

Ventilação Mecânica na Lesão Pulmonar Aguda / Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

Mechanical Ventilation in the Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome

Marcelo B. P. Amato¹, Carlos R. R. Carvalho², Sílvia Vieira³, Alexandre Isola⁴, Vivian Rotman⁵, Marcelo Moock⁶, Anderson José⁷, Suelene Aires Franca⁸

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Em 2000, foi publicado o II Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica. Desde então, o conhecimento na área da ventilação mecânica avançou rapidamente, com a publicação de inúmeros estudos clínicos que acrescentaram informações importantes para o manuseio de pacientes críticos em ventilação artificial. Além disso, a expansão do conceito de Medicina Baseada em Evidências determinou a hierarquização das recomendações clínicas, segundo o rigor metodológico dos estudos que as embasaram. Essa abordagem explícita vem ampliando a compreensão e a aplicação das recomendações clínicas. Por esses motivos, a AMIB – Associação de Medicina Intensiva Brasileira – e a SBPT – Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – julgaram conveniente a atualização das recomendações descritas no Consenso anterior. Dentre os tópicos selecionados a Ventilação Mecânica na Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) foi um dos temas propostos. O objetivo foi descrever os pontos mais importantes relacionados à ventilação mecânica na Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo e discutir o papel das estratégias protetoras aplicada a esses pacientes.

MÉTODO: Objetivou-se chegar a um documento suficientemente sintético, que refletisse a melhor evidência disponível na literatura. A revisão bibliográfica baseou-se na busca de estudos através de palavras-chave e em sua gradação conforme níveis de evidência. As palavras-chave utilizadas para a busca foram: *mechanical ventilation* e *acute respiratory distress syndrome*.

RESULTADOS: São apresentadas recomendações quanto à utilização das estratégias protetoras (uso de baixos volumes-correntes e limitação da pressão de platô inspiratório), assim como, o estado atual da aplicação da PEEP e o papel das manobras de recrutamento.

CONCLUSÕES: A ventilação mecânica na SDRA apresentou muitas mudanças nesses últimos anos e o uso de estratégias ventilatórias que preservem a micro-arquitetura pulmonar é a forma mais indicada no momento.

Unitermos: Estratégias Protetoras, PEEP, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo, Ventilação Mecânica

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The II Brazilian Consensus Conference on Mechanical Ventilation was published in 2000. Knowledge on the field of mechanical ventilation evolved rapidly since then, with the publication of numerous clinical studies with potential impact on the ventilatory management of critically ill patients. Moreover, the evolving concept of evidence-based medicine determined the grading of clinical recommendations according to the methodological value of the studies on which they are based. This explicit approach has broadened the understanding and adoption of clinical recommendations. For these reasons, AMIB – Associação de Medicina Intensiva Brasileira

1. UTI-Respiratória do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (SP)
2. UTI-Respiratória do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (SP)
3. Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (RS)
4. Serviço de Terapia Intensiva do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (SP)
5. Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Copa D'Or (RJ)
6. UTI do Hospital Estadual Prof. Liberato Di Dio do Grajaú (SP)
7. UTI da Santa Casa de São Paulo, Professor do Curso de Fisioterapia da UNINOVE (SP)
8. UTI do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (GO)

©Associação de Medicina Intensiva Brasileira, 2007

and SBPT – Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – decided to update the recommendations of the II Brazilian Consensus. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) has been one of the updated topics. This objective was described the most important topics related to mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome.

METHODS: Systematic review of the published literature and gradation of the studies in levels of evidence, using the key words *mechanical ventilation* and *acute respiratory distress syndrome*.

RESULTS: Recommendations on the use of lung protective strategies during mechanical ventilation based on reduced tidal volumes and limitation of plateau pressure. The state of the art of recruitment maneuvers and PEEP titration is also discussed.

CONCLUSIONS: The mechanical ventilation of patients with ADRS changed in the last few years. We presented the role of lung protective strategies that could be applied to these patients.

Key Words: Acute Respiratory Discomfort Syndrome, Lung Protective Strategies, Mechanical Ventilation, PEEP.

INTRODUÇÃO

Em 2000, foi publicado o II Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica. Desde então, o conhecimento na área da ventilação mecânica avançou rapidamente, com a publicação de numerosos estudos clínicos que acrescentaram informações importantes para o mauséio de pacientes críticos em ventilação artificial. Além disso, a expansão do conceito de Medicina Baseada em Evidências determinou a hierarquização das recomendações clínicas, segundo o rigor metodológico dos estudos que as embasaram. Essa abordagem explícita vem ampliando a compreensão e a aplicação das recomendações clínicas. Por esses motivos, a AMIB – Associação de Medicina Intensiva Brasileira – e a SBPT – Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – julgaram conveniente a atualização das recomendações descritas no Consenso anterior. Dentre os tópicos selecionados a ventilação mecânica na síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) foi um dos temas propostos.

DEFINIÇÃO

A síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) ou síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA)

é definida, de acordo com a Conferência de Consenso Européia-Americana¹, como uma síndrome de insuficiência respiratória de instalação aguda, caracterizada por infiltrado pulmonar bilateral à radiografia de tórax, compatível com edema pulmonar; hipoxemia grave, definida como relação $PaO_2/FIO_2 \leq 200$; pressão de oclusão da artéria pulmonar ≤ 18 mmHg ou ausência de sinais clínicos ou ecocardiográficos de hipertensão atrial esquerda; presença de um fator de risco para lesão pulmonar. Durante essa mesma Conferência de Consenso, foi criado o termo lesão pulmonar aguda (LPA), cuja definição é idêntica à da SDRA, exceto pelo grau menos acentuado de hipoxemia presente na LPA ($PaO_2/FIO_2 \leq 300$), com a finalidade de se identificar os pacientes mais precocemente durante a evolução de seu quadro clínico. Assim, todo paciente com SARA/SDRA apresenta LPA, porém nem todo paciente com LPA evolui para SARA/SDRA.

