

## **I CONSENSO BRASILEIRO DE VENTILACAO MECANICA EM PEDIATRIA E NEONATOLOGIA**

Ventilação mecânica na Lesão Pulmonar Aguda (LPA)/ Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA)

Dr. José Roberto Fioretto  
Dr. Norberto Antônio Freddi  
Dra. Karina Nascimento Costa  
Dr. Rodrigo Freitas Nóbrega

### **Introdução**

#### **Definição**

A Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) caracteriza-se por processo inflamatório que leva à quebra da barreira alvéolo-capilar com desenvolvimento de edema intersticial e alveolar, diminuição da complacência pulmonar, hipertensão pulmonar, desequilíbrio da relação ventilação/perfusão e hipoxemia refratária à administração de oxigênio<sup>1</sup>.

Segundo a Conferência de Consenso Americana-Européia, o diagnóstico da SDRA é definido pelos seguintes critérios: 1) evento agudo desencadeante de lesão pulmonar; 2) hipoxemia refratária à administração de oxigênio demonstrada por relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  mmHg, a despeito da PEEP utilizada; 3) infiltrado bilateral na radiografia de tórax em posição frontal e 4)  $\text{PCP} \leq 18$  mmHg, quando medida, ou ausência de evidência clínica de hipertensão atrial esquerda. Lesão pulmonar aguda foi caracterizada de forma similar, mas com  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  entre 201 e 300<sup>2</sup>.

Quando aplicado à população pediátrica, um dos principais parâmetros para diagnóstico de SDRA, o critério de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ , teve sensibilidade de 80,7% (IC 95% 60-92%), especificidade de 71,4% (IC 95% 30-95), valor preditivo positivo de 91,3% (IC95% 70-98) e valor preditivo negativo de 50% (IC95% 20-78)<sup>3</sup>.

Dois mecanismos podem causar a SRDA, lesão pulmonar direta (pneumonia, aspiração de conteúdo gástrico, contusão pulmonar) e indireta (sepse, traumatismo, politransusão) e foi proposto, em 1998, a distinção entre SDRA pulmonar e SDRA extrapulmonar. Recente metanálise que reuniu 35 artigos e totalizou mais de 4000 pacientes concluiu que não há diferença na mortalidade entre os dois grupos<sup>4</sup>.

Existem razões para pressupor que a haja diferenças na SDRA entre adultos e crianças. Uma das principais é que SDRA em resposta a infecção viral é mais comum em crianças do que em pacientes adultos<sup>3</sup>. Outra diferença é que a taxa de mortalidade em pacientes pediátricos com LPA é menor do que em adultos<sup>5</sup>.

#### **Epidemiologia**

A incidência de SDRA em pediatria é menor do que na população adulta. Em estudo populacional, realizado na Alemanha, foi observada a prevalência de SDRA pediátrica em 5,5 casos / 100.000 habitantes e a incidência de 3,2 casos por ano/100.000 habitantes<sup>6</sup>. Esses números contrastam com os encontrados entre a população adulta, com uma incidência de 79 casos por ano/ 100.000 habitantes<sup>7</sup>. A mortalidade entre crianças que apresentaram LPA (incluindo LPA com e sem SDRA) variou de 18% a 27%, aumentou para 29% a 50% quando as crianças evoluíram para SDRA e esteve mais associada à disfunção de órgãos e sistemas do que propriamente à insuficiência respiratória<sup>8</sup>.

## Fisiopatologia

Independente da idade, a LPA é caracterizada por um insulto inicial que pode ser, por exemplo, sepse ou pneumonia, que por sua vez desencadeia mecanismos mediados por células que acionam a cascata de mediadores inflamatórios. Esses últimos levam a alteração na integridade e função da barreira alvéolo-capilar. Macrófagos alveolares secretam interleucinas 1,6,8,e,10, além de fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) que estimulam e ativam neutrófilos, que por sua vez liberam moléculas pro-inflamatórias (oxidantes, proteases, fator ativador de plaqueta (FAP), leucotrienos). O influxo de fluido rico em proteínas para o espaço alveolar leva a inativação de surfactante, com conseqüente aumento da tensão superficial alveolar, ocorrência de atelectasias e diminuição da complacência pulmonar. Na membrana basal dos alvéolos ocorre a formação de membrana hialina, que é rica em proteína e fibrina<sup>8</sup>. Pode ocorrer formação de trombos nos pequenos vasos pulmonares, que decorrem da ativação de fatores pró-coagulantes e da inibição da fibrinólise. A lesão pulmonar inicial é seguida por reparação, remodelamento e alveolite fibrosante<sup>7</sup>.

## Ventilação mecânica

Recomendação: Os princípios da estratégia protetora, aplicados e validados para os adultos são os recomendados para crianças. Entre as principais recomendações vale destacar: limitar volume corrente para valores  $\leq 6$  mL/kg, limitar pressão de platô em 30 cm H<sub>2</sub>O e utilizar PEEP adequada.

Grau de recomendação: C

Comentário: Estratégias de ventilação mecânica que causam volutrauma e atelectrauma podem promover a liberação excessiva de mediadores inflamatórios dos pulmões para a circulação sistêmica, com conseqüente repercussão em outros órgãos (biotrauma). Uma estratégia de ventilação convencional que previna os eventos relatados anteriormente, envolve a limitação do pico de pressão e do platô de pressão, a redução do volume corrente e a aplicação de PEEP suficiente para um efetivo recrutamento pulmonar e redução do colapso alveolar durante a expiração<sup>9</sup>.

Não dispomos de estudos clínicos randomizados e controlados do uso da estratégia ventilatória protetora entre as crianças, pois a realização de tal estudo é dificultada pela mais baixa incidência de LPA entre a população pediátrica quando comparada com pacientes adultos. Assim, segundo o *Surviving Sepsis Campaign*<sup>10</sup> publicado esse ano, a recomendação é a utilização da estratégia ventilatória protetora também entre as crianças.

