
**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

Greice Isabel Birck

**Avaliação da síndrome do desconforto respiratório agudo na criança
utilizando a definição de Berlin**

Porto Alegre
2015

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA
MESTRADO EM PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA**

**Avaliação da síndrome do desconforto respiratório agudo na criança
utilizando a definição de Berlin**

Greice Isabel Birck

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de
Medicina da PUCRS para obtenção do título de Mestre em
Saúde da Criança

Orientador: Dr Pedro Celiny Ramos Garcia

Porto Alegre
2015

Dados de Catalogação

B617a Birck, Greice Isabel

Avaliação da síndrome do desconforto respiratório agudo na criança utilizando a definição de Berlin / Greice Isabel Birck. Porto Alegre: PUCRS, 2015.

51 f.: tab.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança.

1. SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO. 2. SDRA. 3. VENTILAÇÃO MECÂNICA. 4. UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA. 5. PEDIATRIA. 6. ESTUDO DE SÉRIE DE CASOS. I. Garcia, Pedro Celiny Ramos. II. Título.

CDD 6116.24

CDU 616.24:616-053.2(043.3)

NLM WF 140

Isabel Merlo Crespo
Bibliotecária CRB 10/1201

Dedicatória

*Aos nossos pequenos pacientes que nos ensinam a
sermos melhores profissionais e principalmente
melhores seres humanos.*

AGRADECIMENTOS

Inicialmente quero agradecer ao meu orientador Prof. Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia, professor e símbolo de entusiasmo pela pesquisa, pelos ensinamentos que perdurarão por toda minha vida profissional e pelo seu incentivo incondicional a realização deste projeto.

À CAPES, pela bolsa de incentivo a pesquisa.

Aos meus professores do PPG em Pediatria e Saúde da criança pelos valiosos conhecimentos transmitidos, especialmente à Prof. Dra Rita Mattiello por ser uma excelente mestre e entusiasta da pesquisa.

Aos todos os meus colegas de mestrado pela parceria formada, em especial a minha colega e amiga Caroline Abud Drumond por todos os momentos desta trajetória.

Aos colegas de trabalho pelo excepcional desempenho prestado na UTI Pediátrica e pela qualidade dos dados registrados. Sem isto seria impossível a realização de tantos projetos nesta unidade.

Aos colegas de residência Roberta Lenz, Tiago Dalcin, Rafael Medina, Cristian Tonial, Angelica Barba Rueda, Aline Acatrolli Fucks e Camila Toscan e todos os residentes de Pediatria pelo engrandecedor e intenso convívio em 2 anos de residência em Terapia Intensiva Pediátrica no Hospital São Lucas da PUCRS.

Um agradecimento especial aos pacientes e suas famílias atendidos na UTI Pediátrica pela confiança depositada em nosso trabalho.

Aos professores Dr Jefferson Piva, Dr Francisco Bruno e Dr Paulo Einloft pelos ensinamentos diários e por serem exemplo de dedicação, profissionalismo e humanismo na UTI Pediátrica.

À secretária Carla Rothmann pela valiosa ajuda durante os dois anos do mestrado.

Aos meus familiares e amigos que estiveram comigo em mais esta etapa, principalmente minha mãe Solange Lunkes, minha irmã Djenifer Birck e minha querida amiga Amália Kanomata.

Ao meu eterno namorado Leonardo Ipar Gobus pela paciência e amor incondicional.

RESUMO

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é caracterizada por um quadro de hipoxemia refratária ao uso de oxigênio complementar descrita pela primeira vez em 1967. A partir daí foram realizadas diversas tentativas de definir a síndrome e em 1994 a *American-European Consensus Conference (AECC)* propôs critérios diagnósticos mais acurados e amplamente difundidos. Face as críticas ao modelo vigente até então, em 2012 a definição de Berlin foi publicada e subdividiu os pacientes acometidos em três diferentes categorias baseado na relação PaO_2/FiO_2 de acordo com a gravidade da hipoxemia e com um PEEP mínimo de 5 cmH_2O . Assim são considerados portadores de SDRA severa se a $PaO_2/FiO_2 < 100$ mmHg, moderada se entre 200 e 300 mmHg e leve se entre 200 e 300 mmHg e cada subclasse apresenta um prognóstico específico, sendo os pacientes mais severos com maior possibilidade de óbito. Estes estudos foram feitos em pacientes adultos.

Objetivo: Reclassificar segundo os critérios de Berlin os pacientes acometidos com SDRA na UTI Pediátrica, descrever suas principais características, o manejo clínico com ênfase na evolução ventilatória e correlacionar com os principais desfechos, especialmente mortalidade.

Métodos: Trata-se de estudo retrospectivo realizado na UTI Pediátrica do Hospital São Lucas da PUCRS que é de nível terciário com vínculo universitário. Todos os pacientes em ventilação mecânica (VM) com quadro hipoxêmico diagnosticados como SDRA foram incluídos no estudo no período de fevereiro de 2011 até dezembro de 2013 com base em revisão de prontuários. Os pacientes foram classificados segundo os critérios da AECC e também a definição de Berlin e comparados, bem como registradas suas características e evolução clínica e manejo ventilatório.

Resultados: Foram selecionados 28 pacientes. No primeiro dia de VM 20 pacientes foram selecionados como SDRA severa, 7 como SDRA moderada e 1 como SDRA leve. Houve 12 óbitos (42,8%) ao final de 28 dias, sendo 10 pacientes com classificação inicial severa e 2 moderada. Apesar de existir diferença numérica de mortalidade entre os grupos esta diferença não pode ser comprovada estatisticamente ($p=0,69$). Os quatro pacientes que fizeram uso de terapia de substituição renal foram a óbito. Todos os pacientes fizeram uso de antibiótico e 60% deles receberam mais de um esquema. Os valores médios dos parâmetros ventilatórios mensurados foram PIP de 35 ± 6 , PEEP 9 ± 3 e FiO_2 $0,73 \pm 0,19$. A mediana do tempo de ventilação mecânica em dias foi de 7 (IIQ 5-14) e o tempo de internação 12 dias (IIQ 6-26).

Conclusões: O emprego da definição de Berlin foi útil na identificação dos pacientes mais graves nesta pequena amostra. Apesar do adequado manejo ventilatório ter melhorado o prognóstico dos pacientes com SDRA as taxas de mortalidade continuam elevadas e reduzi-las é um grande desafio. Mais estudos específicos da população pediátrica são necessários.

Palavras-chave: Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo, SDRA, ventilação mecânica, Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, Pediatria.

ABSTRACT

The Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) described for the first in 1967 presents as its main characteristic refractory hypoxemia. Since then, many have tried to define the syndrome and 1994 the *American-European Consensus Conference* (AECC) established more accurate criteria for its diagnosis. Due to criticism to that model, in 2012 the Berlin definition was published categorizing three kinds of patients based on the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio according the severity of the hypoxemia and with a minimum level of PEEP of 5 cmH_2O . From then on it has been established: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mmHg as severe ARDS, $100 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg as moderate ARDS and $200 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg as mild ARDS. The mortality rate will be higher according to the severity of the syndrome. The research were done with adults.

Objective: To reclassify ARDS patients at Pediatric Intensive Care Unit (PICU) according to the Berlin definition, describe their main characteristics, their clinical evolution focusing on mechanical ventilation (MV) parameters relating them to outcomes, especially mortality rate.

Methods: Retrospective study carried out at the PICU at Hospital São Lucas - PUCRS, which is an academic hospital. All hypoxemic patients in MV diagnosed with ARDS were included in the study from February 2011 to December 2013 based on the patients records review. The patients were categorized according to both the AECC criteria and the Berlin definition, and then compared.

Results: 28 patients were selected. On the first day of MV, 20 patients were considered severe ARDS, 7 patients with moderate and 1 patient with mild. There were 12 deaths (42.8%) at the end of the 28th day. Among them, 10 patients were classified as severe ARDS and 2 as moderate. Despite the different mortality rate between the groups such difference cannot be statistically proved ($p=0.69$). The four patients who underwent dialysis died. All patients were on antibiotics and 60% of them on more than one regimen. The mean of the ventilatory parameters were PIP 35 ± 6 PEEP 9 ± 3 and FiO_2 0.73 ± 0.19 . The median of the time of MV was 7 days (IIQ 5-14) and the length of stay at the PICU was 12 (IIQ 6-26).

