

# Desafios e Avanços no Diagnóstico e Tratamento da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

Bárbara Furtado Noronha<sup>1</sup>, Natália Ferreira da Silva<sup>1</sup>, Pedro Gabriel Laboissiere Corrêa<sup>1</sup>, Cleudimar da Luz Araújo<sup>1</sup>, Fernando Lucas Queiroz Abreu<sup>1</sup>, Leonardo Andrade Porto Mundim<sup>1</sup>, Josué da Silva Brito<sup>2</sup>



<sup>1</sup> Acadêmicos da Faculdade Atenas  
<sup>2</sup> Professor da Faculdade Atenas

Endereço para contato: josuedasilvabrito1998@gmail.com

## Resumo

A síndrome do desconforto respiratório agudo trata-se de uma síndrome multifatorial caracterizada por edema pulmonar, com alto teor proteico e aumento da permeabilidade alvéolo-capilar. Esse quadro foi descrito há 50 anos, contudo ainda há grande dificuldade no reconhecimento. Estima-se que 10% de todas as internações em unidades de tratamento intensivo apresentam a SDRA, resultando em uma incidência anual de 3,5 a 9,5 casos/100.000 habitantes. Porém, o diagnóstico ainda é baixo e retardado, sendo inferior a 40% no primeiro dia de apresentação. Ademais, as taxas de mortalidade com o quadro são bastante elevadas, ainda que possivelmente tenha havido alguma redução nas últimas décadas, sendo descrita uma taxa entre 35 e 50%, a depender da gravidade do quadro e do local de admissão. O tratamento ao quadro objetiva a redução do avanço da lesão e a otimização da ventilação pulmonar, sendo, inicialmente, constituído de ventilação mecânica. Associam-se também terapias de resgate, indicadas para casos moderados e graves, como oxigenação extracorpórea por membrana, posicionamento prona e utilização de corticoides.

## Abstract

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a multifactorial syndrome characterized by pulmonary edema with a high protein content and increased alveolar-capillary permeability. This condition was described 50 years ago, yet its recognition remains challenging. It is estimated that 10% of all admissions to intensive care units involve ARDS, resulting in an annual incidence of 3.5 to 9.5 cases per 100,000 inhabitants. However, diagnosis remains low and delayed, with less than 40% of cases being recognized on the first day of presentation. Additionally, mortality rates associated with ARDS are quite high, although there may have been some reduction in recent decades, with reported rates ranging from 35% to 50%, depending on the severity of the condition and the location of admission. The treatment aims to reduce the progression of the injury and optimize pulmonary ventilation, primarily involving mechanical ventilation. Rescue therapies are also employed, recommended for moderate to severe cases, including extracorporeal membrane oxygenation, prone positioning, and the use of corticosteroids.

## INTRODUÇÃO

A Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) ou Síndrome da Angústia Respiratória (SARA) consiste em uma condição clínica caracterizada por edema pulmonar, com alto teor de proteínas e aumento da permeabilidade alvéolo-capilar, culminando em um quadro de Insuficiência Respiratória Aguda (IRA). 1, 2 Trata-se de uma condição heterogênea causada por

mecanismos complexos, com alta mortalidade, relacionando-se a condições como infecção e contusão pulmonar, aspiração de conteúdo gástrico, quase afogamento, sepse, transfusões sanguíneas, politraumatismos, queimaduras e pancreatite. 1, 2, 3

O quadro foi descrito há mais de meio século em 12 pacientes que apresentavam hipoxemia refratária a oxigenoterapia, IRA,

redução da complacência pulmonar e opacidade alveolar na radiografia torácica. Mesmo após tanto tempo da descrição, persiste a dificuldade de se diagnosticar e, portanto, de se mensurar a importância epidemiológica do quadro, não havendo dados uniformes da incidência. 4, 5 Estima-se que somente 50% dos casos leves sejam reconhecidos, um valor demasiadamente baixo que atrasa a adoção oportuna de medidas terapêuticas. 6 Diante desse quadro de reconhecimento dificultoso, este artigo objetiva revisar parâmetros epidemiológicos, fisiopatológicos e clínicos da SDRA, realizando uma atualização sobre esse tema.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão bibliográfica realizada através de pesquisa nas bases PUBMED, LILACS e SCIELO, utilizando-se os termos: “dano pulmonar difuso”, “lesão alveolar difusa”, “SRDA” e “SARA”. Foram incluídos artigos em língua portuguesa, inglesa e espanhola, publicados entre 2009 e 2021, portanto anteriores a doença do coronavírus B19. Uma exceção ao critério de temporalidade foi aplicada no trabalho que primeiramente definiu critérios da síndrome, publicado em 1994. Excluiu-se cartas ao editor, relatos de casos, comunicações breves e artigos científicos publicados em ano anterior a 2009 ou em línguas diferentes às supramencionadas.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **Epidemiologia**

#### **Incidência**

A incidência da SDRA é de difícil estimativa devido a não padronização dos critérios diagnósticos, a documentação inadequada em prontuários e os diagnósticos perdidos. 7, 8 A porcentagem de reconhecimento da síndrome no primeiro dia de internação é de apenas 34%, chegando a 60%, aproximadamente, no segundo dia. 6

Diversos estudos investigaram a incidência da síndrome, a partir de dados de pacientes hospitalizados, estimando uma incidência próxima a 10% das internações

em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) para todas as apresentações da SDRA, traduzindo, em termos populacionais, uma incidência entre 3,5 a 9,5 casos/100.000 habitantes, aproximadamente, para as formas moderada e grave. 6, 8, 9, 10, 11 Sark 12, estudando UTIs europeias, também descreveram frequência de SDRA na admissão de cerca de 5%, chegando a 10% quando se avalia qualquer momento da permanência.

Ressalta-se, porém, que não há uma concordância nos levantamentos de países de diversos continentes, havendo uma incidência anual entre 7,2 a 78,9 casos/100.000 habitantes. 13

### **Mortalidade**

A mortalidade apresenta-se em franca redução em alguns países. Nos Estados Unidos, entre 1999 e 2013, houve platô entre 2010 e 2013, contudo a mortalidade passou de 5,01 mortes/100.000 habitantes (IC95%, 4,92-5,09) para 2,82 mortes/100.000 habitantes (IC95%, 2,76-2,88). Esse resultado segundo o próprio estudo, porém, foi limitado por imprecisões nos registros de óbito; 14

Um estudo trouxe que a queda da mortalidade foi significativa entre 1996 e 2013, existindo menor risco de morte para pacientes internados a partir de 2010, em comparação com aqueles internados anteriormente ao ano 2000 (OR – odds ratio 0,73; IC95%, 0,58-0,92). 15

Ademais, as taxas de mortalidade hospitalar variam conforme a gravidade do quadro. Para apresentações leve, a taxa é de 34,9% (IC95%, 31,4% - 38,5%). Em apresentações moderadas, 40,3% (IC95%, 37,4% - 43,3%). Em apresentações graves, tem-se um cenário nos quais a mortalidade atinge 46,1% dos pacientes (IC95%, 41,9% - 50,4%). 6