É sugestão desse Consenso o uso dos termos SARA ou SDRA de forma indistinta, uma vez que essa tem sido a realidade no cotidiano das nossas especialidades.

Quadro 1 – Graus de Recomendação

Graus de Recomendação	Tratamento/Prevenção
A	Revisão sistemática (com homogeneidade) de ensaios clínicos controlados e aleatórios Ensaio clínico controlado e aleatório com intervalo de confiança estreito; Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”.
B	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos de coorte; Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico aleatório de menor qualidade); Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>)/estudo ecológico; Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos caso-controle; Estudo caso-controle.
C	Relato de casos (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade).
D	Opinião de especialista sem avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais).

EPIDEMIOLOGIA

A LPA/SDRA é freqüente; sua incidência foi estimada em 79 casos por 100 mil habitantes ao ano, com variações sazonais nítidas, sendo mais freqüente

no inverno. Também se observou que a incidência é crescente com a idade, sendo que chega a 306 casos por 100 mil habitantes/ano, na faixa dos 75 aos 84 anos². A mortalidade da SDRA é alta, estimada entre 34% e 60%³. Os pacientes que sobrevivem têm permanência prolongada na unidade de terapia intensiva (UTI) e apresentam significativas limitações funcionais, afetando principalmente a atividade muscular, reduzindo a qualidade de vida e persistem por, pelo menos, um ano após a alta hospitalar⁴.

FISIOPATOLOGIA

A SDRA é caracterizada por inflamação difusa da membrana alvéolo-capilar, em resposta a vários fatores de risco pulmonares ou extrapulmonares. Esses fatores de risco causam lesão pulmonar através de mecanismos diretos (p. ex.: aspiração de conteúdo gástrico, pneumonia, lesão inalatória, contusão pulmonar) ou indiretos (p. ex.: sepse, traumatismo, pancreatite, politransusão). Ocorre lesão na membrana alvéolo-capilar, independente da causa desencadeante da lesão pulmonar, com extravasamento de fluido rico em proteínas para o espaço alveolar. A lesão epitelial alveolar envolve a membrana basal e os pneumócitos tipos I e II, levando à redução da quantidade e à alteração da funcionalidade do surfactante, com o conseqüente aumento da tensão superficial alveolar, ocorrência de atelectasias e redução da complacência pulmonar. Lesão no endotélio capilar é associada com inúmeros eventos inflamatórios, como recrutamento, seqüestro e ativação de neutrófilos; formação de radicais de oxigênio; ativação do sistema de coagulação, levando à trombose microvascular; e recrutamento de células mesenquimais, com a produção de procolágeno. No espaço alveolar, o balanço entre mediadores pró-inflamatórios (TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8) e anti-inflamatórios (IL-10, antagonistas do receptor de IL-1 e do receptor do TNF solúvel) favorece a manutenção da inflamação. A lesão pulmonar inicial é seguida por reparação, remodelamento e alveolite fibrosante^{5,6}.

OBJETIVOS DA VENTILAÇÃO MECÂNICA

Promover adequada troca gasosa, ao mesmo tempo em que se evitam a lesão pulmonar associada à ventilação mecânica e o comprometimento hemodinâmico decorrente do aumento das pressões intratorácicas.

MODO VENTILATÓRIO

Recomendação: Não existem dados suficientes para determinar se a ventilação com volume-controlado ou com pressão-controlada diferem em seus efeitos sobre a morbidade ou mortalidade de pacientes com SDRA. Quando da utilização do volume controlado, deve-se preferir a utilização de onda de fluxo decrescente, pois ela propicia melhor distribuição do ar inspirado, gerando menor pressão na via aérea. O Consenso recomenda, sempre que possível, a utilização de modos ventilatórios limitados em pressão. Na fase inicial, a ventilação com pressão controlada, em paciente adequadamente sedado, promove conforto e trabalho respiratório mínimo. Deve-se estar atento para o controle do volume-corrente quando da utilização dessa modalidade, uma vez que ele não é garantido e, à medida que a mecânica respiratória se altera com o tratamento, o volume-corrente sofre alterações na mesma proporção⁷.

Grau de Recomendação: D

Comentário: Apesar da ventilação com volume controlado ser considerada a modalidade convencional de VM na SDRA, a utilização da ventilação com pressão controlada, tem sido usada o suficiente para ser também considerada “convencional”. Entusiasticamente utilizada no passado, a inversão da relação I:E não é mais recomendada atualmente. Quando comparada à ventilação em pressão controlada convencional (com relações I:E \leq 1:1) associada a altos valores de PEEP externo, a inversão da relação I:E não se mostrou vantajosa. Para um mesmo platô de pressão e PEEP total, a inversão da relação I:E normalmente resulta em maior pressão média das vias aéreas (com maior prejuízo hemodinâmico), sem benefício claro em termos de oxigenação ou proteção pulmonar⁷. Além disto, a utilização de PEEP intrínseca, normalmente presente durante a inversão da relação I:E, continua cercada de incertezas em termos de estabilidade alveolar⁷. Ensaio clínico sugerindo vantagem do uso da pressão controlada são poucos e controversos. Ensaio clínico aleatório com 27 pacientes com insuficiência respiratória aguda hipoxêmica grave ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 150$) sugeriu que pacientes ventilados com pressão controlada tiveram menor tempo de VM comparado com pacientes de mesma gravidade ventilados com volume controlado⁸. Outro ensaio clínico aleatório multicêntrico de 79 pacientes com SDRA, definida de acordo com a Conferência de Consenso Européia-Americana, mostrou que a

mortalidade hospitalar (78% *versus* 51%), o número de órgãos em insuficiência (além do pulmão) (mediana de 4 *versus* 2) e a incidência de insuficiência renal (64% *versus* 32%) foram maiores em pacientes ventilados com volume controlado em comparação com aqueles ventilados com pressão controlada, porém após análise multivariada o modo ventilatório não influenciou na mortalidade⁹. Do ponto de vista fisiológico, existem poucas razões para acreditar que a simples mudança de modo ventilatório – sem mudanças associadas de volume-corrente, frequência, platô de pressão alveolar e PEEP – possam ter impacto no prognóstico dos pacientes⁷. Na verdade, os autores deste Consenso recomendam o uso da pressão controlada apenas em virtude da lógica de seu funcionamento, que é muito mais afinada com os conceitos de proteção pulmonar: prioriza-se o controle das pressões inspiratórias, em detrimento da manutenção do volume-minuto.