Conclusions: The Berlin definition was useful for identifying the most severe patients in this small sample. Despite the adequate ventilatory management, the mortality rate of ARDS is still high and its reduction, a big challenge. Further studies in Pediatrics are highly recommended.

Key words: Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS, mechanical ventilation, Pediatric Intensive Care Unit, Pediatrics.

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 - Dados demográficos | 46 |
| Tabela 2 - Classificação e desfecho clínico | 47 |
| Tabela 3 - Evolução dos parâmetros ventilatórios | 48 |

SUMÁRIO

| | |
|-------------------------------------|-----------|
| CAPÍTULO I | 11 |
| 1.1 APRESENTAÇÃO..... | 9 |
| 1.2 JUSTIFICATIVA..... | 13 |
| 1.3 OBJETIVOS..... | 14 |
| 1.3.1 Objetivo Geral..... | 14 |
| 1.3.2 Objetivos Específicos..... | 14 |
| 1.4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 15 |
| CAPÍTULO II | 17 |
| 2.1 ARTIGO DE REVISÃO | 18 |
| CAPÍTULO III | 32 |
| 3.1 ARTIGO ORIGINAL | 33 |
| CAPÍTULO IV | 49 |
| 4.1 CONCLUSÕES..... | 50 |

CAPÍTULO I

1.1 APRESENTAÇÃO

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) foi reconhecida pela primeira vez como uma entidade nosológica em 1967 por Ashbaugh et al. Na ocasião foi descrito um grupo de 12 pacientes com hipoxemia severa refrataria ao uso alta concentrações de oxigênio suplementar, infiltrados em ambos pulmões e sem justificativa em origem cardiogênica para tal. O paciente mais jovem tinha 11 anos. Houve a observação clinica que alguns destes pacientes tiveram resposta ao aumento de pressão expiratória positiva final (PEEP).¹

Do ponto de vista fisiopatológico, a SDRA é deflagrada por algum insulto agudo pulmonar ou extra-pulmonar. Pode-se citar pneumonia bacteriana ou viral, broncopneumonia aspirativa, contusão pulmonar, sepse e choque séptico, afogamento, grandes queimaduras, politraumatismo, pancreatite, transfusões múltiplas, entre outros. Em geral, faz parte da síndrome de disfunção de múltiplos órgãos em pacientes criticamente doentes. Ocorre inflamação do tecido alveolar de forma heterogênea, desenvolvimento de edema e necrose dos pneumócitos. Há evolução para formação de membranas hialinas e hemorragia alveolar com proliferação intersticial de fibroblastos e miofibroblastos e progressiva fibrose organizada.² Dessa maneira, a SDRA tem como característica fundamental a perda a complacência pulmonar.^{3,4,5}

Houve diversas tentativas de encontrar uma definição, para SDRA mas, somente em 1994, a *American-European Consensus Conference (AECC)* propôs critérios diagnósticos universalmente aceitos. A partir de então, a SDRA passou a ser descrita como uma síndrome de inicio agudo de hipoxemia com a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg na dosagem em amostra de sangue arterial. Os pacientes com uma hipoxemia menos intensa caracterizada por uma relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg foram classificados com portadores de Lesão Pulmonar Aguda (LPA). Também postulou a necessidade de opacidades ou infiltrados bilaterais na radiografia ântero-posterior do tórax. Era preciso, ainda, comprovar a ausência de

hipertensão atrial esquerda, com pressão na artéria pulmonar ≤ 18 mmHg. A medida deveria ser efetuada através da inserção de um cateter na artéria pulmonar.⁶⁻¹⁰

Esta classificação formalizou de maneira mais organizada a síndrome do desconforto respiratório agudo e foi amplamente utilizada por clínicos e pesquisadores. Desse modo, possibilitou aquisição de dados de diversos centros acadêmicos no decorrer de quase duas décadas. Isto possibilitou o entendimento da evolução clínica da doença, especialmente na melhora do manejo do paciente e preconizando medidas precoces de intervenção.⁶

Em relação ao manejo clínico os estudos dos últimos anos demonstraram a necessidade do uso de uma ventilação mais protetora com objetivo de minimizar os danos causados pela própria ventilação, como volutrauma, barotrauma e atelectrauma, o que pode agravar ainda mais o desempenho pulmonar. Neste sentido, destaca-se o uso de PEEP acima de valores fisiológicos com um dos pilares da VM protetora como forma de melhora dos índices de oxigenação. Deve-se respeitar a proporcionalidade entre PEEP e FiO₂. Além disso, são preconizados volumes correntes baixos, inferiores a 6ml/kg, a fim de evitar a hiperdistensão pulmonar e manter a pressão de platô nas vias aéreas preferencialmente inferior a 30 mmHg.^{3,5,11-13}

Com o avanço no conhecimento e no manejo da SDRA a classificação segundo AECC tornou-se cada vez mais questionada. Primeiramente, não havia um valor de PEEP a se considerar, o que altera significativamente a oxigenação e consequentemente o resultado da relação PaO₂/FiO₂. Outra crítica importante era a necessidade do uso de cateter de Swan-Ganz para a medida da pressão na artéria pulmonar, visto que esta pode estar elevada mesmo sem insuficiência ventricular. Isto pode-se explicar, por exemplo, pelo aporte aumentado de líquidos durante uma ressuscitação volumétrica. A classificação também não é clara em relação a definição do termo agudo da síndrome, sendo possível se referir a horas, dias ou semanas e podendo atrasar o diagnóstico. Em relação as imagens radiológicas havia grande divergência no diagnóstico do edema pulmonar mesmo entre clínicos e radiologistas experientes. Portanto, os estudos utilizando esta classificação envolvem pacientes com diferentes perfis e as amostras são bastante heterogêneas.^{7,10}

Deste modo, para atender as limitações da definição da AECC, uma nova definição de critérios diagnósticos da síndrome se fez necessária. Em 2011, uma atualização foi proposta pela Sociedade Europeia de Terapia Intensiva. A partir de então, houveram reuniões e teleconferências entre os especialistas no assunto pelo mundo para discutir uma definição aplicável, confiável e válida para a síndrome do desconforto respiratório agudo. Como resultado, publicaram-se os critérios da definição de Berlin.^{6,7}

A definição de Berlin traz critérios mais específicos. O insulto pulmonar conhecido ou a piora dos sintomas respiratórios é chamado de agudo quando ocorre em até 7 dias. Além disso, as opacidades pulmonares bilaterais devem estar presentes e este diagnóstico poder ser feito através de radiografia ou tomografia de tórax. Estas opacidades não devem ser atribuídas a derrame pleural, atelectasias ou nódulos ou massas. Criou-se, inclusive, um conjunto de radiografias que ilustram diferentes tipos de imagem que pode ser acessado *online* facilmente pelo clínico. O edema pulmonar não pode ser atribuído a doença cardíaca nem a sobrecarga de volume mas não se faz mais necessária a medida da artéria pulmonar. Avaliações objetivas da função cardíaca, com uso do ecocardiograma, por exemplo, devem ser realizadas em caso de dúvidas.^{6,10,13,14}

Em relação a oxigenação, foi excluído o termo lesão pulmonar aguda e se estabeleceram três categorias de gravidade da hipoxemia: leve, moderada ou severa. Assim, se a PaO_2/FiO_2 estiver entre ≤ 300 e 201 mmHg será considerado com SDRA leve; entre ≤ 200 e 101 mmHg, moderada; e se ≤ 100 mmHg severa ou grave. Destaca-se a necessidade de PEEP mínima ≥ 5 cmH₂O.^{6,7,8,12,15} No manejo da SDRA, a importância e necessidade de uso precoce de PEEP já foi estabelecida, inclusive com uso de valores maiores de 5 cmH₂O. Esta medida faz parte da ventilação mecânica invasiva chamada de protetora, citada anteriormente, a qual tem o objetivo de minimizar a lesão pulmonar induzida por altos volumes correntes.^{8,12,13}

Estudos atuais correlacionam a severidade da SRDA com a mortalidade em adultos. Ranieri and cols. Encontraram que a mortalidade aumenta de acordo com a classificação de gravidade conforme a definição de Berlin. Nos casos considerados com doença leve a mortalidade foi de 20% (IC 95%, 11-31%), na SDRA moderada a mortalidade encontrada chegou a 41% (IC 95%, 33-49%) enquanto que os pacientes

classificados no grupo de SDRA severa a mortalidade chegou a 52% (IC 95%, 36-68%) com diferença estatisticamente significativa entre os diferentes estágios ($p=0.001$).⁷

A maioria dos estudos sobre SDRA é realizado na população de adultos e há carência de pesquisa na população pediátrica.¹⁶ Nesta dissertação discutem-se os critérios diagnósticos atuais com a reclassificação dos acometidos pela síndrome em uma Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica. A dissertação está organizada em quatro capítulos. No primeiro consta da apresentação, justificativa e exposição dos objetivos. O segundo capítulo é uma revisão literária sobre a Definição de Berlin. No terceiro capítulo está o artigo original intitulado “Avaliação da síndrome do desconforto respiratório agudo na criança utilizando a definição de Berlin”. No quarto e último capítulo as conclusões sobre o trabalho realizado são descritas.