Em um estudo com UTIs europeias não se encontrou uma redução significativa da mortalidade, nem da incidência, observando duas coortes, uma realizada em 2002 e outra em 2012, quando os critérios de Berlim foram aplicados para os dois acompanhamentos. A

incidência manteve-se constante em 10%, com mortalidade em UTI de cerca de 40% e de 45% no ambiente intra-hospitalar, variando de cerca de 30% para casos leves até 64% para casos graves. 12

Em relação ao Brasil, os dados epidemiológicos são escassos. Porém, dois estudos que avaliaram a mortalidade hospitalar da SDRA relataram que está próxima de 50%. 16, 17

#### Fatores de risco

Os fatores de risco para SDRA são classificados como causas diretas e indiretas. As causas diretas são aquelas nas quais há dano específico ao tecido pulmonar, como aspiração de conteúdo gástrico inalação de fumo, aspiração de líquido placentar pelo recém-nascido, pneumonia bacteriana ou viral (causa mais comum de SDRA), principalmente as ocasionadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila* e *Staphylococcus aureus*, embolia gordurosa, quase afogamento e contusão pulmonar. As causas indiretas, por sua vez, não estão relacionadas inicialmente aos pulmões. Entre elas estão a sepse, queimaduras superficiais, traumas, pancreatite, afogamento e transfusões múltiplas. 18,19, 20

Alguns fatores genéticos e ambientais são correlacionados ao desenvolvimento de SDRA. São eles: o alcoolismo, a exposição passiva ou ativa à fumaça do cigarro, alteração de genes relacionados à produção de surfactante, interleucinas (ILs) 6, 8 ou 10, fator de necrose tumoral, enzima conversora de angiotensina I e II (ECA), glicoproteína P-selectina e antioxidantes pulmonares. Faltam, contudo, estudos que validem em grandes populações a influência desses fatores. 3, 21, 22, 23

Muitas vezes os fatores de risco não são identificados. Eworuke, Major e McClain 24, analisando uma série de casos de SDRA ocorridos entre 2006 e 2014, identificou maior idade entre aqueles sem fatores de risco do que em relação aos pacientes que tinham fatores documentados. No estudo, a idade média dos dois grupos foi de  $62,0 \pm$

$19,2$  vs  $49,1 \pm 22,0$ . 24

A grande predominância dos fatores de risco fica evidente diante do estudo de Prost 25 que analisou 2813 pacientes com SDRA diagnosticados pela definição de Berlim. Desses, apenas 8,3% (7,3-9,3%) dos pacientes não apresentavam fatores de risco, sendo esse grupo dominado por idosos e pacientes com doenças crônicas, como doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes mellitus, insuficiências cardíacas e renais.

#### Fisiopatologia e patologia

O pulmão possui como função básica a troca gasosa, permitindo a absorção do oxigênio necessário para a manutenção das funções orgânicas e a eliminação do anidrido de carbono, resíduo do metabolismo animal. Essa troca se dá através da barreira alvéolo-capilar, que se constitui de endotélio vascular e epitélio alveolar, composto por pneumócitos tipo I e tipo II, esses produtores de surfactantes. A manutenção da integridade de ambos é necessária para a adequada permeabilidade seletiva. 26, 27, 28, 29

Normalmente, o capilar pulmonar permite que uma pequena quantidade de líquido se extravase para o interstício, devido ao balanço positivo entre a força hidrostática e o gradiente oncótico. As proteínas, entretanto, permanecem no interior do vaso. São elas que vão produzir, em maior parte, o gradiente oncótico para retorno do fluido. A pequena parcela de líquido que não retorna pelo gradiente oncótico superior é drenada pelo sistema linfático. 26, 27, 28, 29

Também é necessária para preservação da fisiologia pulmonar a presença de surfactante, um fluido lipoprotéico que atua reduzindo da tensão superficial e, portanto, também a força inspiratória a ser exercida, A presença de surfactante impede o colapso alveolar na expiração. 29

Danos aos alvéolos e ao endotélio capilar resultam em uma resposta inflamatória intensa, que se dá através da ativação de macrófagos alveolares, células que atuam liberando TNF-alfa, interleucinas 1, 6 e 8. Esses mediadores atraem neutrófilos, células

fundamentais da patogênese do quadro. Os neutrófilos liberam proteases, radicais livres e citocinas que amplificam o processo inflamatório. Esse mecanismo lesa barreiras celulares e resulta em aumento da permeabilidade e passagem de proteínas para interior do alvéolo e para o espaço intersticial. As proteínas depositadas aumentam o gradiente oncótico no espaço intersticial e no espaço alveolar, atraindo fluidos e, por conseguinte, provocando edema, caracterizado pela alta concentração de células inflamatórias e proteínas como fibrina, albumina e imunoglobulinas. O edema, então, compromete a troca gasosa. 2, 18, 27, 30

Ainda nessa fase em que persiste o edema, denominada exsudativa, tem-se a formação de membrana hialina pela deposição de fibrina na lesão, constrição de artérias pulmonares e alterações do surfactante. O quadro ocasiona hipóxia e colapso pulmonar. 27, 31

A segunda fase da síndrome é proliferativa. Caracteriza-se por proliferação de pneumócitos do tipo II, miofibroblastos e fibroblastos, com deposição de matriz. Há espessamento fibromuscular das artérias, podendo acarretar hipertensão pulmonar. A fase inicia em 72 h e dura até 14 dias. 31, 32, 33, 34

Em alguns pacientes há evolução para a fase fibrótica de 2 a 4 semanas depois da lesão inicial. Nesta fase há alteração da arquitetura pulmonar, fibrose difusa e aparecimento de áreas nodulares. 2, 33, 35

As três fases da lesão supramencionadas correspondem a um dos padrões histológicos da SDRA: o DAD. 36 O DAD compreende o dano epitelial alveolar significativo, a formação de membrana hialina, a fibrose de espaços intra-alveolares e, ainda, a proliferação de miofibroblastos. 37, 38

O DAD, todavia, não ocorre em todas as identificações clínicas da síndrome. O achado patológico apresenta-se em 45% a 56% dos pacientes identificados pela definição de Berlim. 39, 40 A lesão é mais comum para pacientes com menor relação de pressão parcial do oxigênio no sangue

arterial/fração inspirada de oxigênio (PaO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub>) juntamente a menor complacência dinâmica do sistema respiratório e maior razão de normatização internacional (RNI) e Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score. A presença possui valor prognóstico. Correlaciona-se com maior risco de morte por hipoxemia e choque. 39, 41 O DAD e a mortalidade apresentam OR combinado de 1,81 (IC 95%, 1,14-2,80; teste Q, 8,8; I (2), 20,2%; P = 0,269). 42

O estudo de Thille 5 identificou quatro variáveis para ocorrência do DAD: 1) duração da SDRA  $\geq$  3 dias (OR 3,92; IC95% 1,95 – 5,55; p <0,01); 2) grau de hipoxemia para SDRA moderada (OR 3,92; IC95% 1,48 – 10,3; p <0,01); 3) incremento da pressão dinâmica de condução (OR 1,06; IC95% 1,04-1,09, p = 0,007); e 4) opacidade difusa envolvendo os quatro quadrantes pulmonares (OR 2,91; IC95% 1,47-5,75; p = 0,002).