VOLUMES-CORRENTES E PRESSÕES NAS VIAS AÉREAS

Recomendação: Altos volumes-correntes, associados a altas pressões de platô (representando a pressão alveolar), devem ser evitados em pacientes com SDRA. Volume-corrente baixo (≤ 6 mL/kg de peso corporal predito) e manutenção da pressão de platô ≤ 30 cmH₂O são recomendados.

Grau de Recomendação: A

Comentário: Nos últimos anos, foram realizados vários ensaios clínicos aleatórios multicêntricos, avaliando os efeitos da limitação da pressão inspiratória, através da redução do volume-corrente e da manutenção da pressão de platô ≤ 30 cmH₂O, visando à proteção contra a lesão pulmonar associada à hiperdistensão alveolar¹⁰⁻¹⁵. Três desses estudos^{10,14,16} mostraram redução da mortalidade em pacientes ventilados com volume-corrente de 6 mL/kg (comparado a 12 mL/kg) enquanto se mantinha a pressão de platô ≤ 30 cmH₂O. Em metanálise incluindo cinco desses estudos, envolvendo 1.202 pacientes, concluiu-se que a mortalidade no 28º dia foi significativamente reduzida pela “ventilação protetora pulmonar” (risco relativo de 0,74; IC95% de 0,61 a 0,88), enquanto que o efeito sobre a mortalidade de longo prazo foi incerto (risco relativo de 0,84; IC95% de 0,68 a 1,05), apesar da possibilidade de um benefício clinicamente relevante não pode ser excluída. A comparação entre a utilização de baixo volume-corrente ou convencional não foi

significativamente diferente se uma pressão de platô ≤ 31 cmH₂O era usada no grupo controle (risco relativo de 1,13; IC95% de 0,88 a 1,45), o que pode indicar que, se a pressão de platô for ≤ 31 cmH₂O, maiores reduções no volume-corrente podem não oferecer benefício adicional ao resultado do tratamento¹⁷.

HIPERCAPNIA PERMISSIVA

Recomendação: Hiper-capnia (permitir que o PaCO₂ se eleve acima do normal, denominada “hipercapnia permissiva”) pode ser tolerada em pacientes com LPA, se necessário para diminuir a pressão de platô e o volume corrente.

Grau de Recomendação: A

Comentário: Pacientes tratados em estudos que objetivam limitar o volume-corrente e a pressão nas vias aéreas têm apresentado melhores taxas de sobrevivência, apesar de a hiper-capnia não ser um objetivo primário e sim uma consequência da estratégia utilizada^{10,14}. Em estudo aleatório de 48 pacientes, dos quais 25 desenvolveram hiper-capnia em consequência da limitação de volume-corrente e pressões de vias aéreas, não se observaram alterações hemodinâmicas significativas até o sétimo dia de VM, sugerindo que a hiper-capnia é bem tolerada¹⁸. Não se tem estabelecido limite superior para a PaCO₂, existindo algumas recomendações não-validadas de se manter o pH > 7,20-7,25. Infusão de bicarbonato de sódio pode ser considerada em pacientes selecionados, para facilitar a aplicação da hiper-capnia permissiva, apesar de faltarem estudos sobre o assunto. Quando utilizado, deve ser administrado em infusão lenta. O uso da hiper-capnia é limitado em pacientes com acidose metabólica preexistente e é contra-indicado naqueles com hipertensão intracraniana. Da mesma forma, são contra-indicações para a hiper-capnia: insuficiência coronariana e disritmias agudas.

PRESSÃO POSITIVA AO FINAL DA EXPIRAÇÃO

Recomendação: Pressão positiva ao final da expiração (PEEP) deve ser sempre utilizada em pacientes com LPA/SDRA, para diminuir o potencial de lesão pulmonar associada ao uso de concentrações tóxicas de oxigênio inspirado e para evitar o colapso pulmonar ao final da expiração. Ainda é contraditório na literatura que valores de PEEP devem ser utilizados nesses pacientes (PEEP “elevada” *versus* PEEP “baixa”). No anexo 1, encontra-se a recomendação deste

Consenso.