1.2 JUSTIFICATIVA

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é uma entidade clínica de importância relevante devido as altas taxas de mortalidade. Também aumento considerável da morbidade com tempo de ventilação mecânica, tempo de internação em unidade de tratamento intensivo e no hospital potencialmente prolongadas. Em muitos casos, a SDRA faz parte da síndrome de disfunção de múltiplos órgãos e sistemas.⁴

Neste sentido, torna-se fundamental definir o diagnóstico precocemente e os critérios de Berlin são o instrumento base atual. Quanto mais cedo se faz o diagnóstico mais rapidamente se instituem medidas de manejo mais agressivas aumentando a chance de um desfecho favorável.^{8,13}

Em nosso meio, há falta de estudos que descrevam as características demográficas dos pacientes com hipoxemia refratária, as principais etiologias, os achados preponderantes nos exames de imagem do tórax, como está sendo utilizada a ventilação mecânica invasiva, em especial o uso de pressão expiratória final positiva (PEEP), e qual a correlação do manejo clínico com os principais desfechos. Esta caracterização se faz necessária na UTI Pediátrica, onde o manejo da SRDA é extrapolado da experiência com pacientes adultos.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo Geral

Revisar as última publicações sobre Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo em que a definição de Berlin é considerada e reclassificar, segundo os critérios de Berlin, todos os pacientes internados com diagnóstico clínico de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo.

1.3.2 Objetivos Específicos

1. Descrever as principais características dos pacientes, evolução e manejo clínico.
 2. Avaliar o uso das estratégias ventilatórias no manejo da síndrome, principalmente quando referente ao uso de pressão expiratória final positiva.
 3. Avaliar a classificação de gravidade segundo os critérios de Berlin e relacionar com a mortalidade em 28 dias.
 4. Comparar a classificação atual com a classificação da AECC de 1994 e determinar se houve mudança em relação a mortalidade em 28 dias.
-

1.4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ashbaugh DG, Bigelow B, Petty TL, Levine BE (1967) Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 2:319-23.
 2. Thille WA, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Rodriguez JM, et al. Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. *American Thoracic Society* 2013; DOI 10.1164/rccm.201211-1981OC.
 3. Carl F. Mechanical Ventilation with Lung Protective Strategies: What Works? *Critical Care Clinical* 2011;27(3):469-86.DOI 10.1016/j.ccc.2011.05.008.
 4. Janz DR, Ware LB. Approach to the Patient with the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Clinical Chest Med* 2014; 35(4):685-96 DOI 10.1016/j.ccm.2014.08.007
 5. Barbas CSV, Matos GFJ, Amato MBP, Carvalho CRR. Goal-Oriented Respiratory Management for Critically Ill Patients with Respiratory Distress Syndrome. *Critical Care Research and Practice* 2012; DOI 10.1155/2012/952168.
 6. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 2012; 38(10):1573-82 DOI 10.1007/s00134-012-2682-1.
 7. Ranieri MV, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome The Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307(23): 2526-33.
 8. Villar J, Kacmarek RM. The American-European Conference definition of the acute respiratory distress syndrome is dead, long live positive end-expiratory pressure! *Med Intensiva* 2012; 36 (8): 571-5.
 9. Thomas NJ, Jouvett P, Willson D. Acute Lung Injury in Children – Kids Really Aren't Just "Little Adults". *Pediatric Critical Care Medicine* 2013; 14(4):429-32 DOI 10.1097/PCC.0b013e31827456aa.
 10. Fioretto JR, Carvalho WB. Temporal evolution of acute respiratory distress syndrome definitions. *Jornal de Pediatria* 2013; 89(6):523-30.DOI 10.1016/j.jpmed.2013.02.023.
-

11. Needham DM, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Dinglas VD, Sevransky J E, et al. Lung protective mechanical and two year survival in patients with acute lung injury: prospective cohort study. *BMJ* 2012; 344:e2124.
 12. Mauri T, Bellani G, Confalonieri A, Tagliabue P, Turella M, Coppadoro A, et al. Topographic Distribution of Tidal Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome: Effects of Positive End-Expiratory Pressure and Pressure Support. *Critical Care Medicine* 2013; 41(7):1664-73. DOI 10.1097/CCM.0b013e318287f6e7.
 13. Luedike P, Totzeck M, Meyer C, Westenfels R, et al. Act fast and ventilate soft: The Düsseldorf hand-on translation of the acute respiratory distress syndrome Berlin definition. *Journal of Critical Care* 2014; DOI 10.1016/j.jcrc.1014.03.024.
 14. Costa ELV, Amato MBP. The new definition for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: is there room for improvement? *Current Opinion in Critical Care* 2013; 19(1):16-23. DOI 10.1097/MCC.0b013e32835c50b1.
 15. Villar J, Pérez-Méndez L, Blanco J, Añón, M, Blanch L, Belda J, et al. A universal definition of ARDS: the PaO₂/FiO₂ ratio under a standard ventilator setting – a prospective, multicenter validation study. *Intensive Care Medicine* 2013; DOI 10.1007/s00134-012-2803-x.
 16. De Luca D, Piastra M, Chidini G, Tissieres P, et al. The use of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome during infancy and early childhood: multicenter evaluation and expert consensus. *Intensive Care Medicine* 2013; 39(12):2083-91 DOI 10.1007/s00134-013-3110-x.
-

CAPÍTULO II

2.1 ARTIGO DE REVISÃO

A evolução na definição da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

RESUMO

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é uma entidade clínica relevante no âmbito da Unidade de Terapia Intensiva devido a altos índices de morbidade e mortalidade entre os pacientes acometidos. Deste modo, o diagnóstico precoce é fundamental e o uso de critérios clínicos orienta o tratamento adequado.

Objetivo: revisar a evolução da definição da síndrome ao longo do tempo, sua influência nas pesquisas e na prática clínica. A ênfase está nas últimas duas definições mais utilizadas, sendo a definição da *American European Consensus Conference (AECC)* de 1994 e a nova definição de Berlin publicada em 2012.

Métodos: foram realizadas pesquisas na base de dados MEDLINE de estudos em língua inglesa com as palavras-chave Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS, Berlin Definition e com uso do operador booleano "AND".

Resultados: foram selecionados 16 publicações relevantes. Entre eles, 10 estudos de revisão, duas coortes retrospectivas, duas coortes prospectivas e um estudo randomizado. Utilizaram-se estudos que revisam e apresentam a definição de SDRA e estudos que caracterizam o manejo clínico. Não houve limitação de idade sendo que apenas dois artigos que privilegiaram exclusivamente a população pediátrica.

Conclusões: a definição de Berlin para SDRA foi validada e fornece ferramentas práticas para o diagnóstico precoce e de prognóstico. Há escassez de estudos em pediatria e há a expectativa da publicação de consenso específico em breve.

Palavras-chave: síndrome do desconforto respiratório agudo, SDRA, definição de Berlin, pediatria.

ABSTRACT

The Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) is a clinical entity very important in the intensive care unit because high morbidity and mortality in ill patients. Thus, the early diagnosis is essential and the use of clinical criteria help the right treatment.

Objective: to review the evolution the ARDS definition over time and the influence on researches and clinical practice. The emphasis is in the two used more: the *American European Consensus Conference (AECC)* from 1994 and the new Berlin Definition published in 2012.

Methods: searches were made in MEDLINE in database in English language with the key words: acute respiratory distress syndrome, ARDS and Berlin definition.

Results: 16 studies were selected. There were 10 reviews, two prospective cohort studies, two retrospective cohort studies and one randomized study. The publications reviewed and showed the ARDS definition and about clinical practice. There weren't age limit and only two studies were in children.