A resolução da patologia depende de clearance do edema alveolar. É necessário que haja um gradiente oncótico, conseguido através da atuação de bombas de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase-dependente, possivelmente presentes em pneumócitos do tipo II, que atuam estimulando reabsorção do sódio e da água, reduzindo a quantidade de fluido. A água é também reabsorvida de forma passiva através de aquaporinas dos pneumócitos do tipo I. As proteínas solúveis, por sua vez, são reabsorvidas para o interstício. Já as proteínas insolúveis e restos celulares são fagocitados por macrófagos. Forma-se, posteriormente, um tecido de granulação e ocorre remodelação de colágeno. O processo de regeneração tem como agente salutar a proliferação e diferenciação dos pneumócitos do tipo II. 3, 43

A fisiopatologia, contudo, não se encontra completamente esclarecida. Há dúvidas quanto as vias de sinalização, papel da apoptose celular, participação de plaquetas e do endotélio. Também se investiga o papel de linfócitos na resolução da lesão, a contribuição de fatores genéticos e de

infecção bacteriana. 43

### Definição e critérios diagnósticos

A SDRA não é uma doença, mas uma condição clínica aguda da lesão pulmonar difusa manifesta-se pela insuficiência respiratória aguda em paciente com fator de risco. Suas manifestações incluem cianose não responsiva à oxigenoterapia, perda da complacência pulmonar, dispneia e taquipneia grave. Dois diferentes grupos de trabalho propuseram uma definição racionalizada para a síndrome. 32, 33, 44, 45

Em 1994, a Conferência do Consenso Americano-Europeu (CCAE) sobre SDRA definiu a síndrome (quadro 1) como uma IRA com infiltrados bilaterais, acompanhada por hipoxemia, na ausência de pressão atrial esquerda elevada. 46 Nessa classificação foi incluído o termo lesão pulmonar aguda (LPA) para descrever formas menos graves de hipoxemia. 47

Devido às deficiências da definição da CCAE, como a pouca confiabilidade da radiografia torácica, a dificuldade de se avaliar a hipoxemia em pacientes ventilados, a indefinição temporal e a pouca correlação dos critérios clínicos com a análise patológica, em 2011, foi realizado um painel de especialistas que atualizou a definição. 1, 48 Os novos critérios (definição de Berlim – quadro 1) eliminaram o conceito de LPA e trouxeram estágios de gravidade, além de estabelecer um critério temporal. 49 No estudo realizado por Hernu 50, com 3.550 pacientes, a definição de Berlim, entretanto, foi inferior aos critérios anteriores, identificando 240 pacientes contra 278 pela definição do CCAE.

Bordes<sup>51</sup> compararam os dois critérios diagnósticos supramencionados em pacientes queimados. Foram investigados 40 pacientes que preencheram a definição de Berlim para SDRA, desses, porém, somente 29 pacientes preencheram os critérios do Consenso Europeu-Americano, o restante se enquadrou como LPA. O estudo revelou que categorizar pacientes como LPA ou SDRA não mostrou diferença significativa pela mortalidade. Já a classificação por grau de severidade, possível pela definição de Berlim, foi significativamente relacionada à mortalidade, a qual foi de 9%

para o grau leve, 20% para o grau moderado e 25% para o quadro severo, sendo que, respectivamente, em cada quadro havia 11, 25 e 4 pacientes. Conclui-se, portanto, pela melhor precisão da definição de Berlim.

Quadro 1 – Definição de Berlim.

Definição da CCAE	Definição de Berlim
Início agudo	Quadro respiratório desenvolvido dentro de uma semana após evento clínico conhecido, ou novo evento, ou piora dos sintomas respiratórios
Hipoxemia grave: PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> = 200 mmHg (SDRA) PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> = 300 mmHg (Lesão Pulmonar Aguda)	Oxigenação: 200 mmHg < PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> = 300 mmHg com PEEP ou CPAP = 5 cm H <sub>2</sub> O (leve) 100 mmHg < PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> = 200 mmHg com PEEP = 5 cm H <sub>2</sub> O (moderada) PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> = 100 mmHg com PEEP = 5 cm H <sub>2</sub> O (grave)
Infiltrados pulmonares bilaterais compatíveis com edema pulmonar na radiografia torácica frontal	Opacidade bilateral não totalmente compatível a derrame pleural, colapso lobar ou pulmonar ou nódulos na radiografia ou tomografia computadorizada
Ausência de hipertensão atrial esquerda ou pressão de oclusão da artéria pulmonar < 18 mmHg	Insuficiência respiratória não explicada por insuficiência cardíaca ou sobrecarga volêmica (necessária avaliação objetiva em pacientes sem fatores de risco);

Legenda: CCAE: Conferência do Consenso Americano-Europeu.

Sine 52 também avaliaram ambos os critérios em pacientes queimados, encontrando associação entre os estágios de gravidade e a mortalidade para ambas as definições. Pela definição de Berlim, a mortalidade geral foi para os graus de gravidade de 16,7% leve; 44% moderada; e 59,7% grave. Para queimados sem SDRA, a mortalidade foi de 14,6%. Já pela definição CCAE, a mortalidade dos pacientes sem LPA e SDRA foi de 14,7%, 15,1% para LPA e de 46% para o grupo com SDRA. Em pacientes que foram classificados pela CCAE, mas não se enquadraram na definição de Berlim, a mortalidade foi igual ao grupo de pacientes sem LPA ou SDRA. A escala de Berlim apresentou melhor estratificação e excluiu pacientes com doença mínima.

Mesmo com os benefícios diagnósticos trazidos pela definição de Berlim, como melhor validade preditiva para mortalidade, persistem falhas no diagnóstico, visto que a confiabilidade da definição de hipóxia é controversa (os valores de PaO<sub>2</sub>, PEEP e FiO<sub>2</sub> variam com o tempo); ademais, as causas e manifestações clínicas são variáveis

e a radiografia, exame básico para o diagnóstico, mostra-se com sensibilidade menor do que a tomografia computadorizada (TC) torácica e a ultrassonografia. 33, 53

Outro limitante da definição de Berlim se trata das restrições de sua aplicação em hospitais com limitação de recursos e que não possuem gasometria e/ou acesso à radiografia e à ventilação mecânica. 54, 55 Para países subdesenvolvidos, nos quais a definição de Berlim pode subestimar o diagnóstico, foi proposta a Modificação de Kigali, que substitui a avaliação da gasometria por oximetria de pulso e elimina a avaliação de PEEP, trazendo como critério de oxigenação a relação  $SpO_2/FiO_2 \leq 315$ . Ademais, traz a avaliação tanto por radiografia quanto por ultrassonografia, mantendo os demais critérios. 55

Em validação externa, conduzida por Vercesi 56, na qual a definição de Berlim foi tratada como padrão, a sensibilidade da escala da modificação foi de 96% (IC95%, 78%–100%) com especificidade de 86% (IC95%, 78%–91%).