O maior estudo que avaliou o uso da estratégia que limitou volume e pressão demonstrou uma diminuição de 9% da mortalidade geral entre os pacientes com LPA ou SDRA, quando esses foram ventilados com volume corrente de 6 ml/kg comparado com o grupo que foi ventilado com volume corrente de 12 ml/kg (peso estimado), e foi mantida uma pressão de platô limitada em 30 cm H<sub>2</sub>O<sup>11</sup>. Estudo semelhante ainda não foi realizado em crianças. Entretanto, a dramática modificação do prognóstico de adultos com SDRA, demonstrada por estes estudos, provocaram importante impacto no tratamento da falência respiratória de crianças. O pensamento atual é que o emprego de VC baixo é provavelmente melhor também em crianças.

Alguns autores acreditam que possa ser seguro ventilar pacientes com volume corrente acima de 6 ml/kg, desde que a pressão de platô esteja limitada em 30 cmH<sub>2</sub>O<sup>12</sup>.

Não foi observada vantagem de nenhum um modo de ventilação sobre outro (pressão ou volume controlado, liberação de pressão em vias aéreas), quando esses são utilizados em conjunto com a estratégia ventilatória protetora<sup>10</sup>.

Em estudo que descreveu as mudanças que ocorreram na ventilação mecânica em crianças atendidas em uma UTI Pediátrica, quando comparados dois períodos de tempo, foi observado que houve alteração nos

parâmetros de ventilação mecânica empregados, como por exemplo: redução do volume corrente e pico de pressão inspiratória e aumento da PEEP. Foi observado ainda que a mortalidade entre crianças com LPA foi reduzida em 40% e que o volume corrente foi associado com essa redução e também com maior número de dias sem ventilação mecânica<sup>13</sup>. Resultados semelhantes foram obtidos em dois estudos que avaliaram dois momentos do tratamento de SDRA na UTI Pediátrica da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP<sup>14,15</sup>, demonstrando redução de 25% da mortalidade com estratégia protetora.

### **Fração inspirada de oxigênio (FiO<sub>2</sub>)**

Recomendação: Procurar manter a PaO<sub>2</sub> ≥ 60 mmHg e/ou a SaO<sub>2</sub> ≥ 90%, mantendo, sempre que possível, a FiO<sub>2</sub> < 60%.

Grau de recomendação: D

Comentário: O uso de altas concentrações de oxigênio (FiO<sub>2</sub> >50%) por períodos prolongados associa-se com o desenvolvimento (e piora) da LPA/SDRA, como consequência, em especial, da formação de radicais livres de oxigênio. Em estudo que incluiu 470 crianças com SDRA, não foi demonstrada correlação entre troca gasosa e sobrevivência<sup>16</sup>.

A oferta adequada de oxigênio aos tecidos tem múltiplos fatores, como o débito cardíaco (ressuscitação fluidica e drogas inotrópicas/vasoativas) e a concentração de hemoglobina, e não somente está relacionada a uma PaO<sub>2</sub> elevada. Também é importante reduzir o consumo de oxigênio, por meio de adequada sedação e analgesia<sup>17</sup>.

### **Pressão positiva ao final da expiração**

Recomendação: Na estratégia ventilatória para o manejo da LPA/SDRA a pressão positiva ao final da expiração (PEEP) deverá ser sempre utilizada com o intuito de prevenir o derecruzamento alveolar e minimizar a lesão pulmonar associada ao uso de altas concentrações de oxigênio. O nível de “PEEP ótimo”, ou seja, aquele que permite uma oxigenação adequada com níveis seguros de FiO<sub>2</sub> ainda é controverso. Não há estudos randomizados e controlados em pediatria.

Grau de recomendação: D

Comentário: A PEEP tem um papel essencial na estratégia de ventilação protetora e na melhora da oferta de oxigênio em pacientes com LPA/SDRA, através da estabilização dos alvéolos e da redução da hiperdistensão cíclica alveolar e das forças de cisalhamento que atuam nos alvéolos. A titulação do “PEEP ideal” deve ser individualizada, baseando-se na monitorização hemodinâmica (frequência cardíaca, pressão arterial, tempo de enchimento capilar e débito cardíaco, quando disponível), nível de oxigenação e de complacência pulmonar (preferencialmente estática). Níveis de PEEP entre 10 e 15 cmH<sub>2</sub>O ou mesmo mais elevados podem ser necessários. Entretanto, níveis acima de 12 - 15 cmH<sub>2</sub>O, pelo aumento da pressão intratorácica, podem comprometer o débito cardíaco por diminuição do retorno venoso. O estudo prospectivo, randomizado e multicêntrico realizado pela ARDS Network, com o objetivo de avaliar a estratégia ideal para nível de PEEP-FiO<sub>2</sub> em pacientes adultos, concluiu que a estratégia de PEEP “alto ou baixo” não influenciou na mortalidade e sim o volume corrente de 6 ml/kg e a pressão de platô < 30 cm H<sub>2</sub>O<sup>18</sup>. Comparando altos com baixos valores de PEEP, foi demonstrado que utilizar altos valores de PEEP não parece ser perigoso em pacientes com SDRA (ALVEOLI study)<sup>19</sup>, apesar de não haver influência sobre a mortalidade. Outro estudo randomizado controlado mostrou redução de mortalidade, diminuição do número de dias sem ventilação e redução da ocorrência de disfunção orgânicas na estratégia que utilizou Peep 2 cmH<sub>2</sub>O acima da Pflex e baixo volume corrente comparada com a estratégia de alto volume corrente e baixo Peep<sup>20</sup>. 2006). Assim, na ventilação mecânica protetora é importante que a PEEP seja elevada, porém seu efeito sobre a mortalidade é questão aberta. Acredita-se que valores de no mínimo 10 cmH<sub>2</sub>O devam ser empregados quando a SaO<sub>2</sub> não pode ser mantida entre 88% e 90% com FiO<sub>2</sub> ≤ 60%. Recentemente foram publicados dois estudos multicêntricos que avaliaram o efeito da PEEP na SDRA.