Conclusions: the Berlin definition was validated and provide practical tools to diagnosis and prognostic. There are just a few studies in pediatrics and the clinicians look forward a specific consensus publication soon.

Key words: acute respiratory distress syndrome, ARDS, Berlin definition, pediatrics.

INTRODUÇÃO

O primeiro estudo identificando a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) data de 1967 quando Ashbaugh et al quando descreveram um grupo de 12 pacientes com hipoxemia severa refrataria ao uso de oxigênio. Na ocasião a denominação dada foi de síndrome do desconforto respiratório do adulto.¹

Desde então houve diversas tentativas de encontrar uma definição para SDRA. Em 1994, especialistas da Europa e dos Estados Unidos se reuniram na chamada *American European Consensus Conference (AECC)*, a qual propôs critérios diagnósticos mais acurados para determinar a severidade da doença e seu prognóstico.² A partir de então, a SDRA passou a ser descrita como uma síndrome de início agudo de hipoxemia com a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg na dosagem em amostra de sangue arterial. Também a presença de opacidade bilaterais na radiografia antero-posterior de tórax e ausência de hipertensão atrial esquerda, com pressão na artéria pulmonar ≤ 18 mmHg, fazem parte desta definição. Houve, ainda, a criação de uma nova entidade nosológica: a lesão pulmonar aguda, na qual a hipoxemia é menos intensa ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg).^{3,4,5,6,7} Esta definição foi muito utilizada por pesquisadores e clínicos, porém tornou-se cada vez mais questionada.

Deste modo, para atender as limitações da definição da AECC, uma nova descrição da síndrome se fez necessária. Em 2011, uma atualização foi proposta pela Sociedade Europeia de Terapia Intensiva. A partir de então, houve reuniões e teleconferencias entre os especialistas no assunto pelo mundo para discutir uma definição aplicável, confiável e válida para a síndrome do desconforto respiratório agudo. Como resultado, publicaram-se os critérios da definição de Berlin.^{3,4}

Clinicamente, a síndrome consiste em um quadro de hipoxemia refrataria a oxigenioterapia em que a maioria dos pacientes requer ventilação mecânica invasiva.^{2,8,9} A definição de Berlin traz critérios mais específicos. O insulto pulmonar conhecido ou a piora dos sintomas respiratórios é chamado de agudo quando ocorre em até 7 dias. Além disso, as opacidade pulmonares bilaterais devem estar presentes e este diagnóstico poder ser feito através de radiografia ou tomografia de tórax. Estas opacidades não devem ser atribuídas a derrame pleural, atelectasias ou

nódulos ou massas. O edema pulmonar não pode ser atribuído a doença cardíaca nem a sobrecarga de volume mas não se faz mais necessária a medida da artéria pulmonar. Avaliações objetivas da função cardíaca, com uso do ecocardiograma, por exemplo, devem ser realizadas em caso de dúvidas.^{1,3,7,10}

Em relação a oxigenação, foi excluído o termo lesão pulmonar aguda e se estabeleceram três categorias de gravidade da hipoxemia: leve, moderada ou severa. Assim, se a PaO_2/FiO_2 estiver entre ≤ 300 e 201 mmHg será considerado com SDRA leve; entre ≤ 200 e 101 mmHg, moderada; e se ≤ 100 mmHg severa ou grave. Destaca-se a necessidade de PEEP mínima ≥ 5 cmH₂O.^{3,4,5,11,12} No manejo da SDRA, a importância e necessidade de uso precoce de PEEP já foi estabelecida, inclusive com uso de valores maiores de 5 cmH₂O. Esta medida faz parte da ventilação mecânica invasiva chamada de protetora, a qual tem o objetivo de minimizar a lesão pulmonar induzida por altos volumes correntes.^{5,10,12}

Estudos atuais correlacionam a severidade da SRDA com a mortalidade em adultos. Ranieri and cols. Encontraram que a mortalidade aumenta de acordo com a classificação de gravidade conforme a definição de Berlin. Nos casos considerados com doença leve a mortalidade foi de 20% (IC 95%, 11-31%), na SDRA moderada a mortalidade encontrada chegou a 41% (IC 95%, 33-49%) enquanto que os pacientes classificados no grupo de SDRA severa a mortalidade chegou a 52% (IC 95%, 36-68%) com diferença estatisticamente significativa entre os diferentes estágios ($p=0.001$).⁴

A grande maioria dos estudos está sendo realizada entre pacientes e unidades de terapia intensiva adultos. Existe carência de pesquisa clínica e epidemiológica no âmbito da UTI Pediátrica, onde, com frequência, o manejo das patologias é extrapolado da experiência com adultos. A importância de estudos para melhorar o manejo e as pesquisas na pediatria esta evidente.⁶

MÉTODOS

Para a confecção desta revisão foram feitas buscas na base de dados MEDLINE. A busca privilegiou artigos publicados a partir de 2012 em língua inglesa, de diferentes revistas. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave ou termos:

acute respiratory distress syndrome, ARDS, Berlin definition. Em muitas buscas o operador booleano "AND" foi utilizado como em ARDS "AND" Berlin definition. Não foram feitas buscas com a palavra children ou pediatric, a fim de ampliar o número de publicações.

Incluíram-se publicações relevantes sobre a nova classificação da síndrome do desconforto respiratório agudo e algumas para exemplificar e enriquecer o conteúdo discutido sobre manejo clínico de estratégias já bem estabelecidas. De modo geral, tratam-se de estudos de coorte e revisões; em apenas um trabalho com número pequeno de participantes foi realizada randomização.

Foram excluídos da busca relato de casos e editoriais ou estudos que não citassem a definição de Berlin em algum momento, exceto um estudo histórico e um estudo específico sobre manejo ventilatório.

RESULTADOS

Dezesseis estudos foram selecionados. A maioria dos estudos privilegiou a população adulta. Somente duas publicações foram exclusivas na população pediátrica.^{6,13} Em relação a metodologia foram 10 estudos de revisão^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10} duas coortes retrospectivas,^{13,15} duas coortes prospectivas^{11,14} e um estudo randomizado.¹²

Cinco estudos foram de revisão e apresentação de critérios diagnósticos sobre uma nova definição de síndrome de esforço respiratório agudo.^{3,4,5,7,11} Dois destes apresentaram como desfecho principal mortalidade^{4,11} enquanto que os outros três foram descritivos sem considerar número de pacientes.^{4,5,7}

Um estudo comparou, retrospectivamente, sensibilidade e especificidade da definição de Berlin com resultado de autópsias.¹⁵

Incluíram-se também publicações representativas de manejo clínico da doença com foco principal em ventilação mecânica protetora.^{1,2,8,9,10,12,14} Houve ênfase em uso de PEEP e de baixos volumes correntes como estratégias principais e da importância do reconhecimento precoce da doença. Um dos estudos foi

randomizado e comparou o uso de PEEP baixo ou alto na ventilação de áreas pulmonares chamadas de dependentes.¹²

Apenas dois estudos foram exclusivos na população pediátrica. Um deles alocou retrospectivamente 221 crianças com idade entre 30 dias e menos de 18 meses com diagnóstico de síndrome de desconforto respiratório agudo e classificou os casos conforme definição do AECC e da definição de Berlim com objetivo de validar o uso da última também em pediatria.¹³ O outro estudo apresenta um novo projeto específico para a pediatria em que as discussões e consensos estão em andamento. Um grupo de especialistas está participando do *Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference* (PALICC).⁶

DISCUSSÃO

A definição da Conferência de Consenso Americano e Europeu (AECC) foi apresentada em 1994 e partir de então utilizada amplamente por clínicos, epidemiologistas e nos ensaios clínicos.^{1,3,4,9} Caracteriza a SDRA como síndrome de início agudo, requer a presença de infiltrados bilaterais na radiografia frontal do tórax, ausência de hipertensão atrial esquerda evidenciada por uma pressão na artéria pulmonar ≤ 18 mmHg e presença de hipoxemia. Esta diagnosticada por uma relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg. Se a hipoxemia fosse menos importante ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg) era chamada de lesão pulmonar aguda.^{3,4,7}

Ao longo do tempo, estes pilares foram cada vez mais questionados. Os pacientes com doença respiratória crônica foram excluídos e não havia exatidão sobre o tempo que definia a processo como agudo, resultando em grande subjetividade. Em relação a radiografia de tórax, havia bastante divergência entre os examinadores, com concordância entre intensivistas e radiologistas em cerca de metade dos casos. Outro fator evidenciado com melhora do conhecimento da síndrome é que pode coexistir a presença de pressão pulmonar elevada, geralmente secundária a alta pressão intratorácica ou a sobrecarga volumétrica. No que tange a hipoxemia, não era levada em conta a interferência da própria FiO_2 e dos parâmetros ventilatórios, principalmente a fundamental importância do uso de PEEP.