### Avaliação complementar

Para avaliação complementar e a fim de se descartar o edema cardiogênico, podem ser utilizados recursos adicionais de investigação. A TC revela áreas de densidade aumentada, impedindo a visualização de vasos e brônquios, áreas com o padrão vinho fosco (isto é, com densidade aumentada, porém, com vasos e brônquios visíveis) e regiões sem alteração da aeração. Em apresentações com grande quantidade de vidro fosco e densidade aumentada, tem-se uma SDRA pulmonar (causada por lesão pulmonar direta) e visualizações em que predominam áreas de vidro fosco tem-se a SDRA extrapulmonar (causada por lesão pulmonar indireta). 45

O ultrassom torácico e cardíaco pode também ser utilizado na investigação, revelando linhas B separadas por ao menos 5 mm, consolidação pulmonar e broncograma aéreo, sem alteração na função ventricular e sem dilatação da veia cava inferior. 45

Para casos nos quais estão ausentes os fatores de risco e, concomitantemente, haja possíveis situações que mimetizem o quadro

(pneumonia eosinofólica aguda, pneumonia intersticial aguda, exacerbação de fibrose pulmonar idiopática e hemorragia alveolar difusa), indica-se a avaliação através de broncoscopia com lavagem broncoalveolar e contagem de células. 13

Em casos de suspeita de etiologia passível de tratamento, com falha de outros procedimentos menos invasivos, como TC e lavagem broncoalveolar e com risco elevado do tratamento empírico, pode ser realizada a biópsia a céu aberto. 57

Quadro 2 – Potenciais biomarcadores para SDRA.

BIOMARCADOR	OBSERVAÇÕES
Proteínas do surfactante	Proteínas podem atravessar a barreira alvéolo-capilar danificada;
Proteína de Krebs von den Lungen-6 (KL-6)	Apresenta odds ratio (OR) de 6,1 (IC95%, 3,0-12,1) para diagnóstico. Marcador de mortalidade, OR 5,1(3,0-12,2);
Fator de von Willebrand	Apresenta OR de 3,1 (IC95%; 2,0-5,2) para diagnóstico.
Lactato desidrogenase	Apresenta-se como um biomarcador diagnóstico, OR 5,7 (IC95%, 1,7-19,1)
Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)	Marcador de gravidade;
IL-1 $\beta$ e TNF- $\alpha$	Marcadores de gravidade;
Inibidor-1 do ativador do plasminogênio (PAI-1)	Correlaciona-se a mortalidade geral do paciente crítico;
Receptor para produtos finais de glicação avançada (RAGE)	O receptor é presente em pneumócitos do tipo 1 e quando ativado modula a sinalização celular e propagação da inflamação; Marcador diagnóstico, OR 3,5 (IC95%, 1,7-7,2); Encontra-se aumentado em pacientes graves;
Angiopietina-2 (Ang-2)	Um dos fatores de crescimento produzido pelo endotélio, atua regulando a permeabilidade vascular; Permite a diferenciação entre pacientes com SDRA dos que apresentam edema pulmonar hidrostático (os quais possuem níveis mais baixos); Relacionado a gravidade e mortalidade;

Fonte: Bos 77; García-Laorden 59; Spadaro 60; Terpstra 78.

Biomarcadores diagnósticos e prognósticos

Atualmente, investigam-se marcadores (quadro 2) para estabelecer risco, diagnóstico e prognóstico da SDRA. Essa investigação permitiu a definição dos subfenótipos da síndrome: hipoinflamatório e hiperinflamatório (mais associado a choque, acidose e pior desfecho clínico e, também, a maior

concentração de marcadores inflamatórios e menor dosagem sérica de bicarbonato). Os marcadores podem ser encontrados no plasma, no lavado broncoalveolar e no ar expirado. 58, 59, 60

Apesar do grande potencial, os marcadores ainda não são utilizados na prática clínica, uma vez que carecem de validação e são limitados pela grande variabilidade de condições causadoras de SDRA, razão pela qual acabam apresentando pouca especificidade. 59

### Tratamento

Diante da SDRA, objetiva-se, através das medidas terapêuticas, a redução do avanço da lesão pulmonar e a otimização ventilatória, tendo entre as opções disponíveis a ventilação protetora, dita convencional, como medida inicial padrão para todos os pacientes. 33, 61 Adicionalmente, coexistem as terapias de resgate, indicadas quando há casos graves. Entre elas a posição prona, oxigenação extracorpórea por membrana (ECMO) e terapia farmacológica. 61

### Ventilação não invasiva

A ventilação não invasiva (VNI) apresenta pouco ou nenhum papel na SDRA. Apesar de reduzir a necessidade de sedação profunda e reduzir o risco de pneumonia nosocomial, o risco de falha é grande, podendo retardar a intubação endotraqueal e a ventilação mecânica invasiva sem trazer benefícios. Há grande controvérsia se a necessidade de intubação é uma falha da VNI ou somente um marcador de gravidade e pior prognóstico. 45, 62 Recomenda-se que essa terapia seja reservada a pacientes monitorados, em tratamento intensivo e sem envolvimento extrapulmonar. 45

### Ventilação mecânica

A ventilação mecânica objetiva a redução de lesões pulmonares adicionais, sendo medida inicial de manejo. Contudo, ainda há grandes controvérsias sobre a configuração inicial do ventilador, incluindo o volume corrente inicial. Sugere-se que volumes correntes mais baixos (6 mL/kg) associam-se

a menor mortalidade do que o volume tradicional de tratamento (12 mL/kg). 63 Entretanto, não há redução do tempo de internação hospitalar ou de internação em unidade de terapia intensiva. 64

O uso de pressão expiratória final (PEEP) é uma estratégia tradicional que promove redução do espaço morto, da atividade muscular respiratória, da eliminação de CO<sub>2</sub> mais efetiva, assim como do aumento da PaCO<sub>2</sub>, especialmente, em formas graves. Para pacientes adultos, ainda há controvérsias nas titulações recomendadas. 63 Griffiths 64 observam que uma PEEP mais alta (> 15 mmH<sub>2</sub>O) do que a baixa, utilizada convencionalmente, leva à redução da mortalidade em UTI para casos graves ou moderados, porém são evidências baixas. A grande controvérsia, neste caso, paira no fato em que a baixa PEEP pode resultar em colapso de áreas recrutadas, ao passo que a muito alta pode resultar em aumento do espaço morto e estiramento do tecido, causando lesões. Uma estratégia comum é se basear na saturação para se determinar a PEEP/FiO<sub>2</sub>. Alternativamente, pode-se aumentar a PEEP progressivamente, mantendo o volume corrente constante e a pressão das vias aéreas entre 26 e 28 cmH<sub>2</sub>O. 65