Meade et al.<sup>21</sup> em estudo multicêntrico, randomizado, controlado e duplo-cego que envolveu 983 pacientes comparou o uso de uma PEEP alta (aproximadamente 15 cmH<sub>2</sub>O) com PEEP mais baixas (8-10 cmH<sub>2</sub>O) e concluiu que parece não haver vantagens da PEEP mais alta quanto a redução de mortalidade na UTI quando o VC é limitado em 6 mL/Kg e a Pressão de platô limitada em 30 cmH<sub>2</sub>O. Mercat et al.<sup>22</sup> realizaram estudo randomizado e multicêntrico que envolveu 767 adultos com lesão pulmonar aguda e aplicaram volume corrente de 6 mL/kg em ambas estratégias, sendo os pacientes randomizados para uma PEEP moderada (5-9 cmH<sub>2</sub>O) ou para um nível de PEEP para atingir pressão de platô entre 28 e 30 cmH<sub>2</sub>O. Os autores concluíram que a estratégia com PEEP aumentada para aumentar o recrutamento alveolar enquanto limitou a hiperinsuflação não reduziu a mortalidade. Entretanto, esta manobra efetivamente melhorou a função pulmonar e reduziu a duração da ventilação mecânica e a duração da falência orgânica.

### **Ventilação Oscilatória de Alta Frequência (VOAF)**

Recomendação: Apesar de não ter sido demonstrada redução de mortalidade com o seu uso, a VOAF é estratégia ventilatória protetora que pode melhorar a oxigenação e reduzir o aparecimento de lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica nas doenças que cursam com redução da complacência pulmonar, nas quais a ventilação convencional protetora falhou ou quando há necessidade do uso de parâmetros lesivos para os pulmões (FiO<sub>2</sub> > 0,6 ou pico de pressão >34 cmH<sub>2</sub>O). Lembrar que a utilização precoce parece ser mais benéfica.

Grau de evidência: A

Comentário: Ventilação de alta frequência oscilatória (VAFO) reduz o volume corrente ao mínimo e aplica uma pressão de distensão contínua acima da PEEP, permitindo com o seu uso que sejam alcançados objetivos significativos da estratégia protetora, como a prevenção da lesão pulmonar que ocorre com o fechamento e reabertura cíclica dos alvéolos. Estudos em adultos que incluíram meta-análise e ensaio randomizado controlado, concluíram que em pacientes com LPA, a VOAF não levou à benefícios, mas que pode ter um papel benéfico quando utilizada em casos de SDRA mais severos<sup>23,24</sup>.

Inicialmente, a VOAF foi utilizada como estratégia de resgate quando outros modos de ventilação falhavam<sup>25,26</sup>. Em 1997, Fort et al.<sup>25</sup> descreveram o uso da VOAF em 17 adultos com SDRA e observaram melhora da relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> e do índice de oxigenação em 13 pacientes, com 53% de mortalidade. Subsequentemente, vários outros autores publicaram sua experiência com este modo ventilatório. Em 2002, o MOAT (Multicenter Oscillatory Ventilation for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial) comparou a alta frequência com ventilação com pressão-controlada. A VOAF associou-se com melhora mais rápida da relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> quando comparada com a ventilação convencional<sup>27</sup>. Os autores concluíram que a VOAF é segura e efetiva para tratamento da SDRA. Mehta et al.<sup>28</sup>, em 2004, concluíram que a VOAF tem efeitos benéficos sobre a oxigenação, pode ser tratamento de resgate efetivo na hipoxemia grave e que sua instituição precoce pode ser vantajosa.

Em pediatria, a VOAF foi inicialmente utilizada com sucesso em neonatos e, apesar do aumento da utilização deste modo ventilatório em crianças com SDRA, existem apenas treze publicações sobre mortalidade<sup>29</sup>, poucos estudos prospectivos<sup>30,31,32</sup> e apenas um estudo randomizado controlado<sup>30</sup>. Na população pediátrica, estudo controlado e randomizado, conduzido por Arnold et al.<sup>30</sup> comparou o uso de VOAF e da ventilação convencional em crianças com LPA/SDRA, e concluiu que houve melhora da oxigenação e do recrutamento pulmonar, porém a duração da ventilação mecânica e a mortalidade em 30 dias não foram modificadas. Recentemente, Ben Jaballah et al.<sup>32</sup>, em estudo clínico prospectivo de 12 crianças com SDRA demonstraram que a VOAF melhora troca gasosa de modo rápido e sustentado nos pacientes que apresentaram falha com a VMC.

Estudos em animais sugerem que a VAF reduz a lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica<sup>33,34,35,36</sup>. Imai et al.<sup>33</sup>, estudando coelhos nos quais a SDRA foi induzida por meio de lavagem pulmonar com solução salina, compararam a VOAF com duas outras estratégias protetoras de ventilação



mecânica (VC baixo, 5 – 6 mL/Kg, com PEEP dois pontos acima do ponto de inflexão da curva pressão-volume e VC baixo, 5 – 6 mL/Kg, com PEEP de 8 – 10 cmH<sub>2</sub>O) e um grupo controle (VC de 10-12 mL/Kg e PEEP de 4 – 5 cmH<sub>2</sub>O). Os autores concluíram que VAF atenuou a diminuição da complacência pulmonar, a inflamação pulmonar avaliada por infiltração de leucócitos polimorfonucleares e concentração de Fator de Necrose Tumoral – alfa (TNF-alfa) no espaço alveolar e também diminuiu as lesões patológicas de pequenas vias aéreas e alvéolos de forma mais efetiva que as outras estratégias ventilatórias. Rotta et al. 2001<sup>34</sup>, por sua vez, também estudando coelhos submetidos à lavagem pulmonar com salina, compararam VOAF e VMC com PEEP alta (10 cmH<sub>2</sub>O) e baixa (2 cmH<sub>2</sub>O), ventilação com PEEP 2 cmH<sub>2</sub>O acima do primeiro ponto de inflexão da curva pressão-volume (estratégia protetora) e animais sem SDRA, sob ventilação convencional. Os autores demonstraram que a VAF atenuou a lesão oxidativa pulmonar e determinou maior estabilidade hemodinâmica dos animais. Resultado semelhante foi obtido por Viana et al. 2004<sup>35</sup>, estudando coelhos com lesão pulmonar induzida pela infusão venosa de lipopolissacarídeo de *E. coli* e por lavagem pulmonar com salina, e comparando VAF com VMC isolada, VMC com surfactante e ventilação líquida parcial com perflurocarbono. Recentemente, Meyer et al.<sup>36</sup>, submetem coelhos à lavagem pulmonar com salina para induzir SDRA e estudaram duas frequências respiratórias durante VAF (15 Hz vs. 5 HZ) e observaram que ambas as estratégias restauraram a oxigenação e a ventilação, com o achado adicional de que a frequência mais baixa aumentou o infiltrado neutrofilico do lavado alveolar.

