar as possibilidades atuais e futuras de se aumentar a sua sensibilidade e especificidade, visando à melhor abordagem terapêutica a esta síndrome de elevada letalidade hospitalar em nosso país, 49,2%, segundo dados recentes de um estudo nacional, observacional, prospectivo e multicêntrico.<sup>(10)</sup>

## Críticas às Definições de Berlim

Existem várias considerações metodológicas sobre as Definições de Berlim, que questionam sobre o uso generalizado desta ferramenta com finali-

**Tabela 1.** Definições do Consenso Americano-Europeu para Injúria Pulmonar Aguda e Síndrome de Angústia Respiratória Aguda

|   |
|---|
| 1. Início Agudo.  |
| 2. Hipoxemia grave:   |
| a. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ para injúria pulmonar aguda.   |
| b. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ para Síndrome de Angústia Respiratória Aguda.                                       |
| 3. Infiltrados pulmonares difusos bilaterais na radiografia de tórax frontal.   |
| 4. Ausência de hipertensão atrial esquerda (ou pressão de oclusão da artéria pulmonar $< 18 \text{ mmHg}$ , se for medida). |

**Tabela 2.** Definição de Berlim para a Síndrome de Angústia Respiratória Aguda.

|   |   |
|---|---|
| Momento   | Dentro de uma semana de um insulto clínico conhecido, ou novo, ou sintomas respiratórios progressivamente piores.   |
| Imagem do tórax (Radiografia ou Tomografia Computadorizada) | Opacidades bilaterais – não completamente explicadas por derrames, colapso lobar/pulmonar, ou nódulos.  |
| Origem do edema   | Insuficiência respiratória não completamente explicada por insuficiência cardíaca ou sobrecarga de fluidos. Avaliação objetiva necessária (ex.: ecocardiograma) para excluir edema hidrostático, se nenhum fator de risco estiver presente. |
| Oxigenação:   |   |
| ✓ Leve  | $200 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ com $\text{PEEP}$ ou $\text{CPAP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$  |
| ✓ Moderada  | $100 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ com $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$   |
| ✓ Grave   | $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ com $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$   |

dades prognósticas.

Nenhum paciente, dos estudos elegíveis para o estabelecimento destas definições, foi alocado primariamente com esta finalidade. Nestes estudos, não fica claro o momento em que a relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  foi verificada (no início da SARA ou mais tardiamente) e com que  $\text{FiO}_2$  ou PEEP o paciente se encontrava. 518 pacientes haviam sido excluídos, inclusive, ou porque esses trabalhos não continham o valor da PEEP, ou porque era  $\leq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ . Ainda no momento da alocação dos pacientes, 24% deles tinham  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$  e, portanto, sem SARA, segundo a AECC, além de estarem não intubados e fora de ventilação mecânica invasiva em alguns centros.<sup>(8)</sup>

A estratégia ventilatória inicial não foi padronizada no uso das  $\text{FiO}_2$  e PEEP em que a  $\text{PaO}_2$  foi medida. Valores maiores de  $\text{FiO}_2$  podem determinar melhorias na relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ . Além disso, embora o valor empírico de PEEP  $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$  tenha sido estabelecido<sup>(9)</sup>, um estudo demonstrou associação inversa entre as categorias  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  e a letalidade na terapia intensiva somente quando a PEEP era  $\geq 10 \text{ cmH}_2\text{O}$ .<sup>(6)</sup> Além disso, os estudos multicêntricos analisados nas Definições de Berlim foram realizados entre 1996 e 2000, quando os pacientes foram ventilados com volumes correntes  $\geq 10 \text{ mL/Kg}$ , atualmente lesivos aos pulmões.<sup>(8)</sup>

O momento do diagnóstico, seja para fins de maior acurácia diagnóstica, seja para o prognóstico, deveria ser melhor definido, visto que o estabelecimento uniforme de  $\text{FiO}_2$  e PEEP poderia identificar melhor os pacientes com alto risco de morte. Villar e colaboradores, a partir de uma coorte de 311 pacientes, usando os critérios da AECC, identificou apenas 103 pacientes (33,1%) com SARA, através de uma ventilação inicial padronizada ( $\text{FiO}_2 \geq 0,5$  e PEEP  $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ ) após 24 h desta triagem. A maioria dos 208 pacientes (66,9%), que não se qualificaram como SARA em 24 h, tiveram uma queda transitória da  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , ou a  $\text{PaO}_2$  foi medida sob PEEP  $< 5 \text{ cmH}_2\text{O}$  e/ou  $\text{FiO}_2 < 0,5$ . Vários outros doentes tiveram uma melhora acentuada de suas disfunções pulmonares dentro das primeiras 24h.<sup>(11)</sup>

Três estudos distintos, publicados nos últimos três anos consecutivamente, demonstraram validade preditiva, confiabilidade e reprodutibilidade dos desfechos, ligados aos estratos de gravidade progressiva, inconsistentes.