Uma alternativa apresentada ao tratamento padrão é a ventilação oscilatória de alta frequência (VAFO). A terapia é utilizada, principalmente, na abordagem infantil. É empregada no caso de falência respiratória por hipoxemia refratária a ventilação convencional, ocasionando resposta rápida e positiva nos pacientes. 66

A instituição precoce da VAFO apresenta-se com melhor evolução e eficácia, culminando na recuperação da hipercapnia e melhora da oxigenação. Mesmo tardiamente, comprovou-se melhora significativa na relação SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (128-0,63 em comparação a 163-0,72 e p<0,001), queda da FiO<sub>2</sub> em 24 horas e impacto de 80% na sobrevida. 67 É, porém, contraindicada para quadros que aumentam a resistência das vias aéreas, como asma e bronquiolite. 66 Griffiths 64, contudo, recomendam fortemente contra o tratamento. Na análise de estudos clínicos randomizados,

encontraram aumento da mortalidade e prejuízos potenciais, como barotrauma, hipotensão e falha de oxigenação. Por isso, o uso não deve ser disseminado.

#### Posição prona

A posição prona tem como objetivo obter uma distribuição homogênea do estresse aplicado sobre o parênquima pulmonar, tendo uma ação sinérgica com outras terapias, sendo capaz de reduzir a demanda de oxigênio e o tempo de uso do suporte ventilatório. Tem-se, em linhas gerais, que esse posicionamento atua melhorando a ventilação e a perfusão. 65, 68 Além disso, reduz atelectasias e lesão pulmonar não intencional causada por ventilação. 68 Na prática médica, entretanto, é ainda pouco utilizada, maiormente devido à falta de capacitação dos profissionais e mesmo o desconhecimento. 69

Griffiths 64, não obstante, avaliaram que o uso irrestrito não traz benefícios, recomendando a utilização por pelo menos 12 horas por dia para casos moderados e graves, sendo essa uma recomendação forte. Conclusão semelhante já havia sido apresentada pela metanálise conduzida por Munshi 70 que também alertou para os riscos de obstrução do tubo endotraqueal e úlceras de pressão.

Uma outra metanálise, conduzida por Mora-Arteaga, Ramírez-Bernal e Rodríguez 8, traz, por sua vez, que os benefícios estariam limitados a pacientes ventilados com baixo volume corrente, quando o tratamento é iniciado nas primeiras 48 horas da síndrome e os pacientes apresentam hipóxia grave.

#### ECMO

A ECMO, por outro lado, apresenta-se como terapia de alto custo e requer estrutura de alta complexidade. Tem como principal característica ser uma terapia de resgate para hipoxemia grave, que objetiva otimizar a oxigenação sanguínea, diminuir a reabsorção de líquido alveolar e remover o CO<sub>2</sub>, além de permitir a ventilação mecânica ultraprotetora com utilização reduzida de sedativos e vasopressores. 71

Ressalta-se que as evidências para o uso

de ECMO são escassas. Poucos estudos clínicos randomizados avaliaram a terapia e neles não houve benefício considerável. Além de apresentar uma mortalidade muito significativa, sendo observado óbitos de 50-60% dos pacientes. Parece que a ECMO possa ser mais benéfica para pacientes sem falência múltipla de órgãos, com quadro muito grave e que estejam em fase precoce da doença (< 7 dias). 28, 63

A ECMO pode ainda ser associada a posição prona, que a deve preceder. Quando essa associação é em períodos superiores a 12 horas, aumenta-se significativamente a área pulmonar disponível para trocas gasosas e se diminui a lesão provocada pelo uso do ventilador. 61 Um estudo de coorte multicêntrico mostrou que a combinação melhora tanto a oxigenação quanto reduz a mortalidade hospitalar. 72 Não há, contudo, estudo clínico randomizado concluído que corrobore esse achado.

#### Corticoides

O papel da resposta inflamatória na SDRA é bem estabelecido, contudo é envolta de controvérsia a aplicação de corticoides nessa síndrome, sendo os dados, muitas vezes, controversos. Por um lado, há resolução mais célere de insuficiência respiratória e choque circulatório; por outro, há fraqueza neuromuscular e mortalidade aumentada naqueles que iniciam o uso após 14 dias de SDRA. 65

Uma metanálise recente demonstrou que o corticoide sistêmico pode reduzir a mortalidade, encurtar o tempo de dependência de ventilação, aumentando os dias sem necessidade da terapia, contudo os estudos incluídos iniciavam a terapia em tempos diferentes e em regimes de dosagem bastante diversos, comprometendo as conclusões. O uso clínico deve ser bastante cuidadoso visto que pode aumentar o risco de hiperglicemia nesses pacientes. 73

Já o estudo RECOVERY encontrou resultados também benéficos com doses baixas, isto é, utilizando dexametasona oral ou intravenosa na dose de 6 mg por dia por até 10 dias. Esse estudo tem grande importância por auxiliar na delimitação ainda melhor dos

pacientes que se beneficiam da terapia. Dentro do contexto da doença do Coronavírus 19, delimitou-se os benefícios aos pacientes em uso de oxigênio suplementar ou ventilação mecânica. A análise desse estudo, contudo, não se limitou a SDRA. 74

Já Villar 75, em um estudo clínico multicêntrico com pacientes com SDRA moderada ou grave em uso de ventilação mecânica, aplicaram dexametasona 20 mg IV do dia 1 ao 5 e 10 mg do dia 6 ao 10, encontrando maior número médio de dia sem ventilação e menor mortalidade geral, reforçando os benefícios da terapia.

#### Vasodilatadores diretos

O óxido nítrico inalatório (NOi), um conhecido vasodilatador pulmonar, tem indicações restritas por apresentar efeitos colaterais graves relacionados à sua toxicidade. Apesar de ser capaz de melhorar a ventilação-perfusão, a redução da mortalidade não é bem estabelecida. 28, 65 É ainda possível que a terapia aumente a incidência de disfunção renal. 64

#### Complicações agudas e crônicas

Além da alta mortalidade, resultante principalmente de sepse e falência múltipla de órgãos, a SDRA está associada a um grande número de complicações agudas e crônicas. Os pacientes com o quadro muitas vezes necessitam de ventilação por tempo prolongado, podendo apresentar as lesões associadas ao procedimento, apresentar lesões laríngeas decorrentes da intubação e necessitar de traqueostomia. Cronicamente, podem apresentar fibrose pulmonar, estenose traqueal, função pulmonar reduzida, prejuízo cognitivo e perda de memória, fraqueza muscular e diversos transtornos psiquiátricos, podendo resultar em má qualidade geral de vida. 76

### CONCLUSÃO

A SDRA possui grande importância médica se inserindo no rol dos desafios diagnósticos. É uma condição multifatorial, com fisiopatologia complexa e prognóstico bastante restrito, relacionando-se a diversas morbidades e alta mortalidade. Embora haja

uma padronização nos seus critérios diagnósticos, muitas vezes a condição não é reconhecida, retardando o tratamento oportuno.