Assim, a literatura tem mostrado que a VOAF tem efeitos protetores sobre os pulmões quando comparada com VMC, apesar do pequeno número de estudos em pediatria. Na prática clínica, a VOAF é indicada em pacientes com doenças de complacência anormal, como a SDRA e lesão pulmonar aguda, nos quais a ventilação convencional protetora falha ou que somente poderiam ser ventilados convencionalmente com parâmetros lesivos para os pulmões (FiO<sub>2</sub> > 0,6 ou pico de pressão > 34 cmH<sub>2</sub>O).

### **Hipercapnia permissiva**

Recomendação: Com o objetivo de evitar a lesão pulmonar, a hipercapnia pode ser tolerada em pacientes com SDRA e sob ventilação mecânica. Não existem estudos em pediatria.

Grau de recomendação : D

Comentários: Hipercapnia permissiva é a presença de hipercapnia em paciente sob ventilação mecânica em que, com o objetivo de reduzir a lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica, a pressão de platô e o volume corrente são limitados<sup>9</sup>. O aumento do nível de PaCO<sub>2</sub> seria uma consequência dessa estratégia ventilatória.

A estratégia ventilatória protetora que inclui a hipercapnia permissiva não foi ainda sistematicamente estudada em pacientes pediátricos com SDRA, mas podemos concluir que ela é útil a partir de estudos em pacientes adultos<sup>37</sup>. A PaCO<sub>2</sub> deve aumentar gradualmente para prevenir acidose respiratória e garantir estabilidade hemodinâmica. Apesar da administração endovenosa de bicarbonato ser recomendada em alguns casos para manter pH aceitável, esse procedimento raramente é utilizado na prática<sup>38</sup>. Os limites de PaCO<sub>2</sub> e de pH ainda não estão bem estabelecidos, mas segundo o III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica para pacientes adultos, o pH deve ser maior do que 7,20<sup>7</sup>. Em pacientes com aumento da pressão intracraniana a hipercapnia é contra-indicada e o uso é limitado em pacientes com acidose prévia<sup>10</sup>.

### **Posição prona**

Recomendação: Posição prona não deve ser utilizada de forma rotineira, mas deve ser considerada naqueles pacientes com SDRA mais graves, ou seja, aqueles que necessitem parâmetros mais elevados de ventilação mecânica para manter níveis adequados de saturação. Sugerimos como indicação para o uso aqueles pacientes que necessitem de FiO<sub>2</sub> ≥ 60%, PEEP ≥ 10 para manter SaO<sub>2</sub> ≥ 90%.

Grau de recomendação: A

Comentário: Pacientes com SDRA quando ventilados na posição supina desenvolvem atelectasia nas áreas dependentes do pulmão. A posição prona pode recrutar essas regiões sob a influência da gravidade.

Em pacientes pediátricos tem sido demonstrado que a posição prona melhora a saturação de oxigênio, a PaO<sub>2</sub>, o índice de oxigenação, a sincronia tóraco-abdominal e ocasiona menos episódios de queda da saturação<sup>39</sup>. Em ensaio clínico multicêntrico controlado e randomizado que incluiu 102 pacientes de sete UTI Pediátricas comparou-se o uso da posição supina e da prona com até 48 horas do diagnóstico da lesão pulmonar aguda. Não foram encontradas diferenças quanto à mortalidade e dias sem ventilação mecânica<sup>40</sup>. Entretanto, pacientes com SDRA mais grave podem se beneficiar da posição prona, conforme ficou demonstrado em metanálise, que incluiu pacientes adultos com SDRA e em uso de posição prona, por pelo menos 6 horas, e que concluiu que essa última reduziu, de forma significativa, a mortalidade daqueles que apresentavam maior gravidade da doença (Odds ratio, 0,29; IC 95%, 0,12-0,70)<sup>1</sup>. Recentemente, foi publicada revisão sistemática seguida de metanálise para avaliar os efeitos da posição prona na SDRA em adultos e crianças<sup>41</sup>. Foram avaliados 20 estudos (297 pacientes) em 3 estudos randomizados e controlados, 14 estudos prospectivos não randomizados, um relato de caso e 2 estudos com desenho não especificado. A porcentagem de resposta foi de 69%. Os autores concluíram que os benefícios associados com a colocação dos pacientes em posição prona precocemente incluem melhora da oxigenação, o uso de FiO<sub>2</sub> menos tóxicas e o emprego de pressão de vias aéreas mais baixas.

A posição prona pode ser utilizada de forma segura em pacientes pediátricos criticamente enfermos, segundo ensaio clínico multicêntrico controlado e randomizado, que incluiu 102 pacientes com LPA que foram divididos em um grupo que foi mantido em posição supina e outro tratado com posição prona, durante a fase aguda da LPA, por no máximo 7 dias. Não foram observadas diferenças quanto à extubação acidental, manejo da nutrição enteral e da dor<sup>42</sup>.

## Surfactante

Recomendação: Surfactante pode ser usado em pacientes com insuficiência respiratória aguda associada à LPA/SDRA. Os dados não são conclusivos para crianças.

Grau de recomendação: D

Comentário: Alterações no surfactante endógeno exercem um papel importante na patogênese da LPA/SDRA e podem ocorrer devido à disfunção, destruição ou inativação do mesmo. A reposição do surfactante levaria à diminuição da tensão superficial e expansão alveolar mais uniforme, que levariam por sua vez, à diminuição do edema pulmonar e da lesão pulmonar e ainda melhora da troca gasosa<sup>43</sup>.