Fatores de risco para o desenvolvimento de SDRA também não são explicitados.^{3,4,5,7,}

Em junho de 2012 foi divulgada a comunidade científica uma nova definição para a síndrome do desconforto respiratório agudo - a definição de Berlin. Neste estudo⁴, Ranieri e cols apresentaram como foi o desenvolvimento de uma verdadeira força tarefa na revisão do modelo diagnóstico de 1994, da AECC. Foi detalhado todo o processo de preparação, discussão e consenso sobre as mudanças na definição de SDRA comparando-as com os critérios antigos. Em agosto do mesmo ano esta equipe publicou uma segunda revisão, praticamente uma continuação do artigo anterior.³ Ambas referem-se a definição da AECC como de grande valor para o conhecimento da doença e para organização dos estudos na área até então. Foram feitas revisões de pacientes em bancos de dados para reclassificá-los sob a nova definição. O objetivo foi desenvolver uma classificação aplicável, confiável, com critérios válidos, com valor preditivo, com possibilidade de identificação clara dos pacientes e que envolva os aspectos relevantes da síndrome. Deste modo, manteve-se o modelo de aplicabilidade usado pela AECC, especialmente para facilitar a interpretação de estudos anteriores.^{3,4}

A definição de Berlin exclui o termo lesão pulmonar aguda e traz três diferentes categorias: leve, moderada e grave baseadas no grau de hipoxemia. Desta forma, os pacientes com relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ entre 200 e 300 mmHg são classificados como portadores de SDRA leve. Aqueles com relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ entre 200 e 100 mmHg são classificados com SDRA moderada e os pacientes com esta relação inferior a 100mmHg são classificados como doença grave ou severa. Em todos os subgrupos é exigido uma PEEP mínima de 5 cmH_2O .^{1,2,3,4,5,7,13,16} Esta subdivisão visa melhorar o índice prognóstico e a seleção do tratamento. Deste modo, foi possível fazer comparações entre os três grupos como, por exemplo, de mortalidade, dias livres de ventilação mecânica e duração do tempo de ventilação. Na análise de banco de dados com 4.188 pacientes, 22% preencheram critérios para SDRA leve, 50% para SDRA moderada e 28% para SDRA grave. A mortalidade aumentou com o estágio da doença sendo 27% entre os pacientes classificados como leve, 32% nos considerados com SDRA moderada e 45% em SDRA grave. A mediana da duração da ventilação mecânica também aumentou de acordo com os diferentes estágios: 5 dias em SDRA leve, 7 dias para moderada e 9

dias em SDRA severa. Usando a definição de Berlin, 29% dos pacientes com SDRA leve inicialmente evoluíram para moderada e 4% para SDRA grave em 7 dias; e 13% daqueles com SDRA moderada evoluíram para SDRA grave em 7 dias.⁴

Outros aspectos também sofreram modificação. O tempo de 7 dias foi estabelecido como agudo para caracterizar um novo insulto clínico conhecido ou piora dos sintomas respiratórios. A imagem de tórax pode ser obtida por radiografia ou tomografia e deve ser caracterizada por opacidades bilaterais, não completamente explicadas por efusões, colapso lobar ou pulmonar ou nódulos. O edema pulmonar não deve ser justificado apenas por insuficiência cardíaca ou sobrecarga de fluidos, sendo possível avaliação objetiva com uso de ecocardiografia.^{3,4} A medida da pressão na artéria pulmonar deixou de ser um parâmetro necessário, uma vez que os estudos mostram que aumento de pressão e SDRA podem coexistir.^{2,3,4,9}

Um estudo de 2013 comparou a definição de Berlin com dados de autópsia. Das 712 autópsias realizadas ao longo de 20 anos, 356 pacientes tiveram critérios clínicos para SDRA sendo classificados como leve 14%, moderado 40% e severo 46%. Usando dano alveolar difuso (membranas hialinas, edema, necrose celular ou fibrose) como referência padrão para SDRA a sensibilidade e especificidade da definição de Berlin para o diagnóstico foi de, respectivamente, 89% e 63%. Entre os pacientes com critérios clínicos de SDRA, dano alveolar difuso foi encontrado em 45% e este foi encontrado com mais frequência nos pacientes classificados como graves(69%).¹⁵

Estudos clínicos vem demonstrando a importância do conhecimento da doença para a orientação do manejo. Os fatores de risco principais para o desenvolvimento de SDRA as infecções pulmonares, sepse de origem não pulmonar, choque, aspiração de conteúdo gástrico, trauma torácico, embolia gordurosa, quase afogamento, lesão por inalação, circulação extracorpórea, overdose de drogas, pancreatite aguda e trauma de alto risco, especialmente trauma crânio-encefálico. Também, cada vez mais, são sugeridos fatores de risco intrahospitalares como transfusões múltiplas de hemoderivados, ventilação mecânica com altos volumes correntes, ressuscitação volumétrica excessiva, pneumonia nosocomial e cirurgias de alto risco (especialmente vascular aórtica, cardíaca e abdômen agudo). Ainda, abuso crônico de álcool, tabagismo, doença

hepática crônica, imunossupressão, quimioterapia, hipoalbuminemia e obesidade estão associados ao desenvolvimento de SDRA, enquanto que diabetes mellitus parece ser fator protetor.^{2,9} Quanto maior o número de falências orgânicas associadas a SDRA maior será a mortalidade hospitalar.⁹

Em relação ao manejo ventilatório, a maior novidade da definição de Berlin foi o implemento de parâmetros de ventilação com a aplicação mandatória de PEEP.¹⁰ As bases da ventilação mecânica em pacientes com SDRA são a aplicação de PEEP para manter abertos e para recrutar alvéolos com o uso de baixos volumes correntes para reduzir a hiperinsuflação, e manter baixa pressão inspiratória de platô. Os volumes correntes não devem exceder 4 a 6 ml/kg de peso estimado e a pressão de platô deve ser inferior a 30 cmH₂O.^{9,10} Ventilação mecânica protetora foi associada a aumento da sobrevida em dois anos de até 8% em comparação a não aderência a esta. Além disso, a média do volume corrente teve relação linear independente com a sobrevivência em dois anos, com 18% de aumento do risco de morte em dois anos para cada 1ml/kg de peso na média do volume corrente durante o período de VM.¹⁴ Em pacientes com SDRA moderada a grave valores de PEEP acima de 10 cmH₂O devem ser considerados, mesmo com FiO₂ menor de 0,6 pois este regime aumenta a sobrevida.¹⁰ Deste modo PEEP mais elevada deve ser utilizada em pacientes com piores escores de gravidade na admissão na unidade de terapia intensiva pois há redução na mortalidade e mais dias livres de VM no dia 28.⁸ Outro estudo também encontrou que PEEP mais alta e níveis de pressão de suporte mais baixa aumentaram a fração do volume corrente que atingiu áreas pulmonares dependentes resultando em uma ventilação mais homogênea e possivelmente, melhora da relação ventilação/perfusão.¹²

O uso de posição prona mostrou aumento de sobrevivência em pacientes com SDRA grave e redução da mortalidade em 28 dias. A utilização de corticosteróides não teve benefício em diminuir mortalidade e não pode ser recomendado.^{9,10}

Na população pediátrica um estudo realizado com crianças entre 30 dias e 18 meses de vida demonstrou que a definição de Berlin tem validade similar ao descrito em adultos, principalmente no subgrupo de SDRA severa.¹³

Um estudo refere que em pacientes pediátricos nos quais amostras de sangue arterial podem ser mais difíceis de coletar do que em adultos o uso da relação SpO_2/FiO_2 pode ser útil no diagnóstico e para prever necessidade de ventilação mecânica invasiva em pacientes com SDRA. Representa uma alternativa simples e não invasiva a medida arterial dos gases sanguíneos mas não é acurado em valores extremos de SpO_2 e PaO_2 dada a relação não linear entre eles, por exemplo, quando a SpO_2 é $\geq 97\%$.²

Finalmente, vale ressaltar novamente que a definição de Berlin para SDRA foi focada na lesão pulmonar em adultos e negligenciou as diferenças de fatores de risco, etiologias e fisiopatologia em crianças. Além disso, os critérios necessariamente precisam de medida de gases em sangue arterial, negligenciando o uso de medidas não invasivas de hipoxemia cada vez mais utilizadas em pediatria. Desta maneira, um grupo internacional representado por 26 especialistas de 20 centros acadêmicos de 8 países foram convidados a participar do *Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference* (PALICC). Como os dados são limitados com baixo nível de evidência e alta variabilidade na prática a abordagem escolhida será o sistema de Delphi modificado que mensura o nível de concordância entre os profissionais. Os subtópicos para discussão e desenvolvimento do consenso incluem: 1) definição, incidência e epidemiologia; 2) comorbidades e severidade; 3) suporte ventilatório; 4) tratamento auxiliar específico pulmonar; 5) tratamento não pulmonar; 6) monitoramento; 7) suporte não invasivo e ventilação; 8) suporte extracorpóreo; e 9) morbidade e desfechos a longo prazo.⁶ A publicação dos resultados deverá ocorrer em 2015.