Grau de Recomendação: A

Comentário: Elevar a pressão expiratória final na LPA/SDRA mantém as unidades alveolares abertas para participarem das trocas gasosas, resultando no aumento da PaO_2 e na proteção contra a lesão pulmonar associada à abertura e fechamento cíclicos de unidades alveolares recrutáveis. Um ensaio clínico com 53 pacientes, 29 dos quais ventilados com volume-corrente de 6 mL/kg e PEEP selecionada individualmente para cada paciente (2 cmH_2O acima do ponto de inflexão inferior – Pflex – da curva pressão-volume do sistema respiratório, com média de PEEP = 16 cmH_2O), observou-se uma taxa de mortalidade aos 28 dias quase duas vezes menor nesse grupo em comparação com os 24 pacientes ventilados com volume-corrente de 12 mL/kg e PEEP ajustada para se manter a $\text{FIO}_2 < 60\%$ (média de PEEP = 8 cmH_2O)¹⁰. Em estudo semelhante com 37 pacientes, a mesma estratégia protetora, com PEEP baseada na curva pressão-volume (média = 14,8 cmH_2O), resultou em grande redução de citocinas no lavado broncoalveolar e no plasma¹⁹. Um ensaio clínico espanhol prospectivo e aleatório utilizando o mesmo delineamento (50 pacientes com ventilação convencional *versus* 53 pacientes com estratégia protetora –PEEP pelo Pflex), demonstrou redução significativa na mortalidade hospitalar (25% de 45% [55,5%] *versus* 17% de 50% [34%], $p = .041$)¹⁵. Entretanto, em outro ensaio clínico multicêntrico com 549 pacientes ventilados com baixo volume-corrente (6 mL/kg) e pressão de platô limitada (≤ 30 cmH_2O), aleatorizados para receber PEEP “elevada” (média de 13 cmH_2O) *versus* “baixa” (média de 8 cmH_2O), selecionadas através de tabelas com combinações de FIO_2 -PEEP predeterminadas, não se observou diferença na mortalidade e no tempo de VM entre os dois grupos²⁰. Apesar de sugerir que o valor de PEEP seja indiferente, esse estudo apresentou alguns problemas no método, que foram discutidos e reconhecidos pelos próprios autores: os pacientes aleatorizados para o grupo de PEEP elevada eram significativamente mais velhos e tinham menores relações $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ que pacientes do grupo PEEP baixa, além de serem pacientes mais graves à entrada, como refletido pelos mais elevados escores de gravidade (APACHE II). Houve também mudança do protocolo ao longo do estudo, através da modificação das tabelas de FIO_2 -PEEP, durante o estudo. Porém, sua maior limitação pode ter sido titular a PEEP visando apenas à manutenção da oxigenação, e não

com vistas à prevenção da lesão pulmonar associada à ventilação mecânica²¹. Assim, o papel da PEEP em melhorar a mortalidade de pacientes com LPA/SDRA ainda é uma questão aberta e alvo de intenso debate. Pelo menos dois estudos multicêntricos desenhados para responder estas questões estão em curso.

MANOBRAS DE RECRUTAMENTO ALVEOLAR

Recomendação: A evidência para a aplicação de manobras de recrutamento a pacientes com LPA/SDRA é ainda exígua: breves períodos de elevado CPAP parecem ineficazes em produzir melhora sustentada na oxigenação. Por outro lado, breves períodos de CPAP (≈ 40 cmH_2O) ou pressões inspiratórias elevadas (até 50-60 cmH_2O) seguidas de elevação da PEEP, ou uso de posição prona, podem ser eficazes em sustentar a oxigenação arterial. Não há evidências disponíveis de que este benefício nas trocas gasosas se traduza num benefício em termos de desfecho clínico. No anexo 1, encontra-se a recomendação deste Consenso.

Grau de Recomendação: B

Comentário: Quase toda a evidência clínica sobre a eficácia das manobras de recrutamento vem de estudos fisiológicos, a maioria dos quais reportando somente melhora momentânea (de 20 min a 6 horas) na oxigenação e mecânica pulmonar, com exceção de um estudo mais recente²². A realização de manobras de recrutamento em pacientes ventilados com baixos volumes-correntes e elevado nível de PEEP permanece um tema em debate. Em ensaio clínico aleatório do tipo *crossover*, 72 pacientes com LPA/SDRA ventilados com baixo volume-corrente e PEEP elevada (média de 14 cmH_2O) foram submetidos à manobra de recrutamento (CPAP de 35 a 40 cmH_2O por 30 segundos), com respostas variáveis, sugerindo que a melhora na troca gasosa em respondedores parece ser de curta duração²³. Em um ensaio clínico aleatório de 30 pacientes com LPA/SDRA ventilados com baixo VT e PEEP elevada (≈ 15 cmH_2O), a realização de uma manobra de recrutamento (insuflação sustentada de 50 cmH_2O mantida por 30 segundos) resultou em melhora da oxigenação ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$) e do *shunt* (Qs'/Qt') aos três minutos após a manobra, porém com retorno aos valores basais após 30 minutos²⁴. Por outro lado, em outros dois estudos em que se utilizaram recursos para aumentar a estabilidade alveolar após a manobra de recrutamento (uso de posição prona ou elevação da PEEP de acordo com titulação em manobra decremental (Anexo 1), os efeitos da manobra de re-

crutamento puderam ser mantidos^{22,25}. As evidências indicam que a manobra de recrutamento *per se*, mesmo que tenha sucesso em abrir o pulmão, não mantém seu efeito se não for seguida de manobras para melhorar a estabilidade alveolar, como por exemplo o uso de uma PEEP mais elevada, suficiente para estabilizar as regiões pulmonares recém-recrutadas^{21,22,26}.

FRAÇÃO INSPIRADA DE OXIGÊNIO (FIO₂)

Recomendação: Os objetivos da oxigenoterapia incluem manter a PaO₂ ≥ 60 mmHg e/ou a SaO₂ ≥ 90%. Na obtenção desses objetivos, a FIO₂ deve ser mantida abaixo de 60%, sempre que possível.

Grau de Recomendação: D

Comentário: Apesar de não estar bem definido o limite superior de FIO₂ aceitável, valores elevados acarretam o risco de atelectasia de absorção e de toxicidade por oxigênio.

VENTILAÇÃO DE ALTA FREQUÊNCIA

Recomendação: Não há, no momento, justificativa para o uso rotineiro de ventilação de alta frequência (oscilatória) em pacientes adultos com LPA/SDRA.