Estudos que avaliaram a administração de surfactante em adultos com LPA/SDRA não demonstraram benefícios quanto à mortalidade<sup>44</sup>. Na população pediátrica, por sua vez, os estudos têm demonstrado resultados diferentes. Metanálise realizada esse ano<sup>45</sup> que incluiu seis estudos controlados e randomizados, totalizando 305 pacientes pediátricos, concluiu que a administração de surfactante exógeno em crianças com insuficiência respiratória aguda e sob ventilação mecânica, reduziu a mortalidade (Risco relativo = 0,7 IC 95% = 0,4 a 0,97 p=0,04), aumentou os dias sem ventilação mecânica (2,5 dias IC 95% = 0,3 a 4,6 dias, p=0,02) e reduziu a duração da ventilação mecânica ( 2,3 dias IC 95% = 0,1 a 4,4 dias, p=0,04). Não houve diferença quanto à ocorrência de efeitos adversos sérios como, por exemplo, barotraumas.

Wilson et al.<sup>46</sup> em estudo randomizado e controlado em que 152 pacientes pediátricos foram tratados com surfactante exógeno, observou que os efeitos positivos, como a redução da mortalidade, quando o surfactante foi comparado ao placebo, foram mais evidentes naquelas crianças que tiveram LPA/SDRA por lesão pulmonar direta. As doses aplicadas variaram de 50 a 105 mg/kg ou 2800 mg/m<sup>2</sup> e totalizaram 1 a 4 doses com intervalos de 12 a 48 horas. Neste estudo a faixa etária variou de 30 dias a 18 anos e quando se estratifica por idade e, principalmente, por doença de base, no caso imunodeprimidos, a mortalidade é maior nesse grupo e perde a significância em relação ao grupo placebo. O trabalho, portanto, não pode ser considerado conclusivo a favor do uso de surfactante na SDRA em crianças.

## **Óxido Nítrico Inalatório**

Recomendação: Óxido nítrico tem efeitos benéficos sobre a oxigenação de forma aguda e sustentada, sem, no entanto, reduzir mortalidade. A utilização do gás pode melhorar a oxigenação como terapia de resgate em casos de hipóxia inicial refratária grave.

Grau de recomendação: A

Comentário: Hipoxemia na LPA é causada principalmente por alteração na relação ventilação/perfusão com aumento do shunt intrapulmonar. Óxido nítrico inalatório é um vasodilatador pulmonar seletivo que melhora a oxigenação e diminui a pressão de artéria pulmonar. O único estudo multicêntrico randomizado e controlado que envolveu 108 crianças com insuficiência respiratória hipoxêmica, avaliou o uso de NOi na dose de 10 ppm durante 72 horas e concluiu que houve melhora da oxigenação com 4 e 12 horas de uso e que essa melhora foi mais prolongada em crianças imunocomprometidas e com índice de oxigenação  $\geq 25$ . Não houve diferença na mortalidade NOi<sup>47</sup>. Os autores admitiram que o tratamento com NOi não sustentou a melhora da oxigenação em todos os pacientes pois eles foram incluídos em estágios tardios da doença. Em 2004, Fioretto et al.<sup>48</sup> analisaram os efeitos da administração precoce de NOi na SDRA (uma hora e meia depois do diagnóstico) comparando um grupo composto de crianças seguidas prospectivamente e que recebeu NOi associado ao tratamento convencional com um grupo histórico de pacientes que utilizou apenas o tratamento convencional. Concluiu-se que o tratamento precoce com NOi causa melhora imediata e sustentada da oxigenação, com redução mais precoce de parâmetros ventilatórios associados com alto risco de LPIVM e toxicidade pelo oxigênio (Pip e FiO<sub>2</sub>), o que pode contribuir para redução da taxa de mortalidade.

Revisões sistemáticas seguidas de meta-análise não recomendaram o uso rotineiro do NOi por não ter havido melhora na mortalidade<sup>49, 50</sup>, sendo que em 2007 a metanálise foi ampliada para 12 estudos<sup>51</sup>. No entanto, apenas o estudo de Dobyys et al.<sup>47</sup>, citado anteriormente, avaliou o gás em pediatria, deixando a questão em aberto e reforçando a utilização como terapia de resgate.

## **Fluidoterapia**

Recomendação: Estratégia conservadora no que se refere a oferta de líquidos deve ser buscada em pacientes com SDRA e sem condições outras que exijam administração mais liberal de fluidos.

Grau da recomendação: D

Comentário: Comparando estratégia de oferta de líquidos conservadora com liberal Wiedemann HP et al.<sup>52</sup> não demonstraram diferença na taxa de mortalidade entre os grupos. No entanto, no grupo com estratégia restritiva, foi observada significativa redução da morbidade, aumento do número de dias fora da ventilação mecânica e da UTI, além de melhora do índice de oxigenação. Este amplo e bem desenhado estudo randomizado e controlado aponta para a necessidade de evitar hipervolemia em pacientes adultos com SDRA. Não há estudos em pediatria abordando esta questão.

## **Prostaglandinas**

Recomendação: Prostaglandinas não são consideradas úteis no tratamento da SDRA.

Grau de recomendação: D

Comentários: Estudo retrospectivo de 27 pacientes que receberam prostaglandina inalatória não evidenciou melhora da oxigenação<sup>53</sup> contrariamente ao que evidenciou outro estudo clínico que avaliou a relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> em 9 pacientes que receberam prostaciclina inalatória<sup>54</sup>. Estudo randomizado controlado por placebo que envolveu 102 adultos com SDRA não demonstrou diferença significativa em dias sem ventilação mecânica e em mortalidade com 28 dias<sup>55</sup>.

### **Corticoterapia**

Recomendação: Apesar do corticóide ter sido bem estudado na população de adultos com SDRA, não foi demonstrado que o seu uso traga benefícios, sendo seu papel ainda não estabelecido. Parece haver redução do número de dias sem ventilação quando o corticóide é iniciado depois do começo da doença (primeiros sete dias).