CONCLUSÃO

A primeira descrição da síndrome do desconforto respiratório data de 1967 e desde então esforços são realizados com o objetivo de melhor entender esta síndrome. Neste sentido, temos uma evolução dos critérios diagnósticos ao longo do tempo com destaque para a *American European Consensus Conference* (AECC) que norteou por quase duas décadas as pesquisas e a prática clínica. Com o melhor entendimento da síndrome e do seu manejo esta classificação tornou-se alvo de

críticas e uma nova definição foi desenvolvida: a definição de Berlin. Desta forma, os pilares do diagnóstico são a subdivisão da síndrome em três diferentes estágios de gravidade associados a desfechos prognósticos. Esta definição está baseada em estudos e banco de dados de pacientes adultos. Como a população pediátrica tem características peculiares uma definição, bem como orientações de manejo clínico, estão em desenvolvimento pelo *Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference* (PALICC) e os intensivistas pediátricos aguardam pela sua publicação.

Referências Bibliográficas

1. Costa ELV, Amato MBP. The new definition for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: is there room for improvement? *Current Opinion in Critical Care* 2013; DOI 10.1097/MCC.obo13e32835c50b1.
 2. Janz DR, Ware LB. Approach to the Patient with the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Clinical Chest Med* 2014; DOI 10.1016/j.ccm.2014.08.007.
 3. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 2012; DOI 10.1007/s00134-012-2682-1.
 4. Ranieri MV, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome The Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307(23): 2526-2533.
 5. Villar J, Kacmarek RM. The American-European Conference definition of the acute respiratory distress syndrome is dead, long live positive end-expiratory pressure! *Med Intensiva* 2012; 36 (8): 571-575.
 6. Thomas NJ, Jouvett P, Willson D. Acute Lung Injury in Children – Kids Really Aren't Just “Little Adults”. *Pediatric Critical Care Medicine* 2013; DOI 10.1097/PCC.0b013e31827456aa.
 7. Fioretto JR, Carvalho WB. Temporal evolution of acute respiratory distress syndrome definitions. *Jornal de Pediatria* 2013; DOI 10.1016/j.jpmed.2013.02.023.
 8. Carl F. Mechanical Ventilation with Lung Protective Strategies: What Works? *Critical Care Clinical* 2011; DOI 10.1016/j.ccc.2011.05.008.
 9. Barbas CSV, Matos GFJ, Amato MBP, Carvalho CRR. Goal-Oriented Respiratory Management for Critically Ill Patients with Respiratory Distress Syndrome. *Critical Care Research and Practice* 2012; DOI 10.1155/2012/952168.
 10. Luedike P, Totzeck M, Meyer C, Westenfels R, et al. Act fast and ventilate soft: The Düsseldorf hand-on translation of the acute respiratory distress syndrome Berlin definition. *Journal of Critical Care* 2014; DOI 10.1016/j.jcrc.1014.03.024.
 11. Villar J, Pérez-Méndez L, Blanco J, Añón M, Blanch L, Belda J, et al. A universal definition of ARDS: the PaO₂/FiO₂ ratio under a standard ventilator setting – a prospective, multicenter validation study. *Intensive Care Medicine* 2013; DOI 10.1007/s00134-012-2803-x.
-

12. Mauri T, Bellani G, Confalonieri A, Tagliabue P, Turella M, Coppadoro A, et al. Topographic Distribution of Tidal Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome: Effects of Positive End-Expiratory Pressure and Pressure Support. *Critical Care Medicine* 2013; DOI 10.1097/CCM.0b013e318287f6e7
 13. De Luca D, Piastra M, Chidini G, Tissieres P, et al. The use of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome during infancy and early childhood: multicenter evaluation and expert consensus. *Intensive Care Medicine* 2013, DOI 10.1007/s00134-013-3110-x.
 14. Needham DM, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Dinglas VD, Sevransky J E, et al. Lung protective mechanical and two year survival in patients with acute lung injury: prospective cohort study. *BMJ* 2012; 344:e2124.
 15. Thille WA, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Rodriguez JM, et al. Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. *American Thoracic Society* 2013; DOI 10.1164/rccm.201211-1981OC.
 16. Ashbaugh DG, Bigelow B, Pettu TL, Levine BE (1967) Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 2:319-323.
-

CAPÍTULO III

3.1 ARTIGO ORIGINAL

Avaliação da síndrome do desconforto respiratório agudo na criança
utilizando a definição de Berlin

RESUMO

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é caracterizada por um quadro de hipoxemia refratária ao uso de oxigênio complementar descrita pela primeira vez em 1967. A partir daí foram realizadas diversas tentativas de definir a síndrome e em 1994 a chamada *American-European Consensus Conference (AECC)* propôs critérios diagnósticos mais acurados e amplamente difundidos. Face as críticas ao modelo vigente até então, em 2012 a definição de Berlin foi publicada e subdividiu os pacientes acometidos em três diferentes categorias baseado na relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de acordo com a gravidade da hipoxemia e com um PEEP mínimo de 5 cmH_2O . Assim são considerados portadores de SDRA severa se a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mmHg, moderada se entre 200 e 300 mmHg e leve se entre 200 e 300 mmHg e cada subclasse apresenta um prognóstico específico, sendo os pacientes mais severos com maior possibilidade de óbito. Estes estudos foram feitos em pacientes adultos.

Objetivo: Reclassificar segundo os critérios de Berlin os pacientes acometidos com SDRA na UTI Pediátrica, descrever suas principais características, o manejo clínico com ênfase na evolução ventilatória e correlacionar com os principais desfechos, especialmente mortalidade.

Métodos: Trata-se de estudo retrospectivo realizado na UTI Pediátrica do Hospital São Lucas da PUCRS que é de nível terciário com vínculo universitário. Todos os pacientes em ventilação mecânica (VM) com quadro hipoxêmico diagnosticados como SDRA foram incluídos no estudo no período de fevereiro de 2011 até dezembro de 2013 com base em revisão de prontuários. Os pacientes foram classificados segundo os critérios da AECC e também a definição de Berlin e comparados, bem como registradas suas características e evolução clínica e manejo ventilatório.

Resultados: Foram selecionados 28 pacientes. No primeiro dia de VM 20 pacientes foram selecionados como SDRA severa, 7 como SDRA moderada e 1 como SDRA leve. Houve 12 óbitos (42,8%) ao final de 28 dias, sendo 10 pacientes com classificação inicial severa e 2 moderada. Apesar de existir diferença numérica de mortalidade entre os grupos esta diferença não pode ser comprovada estatisticamente ($p=0,69$). Os quatro pacientes que fizeram uso de terapia de substituição renal foram a óbito. Todos os pacientes fizeram uso de antibiótico e 60% deles receberam mais de um esquema. Os valores médios dos parâmetros ventilatórios mensurados foram PIP de 35 ± 6 , PEEP 9 ± 3 e FiO_2 $0,73 \pm 0,19$. A mediana do tempo de ventilação mecânica em dias foi de 7 (IIQ 5-14) e o tempo de internação 12 dias (IIQ 6-26).