Grau de Recomendação: A

Comentário: A aplicação da ventilação de alta frequência pode permitir a mesma troca gasosa (oxigenação), promovendo menos lesão à microestrutura pulmonar. Essa proteção seria obtida graças às menores pressões observadas nas vias aéreas secundárias aos baixos volumes-correntes utilizados. A recomendação de sua não utilização de rotina no tratamento de pacientes adultos com LPA/SDRA é baseada em um ensaio clínico em que 148 pacientes foram aleatorizados para receber ventilação mecânica convencional ou ventilação oscilatória de alta frequência (HFOV)²⁷. Apesar da melhora inicial na oxigenação no grupo da HFOV, essa diferença não se manteve após 24 horas, assim como não houve diferença estatisticamente significativa da mortalidade aos 30 dias e nem aos seis meses. Uma análise crítica desse ensaio clínico realçou uma tendência à menor mortalidade aos 30 dias nos pacientes tratados com HFOV (risco relativo de 0,72; IC95% de 0,50 a 1,03), sem diferença em relação à duração da ventilação mecânica²⁸. Um ensaio controlado e aleatório, com 61 pacientes, não demonstrou diferença significativa de mortalidade comparando ventilação convencional com HFOV (38% e 32%, respectiva-

mente). Porém, uma análise posterior sugeriu que os pacientes mais hipoxêmicos apresentaram uma tendência a se beneficiar com a HFOV²⁹.

POSIÇÃO PRONA

Recomendação: Posição prona deve ser considerada em pacientes necessitando de elevados valores de PEEP e FIO₂ para manter adequada SaO₂ (p. ex.: necessidade de PEEP > 10 cmH₂O a uma FIO₂ ≥ 60% para manter SaO₂ ≥ 90%) ou pacientes com LPA/SDRA grave (complacência estática do sistema respiratório < 40 mL/cmH₂O), a menos que o paciente seja de alto risco para conseqüências adversas da mudança postural ou esteja melhorando rapidamente.

Grau de Recomendação: A

Comentário: A maioria dos pacientes com LPA/SDRA responde à posição prona com melhora da oxigenação, que pode persistir após o retorno à posição supina³⁰. Um ensaio clínico multicêntrico com 304 pacientes, dos quais 152 foram aleatorizados para utilizarem posição prona por, no mínimo, seis horas por dia, durante 10 dias, confirmou uma melhora da oxigenação nesse grupo, porém a mesma mortalidade (aos 10 dias, no momento da saída da UTI e aos seis meses), comparado ao grupo convencional³¹. Nesse mesmo estudo, uma análise *post hoc* sugeriu melhor resposta, com reduzida mortalidade aos 10 dias e na alta da UTI, no subgrupo de pacientes com hipoxemia mais grave³¹. Três potenciais limitações desse estudo podem ter contribuído para a ausência de impacto na mortalidade: a duração da posição prona pode ter sido insuficiente; a estratégia de ventilação mecânica não foi padronizada entre os centros participantes e houve 27% de não-complacência com o protocolo de posição prona³². Em um estudo multicêntrico europeu prospectivo e aleatório em que foram estudados 136 pacientes sendo 60 mantidos na posição supina e 76 colocados na posição prona por 10 dias (17h/dia), não se observou diferença de mortalidade entre os grupos. No entanto, os autores sugerem que uma redução possa ser obtida quando a posição for aplicada precocemente e nos pacientes mais graves³³.

VENTILAÇÃO PARCIAL LÍQUIDA

Recomendação: Não há, no momento, justificativa para o uso rotineiro de ventilação parcial líquida em pacientes adultos com LPA/SDRA.

Grau de Recomendação: B

Comentário: Durante a ventilação parcial líquida os pulmões são preenchidos até a capacidade residual funcional com perfluorocarbono, um líquido que é duas vezes mais denso que a água e que permite a livre difusão de oxigênio e gás carbônico. Em ensaio clínico aleatório com 16 pacientes vítimas de traumatismo, nem a oxigenação nem a mortalidade hospitalar foi diferente entre pacientes recebendo ventilação parcial líquida (VPL) e aqueles recebendo ventilação mecânica convencional, porém a resposta inflamatória foi menor entre os pacientes recebendo VPL³⁴. Em outro estudo, com 90 pacientes, aqueles aleatorizados para receber VPL, apresentaram menor progressão da lesão pulmonar (definida como progressão de LPA para SDRA); entretanto, a mortalidade e o número de dias livres da ventilação mecânica não foram diferentes daqueles pacientes que receberam ventilação mecânica convencional³⁵. Em análise crítica deste estudo, realçou-se, além de problemas com a descrição dos resultados, o risco relativo de mortalidade aos 28 dias no grupo VPL semelhante ao grupo controle (risco relativo de 1,15; [IC95% de 0,64 a 2,10])³⁶.

SURFACTANTE

Recomendação: Não há, no momento, justificativa para o uso rotineiro de surfactante em pacientes adultos com LPA/SDRA.

Grau de Recomendação: A

Comentário: Surfactante, um complexo lipoprotéico produzido pelos pneumócitos tipo II, diminui a tensão superficial dos alvéolos e, assim, aumenta a complacência pulmonar. A recomendação de sua não-utilização é baseada em metanálise de nove ensaios clínicos aleatórios avaliando os efeitos do surfactante em pacientes adultos com LPA/SDRA, perfazendo um total de 1.441 pacientes, mostrando que não houve diferença na mortalidade dos pacientes entre os grupos intervenção e controle (risco relativo de 0,93; [intervalo de confiança de 95% de 0,77 a 1,12]). Existe piora inicial imediata, seguida de melhora transitória das trocas gasosas, que costuma durar apenas de 12 a 24 horas. Não houve benefícios de mortalidade ou nos dias livres de ventilação mecânica³⁷. Entretanto, é possível que novas preparações de surfactante venham a mudar esse cenário em breve, como recentemente demonstrado em estudo de pacientes pediátricos e adolescentes³⁸.