Grau de Evidência: D

Comentário: Teoricamente, o corticóide seria benéfico em pacientes com SDRA. No entanto, claros benefícios não foram demonstrados e foi relatado aumento de complicações e de mortalidade<sup>56</sup>. Quanto à administração precoce de corticóide, estudo randomizado e placebo-controlado, que incluiu vários centros (25 hospitais), foi publicado em 2006 pelo National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trial Network<sup>57</sup> e incluiu pacientes que receberam metilprednisolona na dose de 2 mg/Kg uma vez, seguido de 0,5 mg/Kg cada 6 horas por 14 dias, e de 0,5 mg/Kg cada 6 horas por 7 dias e, então, a droga foi descontinuada em 4-6 dias. Observou-se que não houve melhora na sobrevida em pacientes tratados com metilprednisolona, porém esse grupo teve mais dias livres de ventilação mecânica e de UTI que o grupo placebo.

Para a administração tardia de corticóide, análise *post hoc* de dados do estudo descrito anteriormente (23 pacientes tratados com corticóide versus 25 com placebo) evidenciou que a mortalidade intra-hospitalar em 60 dias foi maior para o grupo com corticóide. No entanto, a mortalidade não foi maior no grupo que recebeu corticóide e cuja SDRA estava presente por 7-13 dias no momento da entrada no estudo. Por isso, iniciar corticóide por mais do que duas semanas depois do começo da doença pode aumentar a mortalidade. Quanto aos efeitos colaterais, foram observadas altas taxas de miopatia e neuropatia no grupo tratado com corticóide. Este estudo tem sido criticado por apresentar critérios de inclusão e exclusão muito estreitos e pela redução rápida da dose de corticóide.

Mais recentemente, duas metanálises foram publicadas<sup>58,59</sup>. Peter JV et al.<sup>58</sup> incluíram 4 estudos randomizados e controlados que avaliaram o uso preventivo e 5 o uso como tratamento depois do começo da doença. Os autores concluíram que o papel para o uso do corticóide não está definido, havendo a possibilidade de redução do número de dias fora da ventilação mecânica e fora da UTI. Agarwal et al.<sup>59</sup>, por sua vez, avaliando 6 estudos de 1980 a 2006, concluíram que não há dados para suportar o uso do corticóide.

Não há estudos em pediatria.

### **Acetilcisteína**

Recomendação: Não é recomendada.

Grau de Evidência: A

Comentário: Dois estudos randomizados não mostraram benefício com o uso de acetilcisteína<sup>60,61</sup>.

### **Manobras de Recrutamento Alveolar**



**Recomendação:** A evidência para a aplicação de manobras de recrutamento a pacientes com SDR é escassa, com poucos estudos randomizados. Parece haver benefício quanto à melhora da oxigenação em situações de perda de PEEP, atelectasia, uso de  $FiO_2$  elevada e hipoxemia refratária. O uso de manobras de recrutamento deve ser implementado sob rigorosa monitorização e por pessoal experiente em crianças com insuficiência respiratória aguda associada a presença de colapso alveolar todas as vezes que houver necessidade de  $FiO_2$  acima de 40% para obter  $SaO_2$  de 90% a 95%.

**Grau de Recomendação:** C

**Comentário:** Em relação ao recrutamento alveolar, Brower RG, et al.<sup>62</sup> realizaram estudo prospectivo *crossover* e randomizado em pacientes com PEEP de 13,8 (+3) e  $FiO_2$ : 0,39 (+0,1); aplicando manobra de recrutamento constituída por aplicação de PEEP de 35-40  $cmH_2O$ , por 30 segundos. Mostrou incremento variável e de curta duração da saturação de oxigênio. Conclui pela necessidade de novos estudos para validação do método.

Em adultos, Amato et al.<sup>63</sup> demonstraram que a ventilação mecânica protetora que usou manobras de recrutamento (CPAP de 35-40  $cmH_2O$  por 40 segundos) com altos níveis de PEEP e volumes correntes menores do que 6 mL/Kg associaram-se com significativa redução da mortalidade em 28 dias. Ranieri et al.<sup>64</sup> corroboraram estes achados demonstrando que alto PEEP/baixo VC reduziu significativamente os níveis de TNF-alfa, IL-8 e IL-6 em lavado broncoalveolar de pacientes com SDR comparado com baixo PEEP/alto VC.

Em crianças, embora os pulmões e o tórax sejam essencialmente diferentes dos adultos (complacência aumentada, menor papel de forças gravitacionais, menos alvéolos, etc), os princípios gerais do recrutamento e derecrutamento são aplicados.

Estudos de VM e recrutamento em PICU são muito raros, embora a VM seja muito utilizada.

Rimensberger et al.<sup>65</sup> estudaram RNs de baixo peso com SDR submetendo-os, logo após a intubação, à otimização de volume pulmonar (por aumento da pressão de distensão contínua até 25  $cmH_2O$ ) e ventilação oscilatória de alta frequência e os comparou com RN controles históricos. Os autores observaram que os RNs do grupo tratado necessitaram de menos tempo de VM e apresentaram menor dependência de oxigênio, com menos displasia broncopulmonar.

Em nosso meio, Gaudencio et al.<sup>66</sup>, estudaram cinco crianças com SDR nas quais foi realizada TC de tórax e manobras de recrutamento com níveis crescentes de PEEP e pressão controlada de 15  $cmH_2O$  até a obtenção de menos de 5% de colapso na TC. A colocação da PEEP 2  $cmH_2O$  acima do ponto de inflexão da curva P-V do sistema respiratório, associada a manobras de recrutamento, resultou na melhor  $PaO_2/FiO_2$  destas crianças.

Estudo multicêntrico<sup>21</sup>, randomizado, controlado e duplo-cego realizado em 2008 que envolveu 983 pacientes (85% com SDR) objetivou comparar a estratégia ventilatória com baixo volume corrente (6 mL/Kg), pressão de platô menor do que 30  $cmH_2O$  com uma estratégia experimental baseada no “open lung approach” combinada com baixo volume corrente (6 mL/Kg), pressão de platô inferior a 40  $cmH_2O$  e manobra de recrutamento com 40  $cmH_2O$  com pausa de 40 segundos. Os autores concluíram que a manobra de recrutamento não determinou modificação na mortalidade ou na ocorrência de barotrauma. A manobra melhorou a hipoxemia e o uso de terapia de regaste.