Conclusões: O emprego da definição de Berlin foi útil na identificação dos pacientes mais graves nesta pequena amostra. Apesar do adequado manejo ventilatório ter melhorado o prognóstico dos pacientes com SDRA as taxas de mortalidade continuam elevadas e reduzi-las é um grande desafio. Mais estudos específicos da população pediátrica são necessários

Palavras-chave: Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo, SDRA, ventilação mecânica, UTI Pediátrica, Pediatria.

ABSTRACT

The Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) described for the first in 1967 presents as its main characteristic refractory hypoxemia. Since then, many have tried to define the syndrome and 1994 the *American-European Consensus Conference* (AECC) established more accurate criteria for its diagnosis. Due to criticism to that model, in 2012 the Berlin definition was published categorizing three kinds of patients based on the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio according the severity of the hypoxemia and with a minimum level of PEEP of 5 cmH_2O . From then on it has been established: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mmHg as severe ARDS, $100 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg as moderate ARDS and $200 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg as mild ARDS. The mortality rate will be higher according to the severity of the syndrome. The research were done with adults.

Objective: To reclassify ARDS patients at Pediatric Intensive Care Unit (PICU) according to the Berlin definition, describe their main characteristics, their clinical evolution focusing on mechanical ventilation (MV) parameters relating them to outcomes, especially mortality rate.

Methods: Retrospective study carried out at the PICU at Hospital São Lucas - PUCRS, which is an academic hospital. All hypoxemic patients in MV diagnosed with ARDS were included in the study from February 2011 to December 2013 based on the patients records review. The patients were categorized according to both the AECC criteria and the Berlin definition, and then compared.

Results: 28 patients were selected. On the first day of MV, 20 patients were considered severe ARDS, 7 patients with moderate and 1 patient with mild. There were 12 deaths (42.8%) at the end of the 28th day. Among them, 10 patients were classified as severe ARDS and 2 as moderate. Despite the different mortality rate between the groups such difference cannot be statistically proved ($p=0.69$). The four patients who underwent dialysis died. All patients were on antibiotics and 60% of them on more than one regimen. The mean of the ventilatory parameters were PIP 35 ± 6 PEEP 9 ± 3 and FiO_2 0.73 ± 0.19 . The median of the time of MV was 7 days (IIQ 5-14) and the length of stay at the PICU was 12 (IIQ 6-26).

Conclusions: The Berlin definition was useful for identifying the most severe patients in this small sample. Despite the adequate ventilatory management, the mortality rate of ARDS is still high and its reduction, a big challenge. Further studies in Pediatrics are highly recommended.

Key words: Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS, mechanical ventilation, Pediatric Intensive Care Unit, Pediatrics.

INTRODUÇÃO

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) foi descrita pela primeira vez em 1967 por Ashbaugh et al em um grupo de 12 pacientes que apresentavam hipoxemia refratária ao uso suplementar de oxigênio.¹ A síndrome é deflagrada por algum insulto, pulmonar ou extra-pulmonar em que ocorre inflamação do tecido alveolar de forma heterogênea, desenvolvimento de edema e necrose dos pneumócitos. Há evolução para formação de membranas hialinas e hemorragia alveolar com proliferação intersticial de fibroblastos e miofibroblastos e progressiva fibrose organizada.² As tentativas de encontrar uma definição para SDRA foram muitas a partir de então. Mas, somente em 1994, especialistas da Europa e dos Estados Unidos se reuniram na chamada *American-European Consensus Conference (AECC)* para propor critérios diagnósticos mais acurados.³ Assim, a SDRA passou a ser descrita como uma síndrome de início agudo de hipoxemia com a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg medida em amostra de sangue arterial. Também a presença de opacidade bilaterais na radiografia antero-posterior de tórax e ausência de hipertensão atrial esquerda, com pressão na artéria pulmonar ≤ 18 mmHg, fazem parte desta definição. Houve, ainda, a criação de uma nova entidade nosológica: a lesão pulmonar aguda, na qual a hipoxemia é menos intensa ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg).^{4,5,6,7,8} Esta definição foi muito utilizada por pesquisadores e clínicos, porém tornou-se cada vez mais questionada, especialmente por não considerar os parâmetros de ventilação que modificam o quadro hipoxêmico.

Em 2011, uma atualização foi proposta pela Sociedade Europeia de Terapia Intensiva. Houveram reuniões e teleconferências entre os especialistas no assunto pelo mundo para discutir uma definição aplicável, confiável e válida para a síndrome do desconforto respiratório agudo. Como resultado, em 2012 publicaram-se os critérios da definição de Berlin.^{4,5} Clinicamente, a síndrome foi definida como um quadro de hipoxemia refratária a oxigenioterapia em que a maioria dos pacientes requer ventilação mecânica invasiva.^{3,9,10} O insulto pulmonar conhecido ou a piora dos sintomas respiratórios é chamado de agudo quando ocorre em até 7 dias. Além disso, as opacidades pulmonares bilaterais devem estar presentes e este diagnóstico

poder ser feito através de radiografia ou tomografia de tórax. Estas opacidades não devem ser atribuídas a derrame pleural, atelectasias, nódulos ou massas. O edema pulmonar não pode ser atribuído a doença cardíaca nem a sobrecarga de volume mas não se faz mais necessária a medida da artéria pulmonar. Avaliações objetivas da função cardíaca, com uso do ecocardiograma, por exemplo, devem ser realizadas em caso de dúvidas.^{4,8,11,12} A maior mudança foi o estabelecimento três categorias de gravidade da hipoxemia: leve, moderada ou severa. Assim, se a PaO_2/FiO_2 estiver entre ≤ 300 e 201 mmHg será considerado com SDRA leve; entre ≤ 200 e 101 mmHg, moderada; e se ≤ 100 mmHg severa ou grave, sendo necessária uma PEEP mínima ≥ 5 cmH₂O.^{4,5,6,13,14} O termo lesão pulmonar aguda foi extinto. As diferentes categorias foram relacionadas a prognóstico, sendo mortalidade o desfecho de escolha (27%, 32% e 34%, em SRA leve, moderada e severa, respectivamente).

Os estudos que nortearam a atualização dos critérios diagnósticos para SDRA foram realizados em pacientes adultos. É de suma importância verificar a aplicabilidade na população pediátrica e se os índices prognósticos podem ser extrapolados para esta faixa etária. O objetivo de presente estudo é reclassificar, estratificando nas diferentes categorias, os pacientes diagnosticados com SDRA em uma UTI Pediátrica, conhecer suas características, analisar os parâmetros ventilatórios ao longo da evolução da doença e relacionar os resultados com os desfechos.

MÉTODOS

Este estudo foi realizado na UTI Pediátrica do Hospital São Lucas da PUCRS, que é um hospital universitário, terciário. Nesta unidade existem 12 leitos que recebem pacientes entre 28 dias e 18 anos de idade. Esta unidade trata pacientes com diferentes patologias clínicas e oncológicas, pós operatório de cirurgia geral, neurológica, ortopédica, cardíaca, otorrinolaringológicas e transplante renal. A mortalidade geral é baixa, entre 4 e 6% por ano. O período de realização deste estudo foi de fevereiro de 2011 até dezembro de 2013 com base em dados de prontuário e trata-se de uma série de casos.

Foram incluídos todos os pacientes em ventilação mecânica (VM) diagnosticados com hipoxemia refratária que tiveram uma relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg em até 7 dias de um insulto pulmonar ou extrapulmonar conhecido ou, ainda, piora respiratória de sua condição basal. Todos os pacientes tiveram imagem radiológica compatível com opacidades bilaterais. Exames de gasometria diários foram realizados como parte da rotina da monitorização destes pacientes. Nenhum paciente recebeu pressão expiratório final positiva (PEEP) inferior a 5 cmH₂O. Todos foram submetidos a ventilação mecânica. O foco infeccioso inicial foi pulmonar na maioria dos casos (24 casos).

Os pacientes excluídos tiveram internação da UTIP com ventilação mecânica sem doença hipoxemia, com insuficiência cardíaca como causa principal da indicação de VM ou com imagem única na radiografia de tórax que fosse compatível com atelectasia, consolidação pneumônica lobar, massa ou nódulo.

Registraram-se os dados como idade, peso, sexo, diagnóstico no momento da internação, PIM 2 (*Pediatric Index of Mortality 2*), uso de antibióticos e foco infeccioso inicial, dias em ventilação mecânica, se houve reinternação na UTIP após episódio de SDRA durante a mesma internação hospitalar, uso de drogas de ação cardiovascular, uso de suporte dialítico e parâmetros ventilatórios. Os seguintes parâmetros foram registrados: PIP, PEEP, FiO₂ e relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ nos dias 1, 7 e 28.