O tratamento da condição busca reduzir o processo inflamatório e potencializar as trocas gasosas, empregando ventilação mecânica, posicionamento em prona, ECMO e corticoides. Contudo, há ainda grandes divergências sobre o tratamento, sendo necessários novos estudos sobre o tema.

Observa-se que futuramente os biomarcadores podem adquirir importante papel no manejo da doença; não obstante, no atual estado sanitário, a aplicação prática seja quase nula, sendo, portanto, necessários estudos que melhor harmonizem essas propostas ao cenário hospitalar.

#### REFERÊNCIAS

- 1 - FANELLI, V. Acute respiratory distress syndrome: new definition, current and future therapeutic options. *Journal of Thoracic Disease*, [S.L.], p. 326-334, jun. 2013. <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.04.05>
- 2 - RAWAL, G; YADAV, S; KUMAR, R. Acute respiratory distress syndrome: an update and review. *Journal Of Translational Internal Medicine*, [S.L.], v. 6, n. 2, p. 74-77, 1 jun. 2018. <http://dx.doi.org/10.1515/jtim-2016-0012>.
- 3 - MATTHAY, M. A.; WARE, L. B.; ZIMMERMAN, G. A. The acute respiratory distress syndrome. *Journal Of Clinical Investigation*, [S.L.], v. 122, n. 8, p. 2731-2740, 1 ago. 2012. <http://dx.doi.org/10.1172/jci60331>.
- 4 - PHAM, T; RUBENFELD, G. D. Fifty Years of Research in ARDS. The Epidemiology of Acute Respiratory Distress Syndrome. A 50th Birthday Review. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine*, [S.L.], v. 195, n. 7, p. 860-870, abr. 2017. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201609-1773cp>.
- 5 - THILLE, A. W. et al. Predictors of diffuse alveolar damage in patients with acute respiratory distress syndrome: a retrospective analysis of clinical autopsies. *Critical Care*, [S.L.], v. 21, n. 1, p. 1-9, 20 out. 2017. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-017-1852-5>.
- 6 - BELLANI, Giacomo. et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *Jama*, [S.L.], v. 315, n. 8, p. 788, 23 fev. 2016. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.0291>.
- 7 - JOHNSON, E. R.; MATTHAY, M. A. Acute Lung Injury: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Journal Of Aerosol Medicine And Pulmonary Drug Delivery*, [S.L.], v. 23, n. 4, p. 243-252, ago. 2010. <http://dx.doi.org/10.1089/jamp.2009.0775>.
- 8 - MORA-ARTEAGA, J. A.; BERNAL-RAMÍREZ, O. J.; RODRÍGUEZ, S. J. The effects of prone position ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. A systematic review and metaanalysis. *Medicina Intensiva*, [S.L.], v. 39, n. 6, p. 359-75, aug-sep. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2014.11.003>.
- 9 - LI, G. et al. Ognjen. Eight-Year Trend of Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine*, [S.L.], v. 183, n. 1, p. 59-66, jan. 2011. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201003-0436oc>.
- 10 - SIGURDSSON, M. I. et al. Acute respiratory distress syndrome: nationwide changes in incidence, treatment and mortality over 23 years. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, [S.L.], v. 57, n. 1, p. 37-45, 10 dez. 2012. <http://dx.doi.org/10.1111/aas.12001>.
- 11 - VILLAR, J. et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Medicine*, [S.L.], v. 37, n. 12, p. 1932-1941, 14 out. 2011. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-011-2380-4>.
- 12 - SARK, Y. et al. Temporal changes in the epidemiology, management, and outcome from acute respiratory distress syndrome in European intensive care units: a comparison of two large cohorts. *Critical Care*, London, v. 25, n. 1, p. 87, 2021. <http://doi.org/10.1186/s13054-020-03455-8>.
- 13 - WALKLEY, A; SUMMER, A. Acute respiratory distress