As duas manobras de recrutamento mais freqüentemente empregadas são a insuflação sustentada (aplicação de CPAP de 30  $cmH_2O$  por 30-40 segundos ou aplicação de CPAP de 40  $cmH_2O$  por 30-40 segundos), mais utilizada em lactentes, e a manobra da elevação gradual da PEEP com PCV mantida<sup>67</sup>:

PCV = 15  $cmH_2O$  + PEEP = 20  $cmH_2O$ ; FR = 10;  $Ti$  = 3 seg; por 2 min

PCV = 15  $cmH_2O$  + PEEP = 25  $cmH_2O$ ; FR = 10;  $Ti$  = 3 seg; por 2 min

PCV = 15  $cmH_2O$  + PEEP = 30  $cmH_2O$ ; FR = 10;  $Ti$  = 3 seg; por 2 min

PCV = 15  $cmH_2O$  + PEEP = 35  $cmH_2O$ ; FR = 10;  $Ti$  = 3 seg; por 2 min

A PEEP a ser utilizada depois da manobra de recrutamento é aquela 2 cmH<sub>2</sub>O acima do ponto de inflexão da curva P-V do sistema respiratório, ou um valor fixo como por exemplo entre 12- 15 cm H<sub>2</sub>O ou maior. Outra forma de ajustar a PEEP está descrita a seguir:

- assegurar pré-carga adequada
- Usar volume corrente ou pressão baixas ou moderadas
- Recrutar segundo manobra de rotina
- Reduzir a pressão para 15-20 cmH<sub>2</sub>O
- Reduzir PEEP até que oxigenação ou complacência caia significativamente
- Recrutar novamente e selecionar o próximo PEEP mais alto
- Assegurar que P platô fique abaixo de 30 cmH<sub>2</sub>O

## Bibliografia

- 1- Alsaghir AH, Martin CM. Effect of prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome : A meta-analyses. Crit Care Med 2008;36:603-609.
- 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 Respirat Crit Care Med 1994;148:818-824.
- 3- Martinez CER, Guzman MC, Sossa MP, Ojeda P. Evaluation of clinical criteria for acute respiratory distress syndrome in pediatric patients. Pediatr Crit Care Med 2006;7:335-339.
- 4- Agarwal R, Srinivas R, Nath A, Jindal SK. Is the mortality higher in the pulmonary vs the extrapulmonary ARDS ? A Metaanalysis. Chest 2008;133:1463-1473.
- 5- Flori HR. Toward a more accurate definition of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in pediatric patients. Pediatr Crit Care Med 2006;7:393-394.
- 6- Bindl L, Dresbach K, Lentze MI. Incidence of acute respiratory distress syndrome in German children and adolescents: a population-based study. Crit Care Med 2005;33:209-212.
- 7- Amato MB, Carvalho CC et al. Ventilação mecânica na lesão pulmonar aguda(LPA)/Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo(SDRA)- III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica. J Bras Pneumol 2007; 33(Supl 2):S119-S127.
- 8- Darhlem P, van Aalderen WMC, Bos AP. Pediatric acute lung injury. Paediatric respiratory reviews 2007;8:348-362. OK
- 9- Rotta AT, Steinhorn DM. Is permissive hypercapnia a beneficial strategy for pediatric acute lung injury ? Respir Care Clin 2006;12:371-387.
- 10- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008;36:296-327.
- 11- The Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volume as compared with traditional tidal volume for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000;342:1301-1308.
- 12- Marini JJ, Gattinoni I. Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome : A consensus of two. Crit Care Med 2004;32:250-255.
- 13- Albuali WA, Singh RN, Fraser DD et al. Have changes in ventilation practice improved outcome n children with acute lung injury? Pediatr Crit Care 2007;8:324-330.
- 14- Fioretto JR, Moreira FL, Ricchetti SMQ, et al. Síndrome do desconforto respiratório agudo em UTIPediátrica. Rev Bras Terap Intens 1995;7:97-101.
- 15- Fioretto JR, Ferrari GF, Richetti SMQ, et al. Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo em Crianças: Incidência, Mortalidade e Trocas Gasosas. RBTI 2001;13:58-62.

- 16- Timmons OD, Havens PL, Facker JC. Predicting death in pediatric patients with acute respiratory failure. Pediatric Critical Care Study Group. Extracorporeal Life Support Organization. Chest 1996;108:789-797.
- 17- Cheifetz IM, Hamel DS. Is permissive hypoxemia a beneficial strategy for pediatric acute lung injury? Respir Care Clin 2006;12:359-369.
- 18- Brower RG, Lanken PN, MacIntyre et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome N Engl J Med 2004;352:327-336.
- 19- Brower RG, Lanken PN, MacIntyre, N et al. Higher versus lower positive end expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2004; 351:327-36.
- 20- Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, et al. 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.
- 21- Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, 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):637-645.
- 22- Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, Lefrant JY, Prat G, Richecoeur J, Nieszkowska A, Gervais C, Baudot J, Bouadma L, Brochard L; Expiratory Pressure (Express) Study Group. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA. 2008 Feb 13;299:646-55.
- 23- Wunsch H, MAPstone J, Takala J. High-frequency ventilation versus conventional ventilation for the treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a sistemtic review and Cochrane analysis. Anesth Analg 2005;100:1765-1772.
- 24- 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 Med 2005;9:430-439.
- 25- Fort P, Farmer C, Westerman J, et al. High-frequency oscillatory ventilation for adult respiratory distress syndrome: A pilot study. Crit Care Med 1997; 25:937-947.
- 26- Mehta S, Lapinsky SE, Hallet DC, et al. Prospective trial of high-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 2001; 29:1360-1369.
- 27- Derdak S, Mehta S, Stewart TE, et al. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: A randomized controlled trial. Am J Resp Crit Care Med 2002; 166:801-808.
- 28- Mehta S, Granton J, MacDonald RJ, et al. High-frequency oscillatory ventilation in adults: The Toronto experience. Chest 2004; 126:518-527.
- 29- Ben Jaballah N, Khaldi A, Mnif K, et al. High-frequency oscillatory ventilation in pediatric patients with acute respiratory failure. Pediatr Crit Care Med 2006; 7:362-367.
- 30- Arnold JH, Hanson JH, Toro-Figuero LO et al. Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional mechanical ventilation in pediatric respiratory failure. Crit Care Med 1994;22:1530-1539.
- 31- Rosenbert RB, Broner CW, Peters KJ, et al. High-frequency ventilation for acute pediatric respiratory failure. Chest 1993; 104:1216-1221.
- 32- Ben Jaballah N, Mnif K, Bouziri A, et al. High-frequency oscillatory ventilation in pediatric patients with acute respiratory distress syndrome – Early rescue use. Eur J Pediatr 2005; 164:17-21.
- 33- Imai Y, Nakagawa S, Ito Y, et al. Comparison of lung protection strategies using convencional and high-frequency oscillatory ventilation. J Appl Physiol 2001; 91:1836-1844.
- 34- Rotta AT, Gunnarsson B, Fuhrman BP, et al. Comparison of lung protective ventilation strategies in a rabbit model of acute lung injury. Crit Care Med 2001; 29:2176-2184.