ÓXIDO NÍTRICO INALATÓRIO

Recomendação: O óxido nítrico (NO) inalatório pode ser útil como um tratamento de resgate em casos de hipoxemia grave não responsiva às medidas convencionais.

Grau de Recomendação: A

Comentário: Essa recomendação é baseada em cinco estudos prospectivos e aleatórios³⁹⁻⁴³ e em metanálise⁴⁴ desses trabalhos, que demonstraram que o uso de óxido nítrico (NO) inalatório para pacientes adultos com LPA/SDRA ocasionou melhora transitória (primeiras 72h) da hipoxemia, porém sem qualquer benefício na redução da mortalidade ou nos dias livres de ventilação mecânica. A melhora da oxigenação é, provavelmente, devida à melhora da relação ventilação/perfusão secundária à correção da hipertensão arterial pulmonar observada na LPA/SDRA. Não foram observados efeitos colaterais clinicamente significativos, exceção de relatos isolados de metahemoglobinemia quando utilizadas concentrações mais elevadas (≥ 40 ppm). Não há definição quanto à dose ideal a ser aplicada.

OXIGENAÇÃO POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA E REMOÇÃO EXTRACORPÓREA DE CO₂

Recomendação: Não há, no momento, justificativa para o uso rotineiro de oxigenação por membrana extracorpórea ou de remoção extracorpórea de CO₂ em pacientes adultos com LPA/SDRA.

Grau de Recomendação: B

Comentário: No início dos anos 1970, pacientes com hipoxemia refratária eram freqüentemente tratados com oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), na tentativa de manter a oferta de oxigênio sistêmico e permitir a redução das pressões nas vias aéreas e da fração inspirada de oxigênio. No único ensaio clínico aleatório de ECMO⁴⁵, 90 pacientes com hipoxemia grave receberam ventilação mecânica isolada ou associada com ECMO, sendo a mortalidade em ambos os grupos, superior a 90%. A relevância desse estudo é, atualmente, limitada, visto que o foco principal da ventilação mecânica no início dos anos 1970 era a redução da FIO₂, em detrimento da redução das pressões nas vias aéreas e do volume-corrente³². Outra técnica de suporte extracorpóreo objetivando “proteção pulmonar”, a ventilação com pressão positiva em baixa freqüência associada à remoção extracorpórea de CO₂ (LFPPV-EC-CO₂R), foi comparada à ventilação mecânica convencional em ensaio clínico⁴⁶, sem diferença na mortalidade dos pacientes entre os dois grupos.

Anexo 1

TITULAÇÃO DA PEEP PELA CURVA PEEP *VERSUS* COMPLACÊNCIA (PEEP DECRESCENTE), APÓS MANOBRA DE RECRUTAMENTO ALVEOLAR

Antes de iniciar a descrição da proposta da manobra de recrutamento alveolar, deve-se lembrar que se trata da opinião de especialistas (grau de recomendação D), ou seja, não existe hoje na literatura qualquer estudo que demonstre que a utilização de PEEP mais elevada após manobras de recrutamento alveolar tenha influência isolada no aumento da sobrevida nessa síndrome. Porém, essa técnica vem sendo utilizada em nosso meio, muitas vezes de forma não padronizada. Assim, os autores dessas diretrizes apresentam uma proposta baseada em dados da literatura e na experiência particular de pesquisadores brasileiros^{47,48}.

Por outro lado, deve-se estar ciente de que existe uma série de evidências experimentais e clínicas, porém de desfecho fisiológico, e o estudo realizado em dois centros de nosso país¹⁰, que dão suporte a essa proposta e ao desenvolvimento de ensaios clínicos prospectivos e aleatórios (em curso no momento) para verificar essa hipótese.

A proposta de uma manobra de recrutamento que possa ser aplicada indistintamente a qualquer paciente com LPA/SDRA, obviamente pode levar a resultados não ideais. Em pacientes com pulmões mais heterogêneos, muito obesos, ou com altas pressões abdominais, por exemplo, pressões de 40 cmH₂O podem ser insuficientes para se obter um recrutamento máximo ou quase-máximo⁴⁹. Talvez em situações especiais, dependendo da experiência da equipe assistente e da condição do paciente, pressões de platô mais elevadas (45, 50, 55 ou mesmo 60 cmH₂O) possam ser necessárias. Em relação a pressões de até 40 cmH₂O, existem dados que demonstram a possibilidade de sua aplicação com segurança, guardadas as premissas que serão expostas a seguir:

Paciente Hemodinamicamente Estável

- Cuidados gerais: sedação e curarização, posição supina e aspiração de secreções, verificar a presença de vazamentos no circuito, considerar a complacência do circuito, quando o volume-corrente é medido na expiração;
- Monitorização mínima durante o procedimento: SaO₂, pressão arterial preferencialmente invasiva, frequência e ritmo cardíacos. Se possível, garantir

que a variação da pressão de pulso arterial durante o ciclo respiratório (Δ PP) não esteja acima de 13%⁵⁰. Este procedimento ajuda a garantir uma volemia mais efetiva, evitando comprometimentos hemodinâmicos maiores durante a manobra. Caso se constate um valor elevado de Δ PP, recomenda-se a rápida infusão de colóides antes da manobra. Notar que a avaliação da Δ PP está validada para pacientes ventilados com volumes-correntes \geq 8 mL/kg e sob PEEP baixa;