- syndrome: epidemiology and management approaches. *Clinical Epidemiology*, [S.L.], p. 159, jul. 2012. <http://dx.doi.org/10.2147/clep.s28800>.
- 14 - COCHI, S. et al. Mortality Trends of Acute Respiratory Distress Syndrome in the United States from 1999-2013. *Annals Of The American Thoracic Society*, [S.L.], p. 1742-1751, 12 jul. 2016. <http://dx.doi.org/10.1513/annalsats.201512-841oc>.
- 15 - ZHANG, Z. et al. Declining Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. *Critical Care Medicine*, [S.L.], v. 47, n. 3, p. 315-323, mar. 2019. <http://dx.doi.org/10.1097/ccm.0000000000003499>.
- 16 - AZEVEDO, L. C.; PARK, M.; SALLUH, J. I. et al. Clinical outcomes of patients requiring ventilatory support in Brazilian intensive care units: a multicenter, prospective, cohort study. *Critical Care*, [S.L.], v. 17, n. 2, p. R63, apr 4 2013. <http://dx.doi.org/10.1186/cc12594>.
- 17 - CASER, E. B. et al. Impact of Distinct Definitions of Acute Lung Injury on Its Incidence and Outcomes in Brazilian ICUs. *Critical Care Medicine*, [S.L.], v. 42, n. 3, p. 574-582, mar. 2014. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ccm.0000435676.68435.56>.
- 18 - MARON-GUTIERREZ, T. et al. Terapia com células-tronco na síndrome do desconforto respiratório agudo. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, [S.L.], v. 21, n. 1, p. 51-57, mar. 2009. <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-507x2009000100008>.
- 19 - VÉRAS, J. B. et al. Efeitos da posição prona em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo: uma revisão sistemática. *Revista Pesquisa em Fisioterapia*, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 129-138, 1 fev. 2019. <http://dx.doi.org/10.17267/2238-2704rpf.v9i1.2175>.
- 20 - ROULET, A. et al. Pediatric trauma-associated acute respiratory distress syndrome: incidence, risk factors, and outcomes. *Journal Of Pediatric Surgery*, [S.L.], v. 54, n. 7, p. 1405-1410, jul. 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.07.005>.
- 21 - BIME, C. et al. Genome-Wide Association Study in African Americans with Acute Respiratory Distress Syndrome Identifies the Selectin P Ligand Gene as a Risk Factor. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine*, [S.L.], v. 197, n. 11, p. 1421-1432, jun. 2018. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201705-0961oc>.
- 22 - GAO, L.; BARNES, K. C. Recent advances in genetic predisposition to clinical acute lung injury. *American Journal Of Physiology-Lung Cellular And Molecular Physiology*, [S.L.], v. 296, n. 5, p. 713-725, maio 2009. <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.90269.2008>.
- 23 - TEJERA, P. et al. Distinct and replicable genetic risk factors for acute respiratory distress syndrome of pulmonary or extrapulmonary origin. *Journal Of Medical Genetics*, [S.L.], v. 49, n. 11, p. 671-680, 9 out. 2012. <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-100972>.
- 24 - EWORUKE, E.; MAJOR, J. M.; MCCLAIN, L. I. G. National incidence rates for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and ARDS cause-specific factors in the United States (2006–2014). *Journal Of Critical Care*, [S.L.], v. 47, p. 192-197, out. 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.07.002>.
- 25 - PROST, N. et al. Etiologies, diagnostic work-up and outcomes of acute respiratory distress syndrome with no common risk factor: a prospective multicenter study. *Annals Of Intensive Care*, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 1-1, 19 jun. 2017. <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-017-0281-6>.
- 26 - BHATTACHARYA, J; MATTHAY, M. A. Regulation and Repair of the Alveolar-Capillary Barrier in Acute Lung Injury. *Annual Review Of Physiology*, [S.L.], v. 75, n. 1, p. 593-615, 10 fev. 2013. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183756>.
- 27 - HAN, S; MALLAMPALLI, R. K. The Acute Respiratory Distress Syndrome: from mechanism to translation. *The Journal Of Immunology*, [S.L.], v. 194, n. 3, p. 855-860, 16 jan. 2015. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1402513>.
- 28 - MATTHAY, M. A. et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 1-1, 14 mar. 2019. <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-019-0069-0>.
- 29 - REBETZ, J; SEMPLE, J. W.; KAPUR, R. The Pathogenic Involvement of Neutrophils in Acute Respiratory Distress Syndrome and Transfusion-Related Acute Lung Injury. *Transfusion Medicine And Hemotherapy*, [S.L.], v. 45, n. 5, p. 290-298, 2018. <http://dx.doi.org/10.1159/000492950>.
- 30 - WOHLRAB, P. et al. Recent advances in understanding acute respiratory distress syndrome. *F1000Research*, [S.L.], v. 7, p. 263, 5 mar. 2018. <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.11148.1>.
- 31 - PIERRAKOS C, et al. Acute respiratory distress syndrome: pathophysiology and therapeutic options. *Journal Clinical Medicine Research*, [S.L.], v.4, p.7-16, 2012. <http://dx.doi.org/10.4021/jocmr761w>.
- 32 - CARDINAL-FERNÁNDEZ, P. et al. Acute Respiratory Distress Syndrome and Diffuse Alveolar Damage. New Insights on a Complex Relationship. *Annals Of The American Thoracic Society*, [S.L.], v. 14, n. 6, p. 844-850, jun. 2017. <http://dx.doi.org/10.1513/annalsats.201609-728ps>.
- 33 - REZOAGLI, E; FUMAGALLI, R; BELLANI, G. Definition and epidemiology of acute respiratory distress syndrome. *Annals Of Translational Medicine*, [S.L.], v. 5, n. 14, p. 282-282, jul. 2017. <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2017.06.62>.
- 34 - ROCCO, P. R.; SANTOS, C.; PELOSI, P. LUNG parenchyma remodeling in acute respiratory distress syndrome. *Minerva Anesthesiology*, [S.L.], v. 75, n. 12, p. 730-40, 2009.
- 35 - URER, H. N; ERSOY, G; YDLMAZBAYHAN, E. D. Diffuse Alveolar Damage of the Lungs in Forensic Autopsies: assessment of histopathological stages and causes of death. *The Scientific World Journal*, [S.L.], v. 2012, p. 1-6, 2012. <http://dx.doi.org/10.1100/2012/657316>.
- 36 - KAARTEENAHO, R; KINNULA, Vuokko L. Diffuse Alveolar Damage: a common phenomenon in progressive interstitial lung disorders. *Pulmonary Medicine*, [S.L.], v. 2011, p. 1-10, 2011. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/531302>.
- 37 - KANG, D. et al. Two forms of diffuse alveolar damage in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *Human Pathology*, [S.L.], v. 40, n. 11, p. 1618-1627, nov. 2009. <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2009.04.019>.
- 38 - KOJICIC, M; FESTIC, E; GAJIC, O. Acute Respiratory Distress Syndrome: insights gained from clinical and translational research. *Bosnian Journal Of Basic Medical Sciences*, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 59-68, 20 out. 2009. <http://dx.doi.org/10.17305/bjbm.2009.2764>.
- 39 - KAO, K. et al. Diffuse alveolar damage associated mortality in selected acute respiratory distress syndrome patients with open lung biopsy. *Critical Care*, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 1-1, 15 maio 2015. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-0949-y>.
- 40 - THILLE, A. W. et al. Comparison of the Berlin Definition for Acute Respiratory Distress Syndrome with Autopsy. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine*, [S.L.], v. 187, n. 7, p. 761-767, abr. 2013. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201211-1981oc>.
- 41 - LORENTE, J. A. et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with and without diffuse alveolar damage: an autopsy study. *Intensive Care Medicine*, [S.L.], v. 41, n. 11, p. 1921-1930, 18 set. 2015. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-015-4046-0>.
- 42 - CARDINAL-FERNÁNDEZ, P. et al. The Presence of Diffuse Alveolar Damage on Open Lung Biopsy Is Associated With Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. *Chest*, [S.L.], v. 149, n. 5, p. 1155-1164, maio 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.02.635>.
- 43 - MATTHAY, M. A.; ZEMANS, R. L. The Acute Respiratory Distress Syndrome: pathogenesis and treatment. *Annual Review Of Pathology: Mechanisms of Disease*, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 147-163, 28 fev. 2011. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130158>.
- 44 - CONFALONIERI, M; SALTON, F; FABIANO, F. Acute respiratory distress syndrome. *European Respiratory Review*, [S.L.], v. 26, n. 144, p. 160116, 26 abr. 2017. <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0116-2016>.
- 45 - UMBRELLO, M. et al. Current Concepts of ARDS: a narrative review. *International Journal Of Molecular Sciences*, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 64, 29 dez. 2016. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18010064>.
- 46 - BERNARD, G. R. et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *American journal of respiratory and critical care medicine*, [S.L.], v.149, n. 3, p. 818-24, 1994.4
- 47 - MODRYKAMIEN, A. M.; GUPTA, P. The Acute Respiratory Distress Syndrome. *Baylor University Medical Center Proceedings*, [S.L.], v. 28, n. 2, p. 163-171, abr. 2015. <http://dx.doi.org/10.1080/08998280.2015.11929219>.
- 48 - DONAHOE, M. Acute Respiratory Distress Syndrome: a clinical review. *Pulmonary Circulation*, [S.L.], v. 1, n. 2, p. 192-211, abr. 2011. <http://dx.doi.org/10.4103/2045-8932.83454>.
- 49 - ARDS DEFINITION TASK FORCE et al. Acute Respiratory Distress Syndrome. *Jama*, [S.L.], v. 307, n. 23, p. 1-1, 20 jun. 2012. *American Medical Association (AMA)*. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.5669>.
- 50 - HERNU, R. 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 Medicine*, [S.L.], v. 39, n. 12, p. 2161-2170, 10 out. 2013. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-013-3122-6>.
- 51 - BORDES, J. et al. Comparison of the Berlin definition with the American European Consensus definition for acute respiratory distress syndrome in burn patients. *Burns*, [S.L.], v. 40, n. 4, p. 562-567, jun. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2014.03.004>.
- 52 - SINE, C. R. et al. Acute Respiratory Distress Syndrome in Burn Patients. *Journal Of Burn Care & Research*, [S.L.], v. 37, n. 5, p. 461-469, 2016. <http://dx.doi.org/10.1097/bcr.0000000000000348>.
- 53 - FAN, E; BRODIE, D; SLUTSKY, A S. Acute Respiratory Distress Syndrome. *Jama*, [S.L.], v. 319, n. 7, p. 698, 20 fev. 2018. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.21907>.
- 54 - LAZZERI, C; PERIS, A. The Kigali modification of the berlin