Estudo observacional prospectivo de seis meses, publicado em 2013 e feito em 10 CTIs em Lyon (França), comparou a AECC com as Definições de Berlim, não validando-as para SARA, de modo que, nem a estratificação por gravidade, nem a relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  foram independentemente associadas com maior letalidade em 28 dias.<sup>(12)</sup>

Um segundo estudo de coorte observacional, prospectivo e multicêntrico, foi realizado em 14 CTIs do

Espírito Santo, Brasil, durante 15 meses, em 7.133 pacientes em ventilação mecânica, usando os critérios da AECC ou das definições de Berlim para o diagnóstico de SARA. Os objetivos eram conhecer a prevalência e os resultados dessa síndrome no país e comparar sua letalidade entre os sobreviventes e os não-sobreviventes, bem como entre as duas classificações. Dessa amostra, somente 130 pacientes (1,8%) tinham esse diagnóstico e não houve diferenças na predição de letalidade entre a AECC e as Definições de Berlim.<sup>(10)</sup>

Por outro lado, mais recentemente, um estudo argentino de 7 anos (2005-2012) demonstrou diferenças, quando comparou a AECC com as Definições de Berlim, principalmente na distinção das características clínicas entre os subgrupos de gravidade entre as duas diferentes classificações (ALI versus SARA; SARA leve, moderada e grave, respectivamente) e, inclusive no desfecho letalidade hospitalar.<sup>(13)</sup>

Em conclusão, ainda não se conseguiu comprovar, nem do ponto de vista de validade preditiva, nem de confiabilidade, se as Definições de Berlim apresentam acurácia reprodutível no que tange ao diagnóstico e às suas classificações progressivas de gravidade.

## Possibilidades de melhorias na sensibilidade e especificidade diagnósticas

As Definições de Berlim parecem mostrar melhor validade preditiva para letalidade, comparada com a AECC. Contudo, seu valor da área sob a curva ROC ainda é muito baixa (0,577), sugerindo que fatores complementares ainda estejam faltando para melhorar sua acurácia diagnóstica.

### - Uso dos fatores de risco comuns para SARA:

Estudo francês retrospectivo e bicêntrico<sup>(14)</sup> comparou pacientes com SARA, segundo as definições de Berlim, durante nove anos (2003-2012). Esta casuística foi separada entre aqueles possuíam ou não fatores de risco comuns para esta síndrome, no que diz respeito às suas características clínicas e critérios de gravidade, mediante extensa investigação diagnóstica e resposta à corticoterapia sistêmica. Os pacientes classificados como portadores de SARA, conforme as definições de Berlim, porém sem fatores de risco, foram denominados "mimetizadores de SARA" (*ARDS-mimickers*). Este grupo de pacientes tinha necessidade de maior investigação etiológica e apresentava maior letalidade, embora fosse melhor respondedor à corticoterapia sistêmica, devido às suas possíveis doenças de base (por exemplo, pneumonia intersticial idiopática).

### - Modificações nas Definições de Berlim, usando substitutos à relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ :

Estudo prospectivo realizado durante seis semanas em um Hospital na Ruanda, África (15), propôs modificações nas Definições de Berlim, usando a relação Saturação de Oxigênio ( $SpO_2$ )/ $FiO_2$  e a ultrassonografia pulmonar, visando a aumentar a sensibilidade diagnóstica para SARA. Com o uso desta metodologia, 4,9% das 1046 admissões hospitalares foram enquadrados nesse diagnóstico, comparadas com nenhum paciente, quando foram usadas as Definições de Berlim tradicionais. Com isso, concluiu-se que as definições tradicionais podem subestimar a incidência de SARA nos pacientes de países pobres, embora sejam consideradas adequadas para os países desenvolvidos.

### - A adição do consagrado *Lung Injury Score* é útil às Definições de Berlim?

Em uma coorte de 550 pacientes com SARA, de múltiplos CTI da Universidade da Califórnia<sup>(16)</sup>, evidenciou que, tanto o *Lung Injury Score* (LIS), quanto as definições de Berlim possuem validade preditiva semelhante para letalidade. Entretanto, nesse estudo, a adição do LIS não trouxe melhorias na caracterização da gravidade da injúria pulmonar.

### - A monitorização hemodinâmica é útil?

A água extravascular pulmonar indexada (EVLWi) e a permeabilidade vascular pulmonar indexada (PVPI) são úteis na avaliação prognóstica dos pacientes com SARA, porque determinam um índice aproximado de permeabilidade da membrana alveolo-capilar pulmonar. Ambas as variáveis são obtidas através da monitorização hemodinâmica por termodiluição transpulmonar (PiCCO ou do EV 1000).