- Desabilitar a ventilação de *backup* ou de apnéia presente em quase todos os ventiladores mecânicos. Se não for possível desabilitar, reduzir o seu critério de ativação a um mínimo;
- Homogeneização do pulmão com a utilização de manobra de recrutamento alveolar (p. ex.: aplicação por um a dois minutos de ventilação com pressão controlada, relação I:E = 1:1, PEEP = 25 cmH₂O, pressão inspiratória total = 40-45 cmH₂O, ou seja, 15-20 cmH₂O acima da PEEP, FIO₂ = 1 e frequência de 10 /min);
- Logo a seguir, sem desconectar o paciente e sem alterar a PEEP, simplesmente mudar a ventilação para modo volume controlado, tomando a precaução de ajustar previamente um volume-corrente baixo;
- Ajustar volume-corrente para 5 mL/kg;
- Fluxo = 60 L/min, onda de fluxo quadrada;
- Ajustar pausa inspiratória entre 0,5 e 1s;
- Manter frequência respiratória = 12-14/min e FiO₂ = 1;
- Iniciar com PEEP = 25 cmH₂O, com decrementos de 2 cmH₂O, mantendo por aproximadamente 10 ciclos;
- Calcular o valor da complacência estática do sistema respiratório ($C_{STAT-SR} = V_T / [\text{pressão de platô} - \text{PEEP}]$) para cada valor de PEEP;
- Diminuir progressivamente a PEEP até um valor em que a complacência comece a diminuir de forma evidente;
- Identificar a PEEP em que a complacência alcançou o seu valor máximo;
- A PEEP considerada "ideal" será encontrada somando-se 2-3 cmH₂O ao valor da PEEP que determinou a complacência máxima;
- Realizar novamente o recrutamento e retornar ao valor de PEEP considerada ótima (observar exemplo a seguir);
- Aguardar de 20 a 30 min e coletar sangue arterial para avaliar os gases sanguíneos. Se a relação PaO₂/FIO₂ \geq 350, manter o paciente nesses ajustes do ventilador; se a relação PaO₂/FIO₂ $<$ 250, o paciente deve ser novamente recrutado e a PEEP ajustada num valor mais elevado (considerar a estabilidade hemodinâmica); se a relação estiver nesse intervalo, considerar

(de acordo com a condição clínica/gravidade) a realização de novo recrutamento com elevação da PEEP ou aguardar um período de 6 a 8h para observar se o paciente não conseguiu recrutar áreas de pulmão com o passar do tempo e manutenção das pressões das vias aéreas.

EXEMPLO DE TITULAÇÃO DA PEEP EM PACIENTE COM SDRA:

PEEP = 25 \Rightarrow $C_{\text{STAT-SR}} = 18,5 \text{ mL/cmH}_2\text{O}$ ($P_{\text{PLAT}} = 42,3$; $V_T = 320 \text{ mL}$)

PEEP = 23 \Rightarrow $C_{\text{STAT-SR}} = 19,8 \text{ mL/cmH}_2\text{O}$ ($P_{\text{PLAT}} = 39,2$; $V_T = 320 \text{ mL}$)

PEEP = 21 \Rightarrow $C_{\text{STAT-SR}} = 20,5 \text{ mL/cmH}_2\text{O}$ ($P_{\text{PLAT}} = 36,6$; $V_T = 320 \text{ mL}$)

PEEP = 19 \Rightarrow $C_{\text{STAT-SR}} = 21,2 \text{ mL/cmH}_2\text{O}$ ($P_{\text{PLAT}} = 34,1$; $V_T = 320 \text{ mL}$)

PEEP = 17 \Rightarrow $C_{\text{STAT-SR}} = 22,0 \text{ mL/cmH}_2\text{O}$ ($P_{\text{PLAT}} = 31,5$; $V_T = 320 \text{ mL}$)

PEEP = 15 \Rightarrow $C_{\text{STAT-SR}} = 21,8 \text{ mL/cmH}_2\text{O}$ ($P_{\text{PLAT}} = 29,7$; $V_T = 320 \text{ mL}$)

PEEP = 13 \Rightarrow $C_{\text{STAT-SR}} = 19,0 \text{ mL/cmH}_2\text{O}$ ($P_{\text{PLAT}} = 29,8$; $V_T = 320 \text{ mL}$)

PEEP = 11 \Rightarrow $C_{\text{STAT-SR}} = 17,1 \text{ mL/cmH}_2\text{O}$ ($P_{\text{PLAT}} = 29,7$; $V_T = 320 \text{ mL}$)

PEEP = 09 \Rightarrow $C_{\text{STAT-SR}} = 15,5 \text{ mL/cmH}_2\text{O}$ ($P_{\text{PLAT}} = 29,6$; $V_T = 320 \text{ mL}$)

Com estes dados, concluiu-se que a máxima complacência foi alcançada com PEEP de 17 cmH_2O , escolhendo-se uma PEEP ótima de 19-20 cmH_2O para este paciente.

O raciocínio por trás desta escolha é simples: a diminuição da complacência observada para valores de PEEP de 15 ou 13 cmH_2O foi considerada como um sinal claro de perda de unidades alveolares funcionantes. Por outro lado, a complacência também diminuída, associada a níveis de PEEP acima de 19 cmH_2O , foi considerada como um sinal claro de hiperdistensão alveolar, devendo ser evitada.

Em certas situações não tão raras, a complacência começa a subir nos primeiros passos de decremento de PEEP, alcançando um certo platô (valores praticamente iguais durante 2 ou mais passos da manobra). Nestes casos, deve-se escolher o primeiro valor do platô (PEEP mais alto dentro da faixa do platô) como o valor de máxima complacência. Mais uma vez, o raciocínio é claro: num pulmão normal, a complacência deveria subir a cada passo decremental de PEEP, até alcançar zero PEEP, devido ao progressivo alívio da

hiperdistensão. A manutenção da mesma complacência durante dois níveis consecutivos de PEEP é um sinal de que o colapso já teve início.