- definition: a new epidemiological tool for ards?. *Journal Of Thoracic Disease*, [S.L.], v. 8, n. 6, p. 443-445, jun. 2016. <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2016.03.84>.
- 55 - RIVIELLO, E. D. et al. Hospital Incidence and Outcomes of the Acute Respiratory Distress Syndrome Using the Kigali Modification of the Berlin Definition. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine*, [S.L.], v. 193, n. 1, p. 52-59, jan. 2016. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201503-0584oc>.
- 56 - VERCESI, V. et al. External confirmation and exploration of the Kigali modification for diagnosing moderate or severe ARDS. *Intensive Care Medicine*, [S.L.], v. 44, n. 4, p. 523-524, 24 jan. 2018. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-018-5048-5>.
- 57 - RIOS, F.; ISCAR, T.; CARDINAL-FERNÁNDEZ, P. What every intensivist should know about acute respiratory distress syndrome and diffuse alveolar damage. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, [S.L.], v. 29, n. 3, p. 1-1, 2017. <http://dx.doi.org/10.5935/0103-507x.20170044>.
- 58 - CALFEE, C. S. et al. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *The Lancet Respiratory Medicine*, [S.L.], v. 2, n. 8, p. 611-620, ago. 2014. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(14\)70097-9](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(14)70097-9).
- 59 - GARCÍA-LAORDEN, M. I. et al. Biomarkers for the acute respiratory distress syndrome: how to make the diagnosis more precise. *Annals Of Translational Medicine*, [S.L.], v. 5, n. 14, p. 283-283, jul. 2017. <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2017.06.49>.
- 60 - SPADARO, S. et al. Biomarkers for Acute Respiratory Distress syndrome and prospects for personalised medicine. *Journal Of Inflammation*, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 1-1, 15 jan. 2019. <http://dx.doi.org/10.1186/s12950-018-0202-y>.
- 61 - DALMEDICO, M. et al. Prone position and extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome. *Fisioterapia em Movimento*, [S.L.], v. 32, p. 1-11, mar. 2019.
- 62 - TUCCI, M. R. et al. Noninvasive ventilation for acute respiratory distress syndrome: the importance of ventilator settings. *J Thorac Dis.*, v. 8, n. 9, p. e982-6, 2016. <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2016.09.29>
- 63 - PECK, T. J.; HIBBERT, K. A. Recent advances in the understanding and management of ARDS. *F1000Research* 2019, [S.L.], v. 8, n. F1000 Faculty Rev, p. 1959, 2019. <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.20411.1>
- 64 - GRIFFITHS, M. et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ open respiratory research*, [S.L.], v. 6, n. 1, p. e000420, 2019. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjresp-2019-000420>
- 65 - CHIUMELLO, D.; MARINO, A.; CAMMAROTO, A. The Acute Respiratory Distress Syndrome: Diagnosis and Management. *Practical Trends in Anesthesia and Intensive Care* 2018, [S.L.], p. 189-204, 2018. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-94189-9>
- 67 - MONIZ, M. et al. High-frequency oscillatory ventilation in children: a 10-year experience. *Jornal de Pediatria, Rio de Janeiro*, v. 89, n. 1, p. 48-55, jan-feb. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2013.02.008>.
- 68 - GUÉRIN, C. et al. Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom. *Intensive care medicine*, [S.L.], v. 46, n. 12, p. 2385-96, 2020. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06306-w>
- 69 - LI, X.; SCALES, D. C.; KAVANAGH, B. P. Unproven and Expensive before Proven and Cheap: Extracorporeal Membrane Oxygenation versus Prone Position in Acute Respiratory Distress Syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*, [S.L.], v. 197, n. 8, p. 991-3, 2018. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201711-2216CP>.
- 70 - MUNSHI, L. et al. Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals Of The American Thoracic Society*, [S.L.], v. 14, n. 4, p. 280-288, out. 2017. <http://dx.doi.org/10.1513/annalsats.201704-343ot>.
- 71 - GOLIGHER, E. C.; FERGUSON, N. D.; BROCHARD, L. J. Clinical challenges in mechanical ventilation. *Lancet.*, [S.L.], v. 387, n. 10030, p. 1856-66, apr. 2016. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30176-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30176-3).
- 72 - GIANI, M. et al. Prone Positioning during Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in Acute Respiratory Distress Syndrome. A Multicenter Cohort Study and Propensity-matched Analysis. *Annals of American Thoracic Society*, [S.L.], 18, n. 3, p. 495-501, 2021. <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.202006-625OC>.
- 73 - MAMMEN, M. J. et al. Corticosteroids for patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, [S.L.], v. 130, n. 4, p. 276-86, apr. 2020. <http://dx.doi.org/10.20452/pamw.15239>.
- 74 - RECOVERY COLLABORATIVE GROUP et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, v. 384, n. 8, p. 693-704, 2021. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
- 77 - BOS, L. D. J. et al. Exhaled breath metabolomics as a noninvasive diagnostic tool for acute respiratory distress syndrome. *European Respiratory Journal*, [S.L.], v. 44, n. 1, p. 188-197, 17 abr. 2014.). <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00005614>.
- 75 - VILLAR, J. et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.*, v. 8, n. 3, p. 267-76, mar. 2020. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30417-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30417-5).
- 76 - DISILVIO, B. et al. Complications and Outcomes of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Critical Care Nursing Quarterly*, [S.L.], v. 42, n. 4, p. 349-361, out. 2019. <http://dx.doi.org/10.1097/cnq.0000000000000275>.
- 78 - TERPSTRA, M. L. et al. Plasma Biomarkers for Acute Respiratory Distress Syndrome. *Critical Care Medicine*, [S.L.], v. 42, n. 3, p. 691-700, mar. 2014. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ccm.0000435669.60811.24>.