- 35- Viana MEG, Sargentelli GA, Arruda ALM, et al. The impact of mechanical ventilation strategies that minimize atelectrauma in an experimental model of acute lung injury. *J Pediatr (Rio J)* 2004; 80:189-196.
- 36- Meyer J, Cox PN, Mckerlie C, et al. Protective strategies of high-frequency oscillatory ventilation in a rabbit model. *Pediatr Res* 2006; 60:401-406.
- 37- Amato MB, Barbas CV, Medeiros DM, et al. Effect of protective ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:347-354.
- 38- Malhotra A. Low-Tidal-Volume ventilation in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2007;357:1113-1120.
- 39- Wells DA, Gillies D, Fitzgerald DA. Positioning for acute respiratory distress in hospitalized infants and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD003645.
- 40- Curley MA, Hibberd PL, Fineman LD et al. Effect of prone positioning on clinical outcomes in children with acute lung injury: a randomized controlled trial *JAMA* 2005;294:229-237.
  
- 41- Centre for Reviews and Dissemination. Prone positioning of patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review. *Am J Crit Care* 1999;8:397-405. Revision: volume 3, 2008. <http://ovidsp.tx.ovid.com/ovidweb.cgi>. Acesso 28 Out 2008.
- 42- Fineman LD, LaBrecque MA, Shih MC, Curley MAQ. Prone positioning can be safely performed in critically ill infants and children. *Pediatric Crit Care Med* 2006;7:413-422.
- 43- Wilson DF, Chess PR, Notter RH. Surfactant for pediatric acute lung injury. *Pediatric Clin N Am* 2008;55:545-575.
- 44- Adhikari N, Burns KE, Meade MO. Pharmacologic therapies for adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 CD004477.
- 45- Duffet M, Choong K, Ng Vivian et al. Surfactant for acute respiratory failure in children : a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* 2007;11R66.
- 46- Wilson DF, Thomas NJ, Markovitz BP et al. Effect of exogenous surfactant (calfactant) in pediatric acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:470-476.
- 47- Dobyns EL, Cornfield DN, Anas NG et al. Multicenter randomized controlled trial of the effects of inhaled nitric oxide therapy on gas exchange in children with acute hypoxemic respiratory failure. *J Pediatr* 1999;134:406-412.
- 48- Fioretto JR, de Moraes MA, Bonatto RC et al. Acute and sustained effects of early administration of inhaled nitric oxide to children with acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med*, 2004;5:469-474.
- 49- Sokol J, Jacobs SE, Bohn D. Inhaled nitric oxide for acute hypoxic respiratory failure in children and adults: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2003;97:989-998.
- 50- Sokol J, Jacobs SE, Bohn D. Inhaled nitric oxide for acute hypoxic respiratory failure in children and adults: a meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD002787.
- 51- Adhikari NK, Burns KEA, Friedrich JO, et al. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334:779-; published online 23 Mar 2007;doi:10.1136/bmj.39139.716794.55.
- 52- Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR et al. Comparison of two fluid management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006; 354:2564-75.
- 53- Camamo JM, McCoy RH, Erstad BL. Retrospective evaluation of inhaled prostaglandins in patients with acute respiratory distress syndrome. *Pharmacotherapy*. 2005; 25:184-90.
- 54- Van Heerden PV, Barden A, Michalopoulos N et al. Dose-response to inhaled aerosolized prostacyclin for hypoxemia due to ARDS. *Chest*. 2000;117:819-27.



- 55- Vincent JL, Brase R, Santman F et al. A multi-centre, double-blind, placebo controlled study of liposomal prostaglandin E1 (TLC C-53) in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2001; 27:1578-83.
- 56- Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP et al. Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome. *Chest.* 1987;92:1032-6.
- 57- Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2006;354:1671-84.
- 58- Peter JV, John P, Graham PL, et al. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis. *BMJ on line.* Doi:10.1136/bmj.39537.939039.BE.
- 59- Agarwal R, Nath A, Aggarwal AN, et al. Do glucocorticoids decrease mortality in acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis. *Respiratory* 2007;12:585-590.
- 60- Domenighetti G, Suter PM, Schaller MD et al. Treatment with N-acetylcysteine during acute respiratory distress syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *J Crit Care.* 1997; 12:177-82.
- 61- Bernard GR, Wheeler AP, Arons MM et al. A trial of antioxidants N-acetylcysteine and procysteine in ARDS. *Chest.* 1997;112:164-72.
- 62- Brower RG, Morris A, MacIntyre N, 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;31:2592-7.
- 63- Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros, et al. Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome: a prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1835-46.
- 64- Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, et al. Mechanical Ventilation as a Mediator of Multisystem Organ Failure in Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 2000; 428:43-44.
- 65- Rimensberger PC, Beghetti M, Hanquinet S et al. First intention high-frequency oscillation with early lung volume optimization improves pulmonary outcome in very low birth weight infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2000;105:1202-1208.
- 66- Gaudencio AMAS, Troster EJ, Carvalho CRRR et al. 20th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine, Brussels. March 21-24, 2000.
- 67- Lim SC, Adams AB, Simonson DA et al. Intercomparison of recruitment manouvers in three models of acute lung injury. *Crit Care Med* 2004;32:2371-7.