Kushimoto e colaboradores estudaram 195 pacientes com SARA por três dias consecutivos<sup>(17)</sup> e demonstraram que, quanto maior era a gravidade da síndrome, mais elevadas foram a EVLWi em mL/Kg (SARA leve, 16,1; moderada, 17,2; grave, 19,1;  $p < 0,05$ ) e a PVPI (2,7; 3,0; 3,2;  $p < 0,05$ ), assim como, as respectivas taxas de letalidade em 28 dias: SARA moderada, Odds Ratio (OR) de 3,125, em relação à leve; e na SARA grave, uma OR de 4,167, em relação à leve.

Estudo francês com 200 pacientes com SARA também mostrou que a EVLWi e a PVPI são fatores independentes de letalidade em 28 dias.<sup>(18)</sup> Valores considerados máximos de EVLWi e de PVPI ( $> 21$  mL/Kg e  $> 3,8$ , respectivamente) determinaram uma letalidade de aproximadamente 70% e 69%, respectivamente, além de diferenças estatisticamente significativas, quando comparadas aos grupos de valores menores.

Em conclusão, a literatura parece demonstrar que a ultrassonografia pulmonar, a EVLWi e a PVPI poderão contribuir favoravelmente no aumento da sensibilidade e especificidade diagnósticas, bem como na discrimi-

nação prognóstica diante da gravidade da SARA.

## Subgrupos de pacientes adultos com SARA precisam ter classificações específicas?

### - Pacientes com disfunção vascular pulmonar e cor pulmonale agudo:

A elevação leve a moderada da pressão arterial pulmonar (PAP) e o aumento da resistência vascular pulmonar (RVP) são causados pela vasoconstrição pulmonar hipóxica; por microtrombozes, secundárias ao intenso estado inflamatório pulmonar; e pela fibroproliferação, que determina o seu remodelamento vascular, principalmente nos estágios tardios da SARA. Estas anormalidades fisiopatológicas são evidenciadas na maioria dos pacientes com SARA e estão relacionadas à piora da relação  $PaO_2/FiO_2$ . Entretanto, devido às diferenças marcantes entre os estudos analisados, no que diz respeito às alterações encontradas nas variáveis hemodinâmicas descritas (PAP e RVP), não é clara a relação entre estes distúrbios hemodinâmicos e o prognóstico de pacientes com SARA<sup>(19)</sup>.

Embora a ventilação mecânica protetora, com limitações da pressão de platô, volume corrente e da *driving pressure*, além de uma PEEP considerada "ideal", tenha sido associada não somente com menor PAP e RVP, como também com menor disfunção do ventrículo direito (VD), ou dito de outra forma, possa ser considerada protetora para o VD, a prevalência de cor pulmonale agudo (ACP) ainda é alta, em torno de 22% a 25%<sup>(20,21)</sup>. Os estudos de Boissier e colaboradores<sup>(20)</sup> e de Lheritier e colaboradores<sup>(22)</sup> encontraram a mesma prevalência alta de ACP (22% e 22,5%, respectivamente), apesar de os pacientes de ambos os trabalhos estarem sob estratégia ventilatória protetora adequada e atual. Além disso, em ambos os estudos, os pacientes com ACP estavam usando mais óxido nítrico e mais posição prona, do que os pacientes sem ACP. Portanto, a relação entre disfunção do VD ou cor pulmonale agudo e desfecho desfavorável em pacientes com SARA ainda precisa ser melhor determinada.

Por fim, devido às indefinições prognósticas sobre a representação da disfunção vascular pulmonar e do cor pulmonale agudo sobre os pacientes com SARA nos dias atuais (isto é, já sob o uso de ventilação protetora), a necessidade de se alterar as Definições de Berlim para este subgrupo específico, a fim de se determinar abordagem diferente do que seria proposto nos casos graves, como, por exemplo, a posição prona ou a circulação extracorpórea, que protegeriam adicionalmente o VD, não está claramente definida.

### - Pacientes queimados:

Em um estudo retrospectivo e unicêntrico, feito na França durante dois anos, comparou-se o uso do AECC com as Definições de Berlim para o diagnóstico de SARA

na população de pacientes queimados. As Definições de Berlim foram mais precisas para este diagnóstico, além de avaliarem melhor a gravidade dos pacientes, no que diz respeito aos desfechos clínicos<sup>(23)</sup>.

De maneira similar, outro estudo retrospectivo, agora multicêntrico e norteamericano<sup>(24)</sup>, cujo período foi de oito anos, também demonstrou claramente a correlação positiva entre a estratificação de gravidade dos pacientes com a letalidade, principalmente na SARA moderada e grave (OR quatro e nove vezes maior, respectivamente).

Portanto, levando-se em consideração a natureza retrospectiva dos estudos existentes nessa população, as Definições de Berlim sugerem trazer maior sensibilidade nas avaliações diagnósticas e de gravidade.