REFERÊNCIAS

- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL et al - The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994;149:(3 Pt 1):818-824.
- Rubinfeld GD, Caldwell E, Peabody E et al - Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med*, 2005;353:1685-1693.
- Rubinfeld GD - Epidemiology of acute lung injury. *Crit Care Med*, 2003;31:(Suppl4):S276-S284.
- Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM et al - One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 2003;348:683-693.
- Ware LB, Matthay MA - The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 2000;342:1334-1349.
- Ware LB - Pathophysiology of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*, 2006;27:337-349.
- Amato MBP, Marini JJ - Pressure-Controlled and Inverse-Ratio Ventilation, em: Tobin M - Principles and Practice of Mechanical Ventilation. 2nd Ed, Mc Graw-Hill; 2006;251-272.
- Rappaport SH, Shpiner R, Yoshihara G et al - Randomized, prospective trial of pressure-limited versus volume-controlled ventilation in severe respiratory failure. *Crit Care Med*, 1994;22:22-32.
- Esteban A, Alia I, Gordo F et al - Prospective randomized trial comparing pressure-controlled ventilation and volume-controlled ventilation in ARDS. For the Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Chest*, 2000;117:1690-1696.
- Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM et al - Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 1998;338:347-354.
- Stewart TE, Meade MO, Cook DJ et al - Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med*, 1998;338:355-361.
- Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E et al - Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998;158:1831-1838.
- Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE et al - Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med*, 1999;27:1492-1498.
- Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med*, 2000;342:1301-1308.
- Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez 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.
- Villar J - Low vs high positive end-expiratory pressure in the ventilatory management of acute lung injury. *Minerva Anestesiol*, 2006;72:357-362.
- Petrucci N, Iacovelli W - Ventilation with lower tidal volumes versus traditional tidal volumes in adults for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004;(2):CD003844.
- Carvalho CR, Barbas CS, Medeiros DM et al - Temporal hemodynamic effects of permissive hypercapnia associated with ideal PEEP in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997;156:1458-1466.
- Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C et al - Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*, 1999;282:54-61.
- 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;351:327-336.
- Gattinoni L, Caironi P, Carlesso E - How to ventilate patients with acute

- lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care*, 2005;11:69-76.
22. Borges JB, Okamoto VN, Matos GF et al - Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006;174:268-278.
 23. 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;31:2592-2597.
 24. Oczenski W, Hormann C, Keller C et al - Recruitment maneuvers after a positive end-expiratory pressure trial do not induce sustained effects in early adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*, 2004;101:620-625.
 25. Oczenski W, Hormann C, Keller C et al - Recruitment maneuvers during prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*, 2005;33:54-61.
 26. Okamoto VN, Borges JB, Amato MBP - Recruitment Maneuvers in the Acute Respiratory Distress Syndrome, em: Slutsky AS, Brochard L - Update in Intensive Care and Emergency Medicine. Berlin, Heidelberg, New York, Hong-Kong, London, Milan, Paris, Tokyo: Springer-Verlag; 2003;335-352.
 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 Respir Crit Care Med*, 2002;166:801-808.
 28. Wunsch H, Mapstone J - High-frequency ventilation versus conventional ventilation for treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004;(1):CD004085.
 29. 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 [ISRCTN24242669]. *Crit Care*, 2005;9:R430-R439.
 30. Ward NS - Effects of prone position ventilation in ARDS. An evidence-based review of the literature. *Crit Care Clin*, 2002;18:35-44.
 31. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A et al - Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med*, 2001;345:568-573.
 32. Kallet RH - Evidence-based management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Respir Care*, 2004;49:793-809.
 33. Mancebo J, Fernandez R, Blanch L et al - A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006;173:1233-1239.
 34. Croce MA, Fabian TC, Patton JH et al - Partial liquid ventilation decreases the inflammatory response in the alveolar environment of trauma patients. *J Trauma*, 1998;45:273-282.
 35. Hirschl RB, Croce M, Gore D et al - Prospective, randomized, controlled pilot study of partial liquid ventilation in adult acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002;165:781-787.
 36. Davies MW, Fraser JF - Partial liquid ventilation for preventing death and morbidity in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004;(4):CD003707.
 37. Adhikari N, Burns KE, Meade MO - Pharmacologic therapies for adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004;(4):CD004477.
 38. Willson 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.
 39. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW et al - Placebo and inhaled nitric oxide mortality the same in ARDS clinical trial. *Crit Care Med*, 1998;26:619.
 40. Michael JR, Barton RG, Saffle JR et al - Inhaled nitric oxide versus conventional therapy: effect on oxygenation in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998;157:(5 Pt 1):1372-1380.
 41. Troncy E, Collet JP, Shapiro S et al - Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: a pilot randomized controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998;157:(5 Pt 1):1483-1488.
 42. Lundin S, Mang H, Smithies M et al - Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. *The European Study Group of Inhaled Nitric Oxide. Intensive Care Med*, 1999;25:911-919.
 43. Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP et al - Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004;291:1603-1609.
 44. Sokol J, Jacobs SE, Bohn D - Inhaled nitric oxide for acute hypoxemic respiratory failure in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003;(1):CD002787.
 45. Zapol WM, Snider MT, Schneider RC - Extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory failure. *Anesthesiology*, 1977;46:272-285.
 46. Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL et al - Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994;149:(2 Pt 1):295-305.
 47. Dries DJ, Marini AJ - A rationale for lung recruitment in acute respiratory distress syndrome. *J Trauma* 2003;54:326-328.
 48. Borges JB, Carvalho CR, Amato MB - Lung recruitment in patients with ARDS. *N Engl J Med*, 2006;355:319-322.
 49. Hickling KG - Best compliance during a decremental, but not incremental, positive end-expiratory pressure trial is related to open-lung positive end-expiratory pressure: a mathematical model of acute respiratory distress syndrome lungs. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001;163:69-78.
 50. Michard F, Boussat S, Chemla D et al - Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000;162:134-138.