## Conclusões

As Definições de Berlim trouxeram maior capacidade discriminatória diagnóstica e prognóstica, principalmente nos estratos de maior gravidade da SARA. Entretanto, ainda não é uniforme e consistente a reprodutibilidade desses atributos entre os estudos, provavelmente pela ausência de uma estratégia ventilatória padronizada inicial para fins de *screening*, sendo necessários não somente estudos multicêntricos, mas internacionais para se confirmar esta hipótese. Por outro lado, o uso da ultrassonografia pulmonar e da EVLWi e da PVPi podem ser adjuvantes importantes para aumentar essa acurácia, tendo a principal vantagem de poder permitir a sua realização à beira-leito em pacientes, em geral, de difícil mobilização para a execução de exames de imagem.

## Referências

1. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1334-49.
2. Villar J. What Is the Acute Respiratory Distress Syndrome? *Resp Care* 2011;56(10):1539-1545.
3. Asbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2:319-23.
4. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-24.
5. Villar J, Pérez-Méndez L, Kacmarek RM. Current definitions of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome do not reflect their true severity and outcome. *Intensive Care Med*. 1999;25:930-5.
6. Villar J, Pérez-Méndez L, López J, Belda J, Blanco J, Saralegui I, et al., HELP Network. An early PEEP/FiO2 trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:795-804.
7. 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;30:1111-6.
8. Villar J, Kacmarek RM. The American-European Consensus Conference definition of the acute respiratory distress syndrome is dead, long live positive end-expiratory pressure! *Med Intensiva* 2012;36(8):571-5.
9. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526-33.
10. Caser EB, Zandonade E, Pereira E, Gama AM, Barbas CS. Impact of distinct definitions of acute lung injury on its incidence and outcomes in Brazilian ICUs: prospective evaluation of 7,133 patients. *Crit Care Med*. 2014;42(3):574-82.
11. 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.
12. Hernu R, Wallet F, Thiollière F, Martin O, Richard JC, Schmitt Z, et al. An attempt to validate the modification of the American-European consensus definition of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition in a university hospital. *Intensive Care Med*. 2013;39(12):2161-70.
13. Santa Cruz R, Alvarez LV, Heredia R, Villarejo F. Acute respiratory distress syndrome: mortality in a single center according to different definitions. *J Intensive Care Med* 2015 Oct 5 [Epub ahead of print].
14. Gibelin A, Parrot A, Maitre B, et al. Acute respiratory distress syndrome mimickers lacking common risk factors of the Berlin definition. *Intensive Care Med* 2015 Sep 25 [Epub ahead of print].
15. Rivello ED, Kiviri, W, Twagirumugabe T, et al. Hospital incidence and outcomes in ARDS using the Kigali modification of the Berlin definition. *Am J Respir Crit Care Med* 2015 Sep 9 [Epub ahead of print].
16. Kangelaris KN, Calfee CS, May AK, et al. Is there still a role for the lung injury score in the era of the Berlin definition ARDS? *Ann Intensive Care*. 2014;4(1):4.
17. Kushimoto S, Endo T, Yamanouchi S, et al. Relationship between extravascular lung water and severity categories of acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition. *Crit Care* 2013;17(4):R132.
18. Jozwiak M, Silva S, Persichini R, et al. Extravascular lung water is an independent prognostic factor in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2013;41(2):472-80.
19. Ryan D, Frohlich S, McLoughlin P. Pulmonary vascular dysfunction in ARDS. *Ann Intensive Care* 2014;4:28.
20. Boissier F, Katsahian S, Razazi K, Thille AW, Roche-Campo F, Leon R, et al. Prevalence and prognosis of cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2013; 39(10):1725-33.
21. Vieillard-Baron A, Schmitt JM, Augarde R, Fellahi JL, Prin S, Page B, et al. Acute cor pulmonale in acute respiratory distress syndrome submitted to protective ventilation: incidence, clinical implications, and prognosis. *Crit Care Med*. 2001; 29(8):1551-5.
22. Lhéritier G, Legras A, Caille A, Lherm T, Mathonnet A, Frat JP, et al. Prevalence and prognostic value of acute cor pulmonale and patent foramen ovale in ventilated patients with early acute respiratory distress syndrome: a multicenter study. *Intensive Care Med*. 2013; 39(10):1734-42.
23. Bordes J, LaCroix G, Esnault P, Goutorbe P, Cotte J, Dantzer E, et al. Comparison of the Berlin definition with the American European Consensus definition for acute respiratory distress syndrome in burn patients. *Burns* 2014;40(4):562-7.
24. Belenkyi SM, Buel AR, Cannon JW, Sine CR, Aden JK, Henderson JL, et al. Acute respiratory distress syndrome in wartime military burns: application of the Berlin criteria. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;76(3):821-7