Ainda, os pacientes com hipoxemia classificaram-se em escores de gravidade segundo os critérios de Berlin em SDRA leve se a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ entre 200-300 mmHg, moderada se a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ entre 100 e 200 ou severa se a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg. A classificação segundo a AECC também foi realizada sendo considerados com SDRA os pacientes com relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg e como lesão pulmonar aguda se esta relação foi inferior a 300 mmHg. Se o paciente estivesse em ventilação mecânica mas com a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ acima de 300 mmHg era considerado como não SDRA. Os pacientes foram classificados no primeiro e no sétimo dias de VM. O desfecho mais importante foi mortalidade ao final do período de 28 dias. Nenhum paciente teve inserido cateter de Swan-Ganz para medir pressão de artéria pulmonar.

O uso das duas classificações permite comparações entre elas, sendo que, de acordo com a gravidade da hipoxemia lesão pulmonar aguda e SDRA leve são equivalentes pois ambas são diagnosticadas pela relação PaO_2/FiO_2 entre 200 e 300mmHg.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina e do Hospital São Lucas da PUCRS.

ANÁLISE DOS DADOS

De acordo com os tipos de variáveis os dados são expressos em frequência, mediana e intervalo interquartil ou média e seu respectivo desvio-padrão. Variáveis contínuas foram testadas para normalidade usando o teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis categóricas serão expressas em percentagem. O teste exato de Fischer para pequenas amostras foi utilizado. Um valor de $p < 0,05$ significa diferença estatística significativa. Para análise dos dados foi utilizado programa SPSS versão 20.0 (SPSS Inc. USA).

RESULTADOS

De acordo com os critérios de inclusão foram elegíveis 28 pacientes. A mortalidade geral ao final de 28 dias foi de 42,8% (12 pacientes).

A mediana da idade dos pacientes foi de 11 meses(4-20), 17 pacientes (60,7%) do sexo feminino e a mediana de peso em quilogramas de 7(4-10). A mortalidade esperada pelo uso do *Pediatric Index of Mortality 2* (PIM 2) foi de 6 pacientes e a mortalidade encontrada foi o dobro deste número. A mediana dos dias de internação na UTIP foi de 12(6-26).

O motivo de internação mais frequente destes pacientes foi um quadro séptico, com predomínio de infecções pulmonares. Todos fizeram uso de esquema antibiótico, sendo que 60% dos pacientes receberam mais de um esquema. Nove

pacientes usaram oseltamivir empiricamente e somente em um foi confirmado infecção pelo vírus H1N1.

Em relação ao uso de drogas de ação cardiovascular, como inotrópicos e vasopressores, somente um paciente não necessitou esta intervenção. Ele foi classificado inicialmente como SDRA moderada e teve desfecho clínico favorável. Quatro pacientes fizeram necessitaram suporte dialítico, sendo todos classificados como SDRA grave e todos foram a óbito.

No primeiro dia de VM 20 pacientes (69%) foram classificados como portadores de SDRA grave, 7 pacientes como SDRA moderada (24,1%) e um paciente foi classificado como SDRA leve (3,4%) segundo a definição de Berlin. Entre os pacientes com SDRA grave houve 10 óbitos, 2 entre os pacientes com SDRA moderada e não houve óbito em SDRA leve. Paralelamente, segundo a AECC, 27 pacientes eram considerados com SDRA e um como lesão pulmonar aguda, sendo todos os óbitos nos pacientes ditos com SDRA. No sétimo dia, dos 12 pacientes não sobreviventes 10 (83%) já tinham ido a óbito. Entre os sobreviventes, três pacientes já estavam extubados, 7 tinham melhora no escore de gravidade da SDRA, 7 mantinham o mesmo escore e apenas 1 paciente teve piora do escore de gravidade. Apenas dois pacientes foram a óbito após o sétimo dia de VM sendo sua classificação no momento do evento como SDRA grave. Entre os pacientes ainda em VM no sétimo dia, sete eram classificados como portadores de SDRA grave, 3 SDRA moderada, 1 paciente SDRA leve e 4 pacientes estavam em VM mas não tinham hipoxemia (relação $PaO_2/FiO_2 \geq 300$ mmHg) sendo chamados de não-SDRA. No 28º dois pacientes estavam em ventilação não invasiva, sendo os demais sobreviventes sem suporte ventilatório. O critério de cura utilizado foi estar livre de ventilação mecânica invasiva e o dia da extubação foi considerado como o dia da cura.

Em relação aos parâmetros ventilatórios mensurados encontrou-se no primeiro dia de VM valores médios de PIP de 35 ± 6 , PEEP 9 ± 3 e FiO_2 $0,73 \pm 0,19$ enquanto que os pacientes no sétimo dia apresentaram os seguintes valores: PIP 31 ± 7 , PEEP 9 ± 3 e FiO_2 $0,58 \pm 0,29$. A mediana do tempo de ventilação mecânica em dias foi de 7(5-14).

Dos 16 sobreviventes, 9 (56%) tiveram reinternação na UTIP após episódio de SDRA durante a mesma internação hospitalar. Seis destes tinham escore no primeiro dia de SDRA grave, enquanto três eram considerados SDRA moderada.

DISCUSSÃO

Neste estudo podemos delinear o perfil do paciente com síndrome do desconforto respiratório agudo em uma unidade de terapia intensiva pediátrica na região sul do Brasil. A mortalidade em nossa amostra foi elevada em relação a mortalidade geral da unidade que é de 4 a 6% por ano. Isto evidencia a gravidade dos pacientes selecionados. Este fato corrobora os dados de estudos prévios que utilizaram a definição de Berlin para o diagnóstico de SDRA.^{1,2,5,16} Neste estudo tivemos 12 óbitos (42,8%) ao final do período de 28 dias, sendo 10 pacientes dos 20 classificados como SDRA severa no primeiro dia de ventilação mecânica (50%) e dois óbitos entre os pacientes classificados como SDRA moderada (28,5%). Não houve mortalidade na classificação SDRA leve. Quando se compara mortalidade entre pacientes com SDRA severa e moderada, no entanto, o resultado não é significativo estatisticamente ($p=0,69$). Se utilizarmos a antiga definição da AECC todos os pacientes que foram a óbito são classificados como SDRA (44,4%).

A definição de Berlin estratificou os pacientes com SDRA em três categorias diferentes tendo como principal critério a hipoxemia em vigência de um valor de PEEP mínimo de 5 mmHg. Deste modo são classificados como SDRA severa, pacientes com relação $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ mmHg, moderada se PaO_2/FiO_2 entre 100 e 200 mmHg e leve se PaO_2/FiO_2 entre 200 e 300 mmHg.^{4,5} Neste estudo a média da PEEP tanto no primeiro quanto no sétimo dia de VM foi de 9 ± 3 , o que demonstra que o manejo ventilatório obedeceu ao preconizado na literatura. Os valores de PIP foram elevados, tendo uma média de 35 ± 6 no primeiro dia e de 31 ± 7 no 7º dia

evidenciando necessidade de uso de pressões altas para ventilar pulmões pouco complacentes.

No sétimo dia, dez dos doze pacientes não sobreviventes já tinham ido a óbito. Os dois pacientes que faleceram após eram classificados como SDRA grave no 7º dia. Neste dia, 7 pacientes tinham melhora do escore de gravidade, 7 mantinham o mesmo e um paciente teve piora no escore associado a deteriorização clínica. Três pacientes já haviam sido extubados. Chama atenção a ocorrência da maioria dos óbitos na primeira semana de VM levando a acreditar que a terapêutica específica deve ser instituída o mais precocemente possível, principalmente quando o diagnóstico for de SDRA severa. Neste sentido a definição de Berlin é vantajosa em relação a classificação da AECC uma vez que identifica mais claramente os pacientes mais graves.

O PIM 2 é utilizado em UTI Pediátrica como preditor de mortalidade em uma população geral e é realizado no primeiro dia de internação. Em nosso estudo a mortalidade esperada para a amostra foi de 6 pacientes. Entretanto foram 12 óbitos, o que sugere que este índice não é fidedigno quando aplicado a um conjunto de pacientes muito graves clinicamente e também quando o tempo de internação é bastante longo. O tempo de internação teve mediana de 12 dias, sendo que entre os 16 pacientes sobreviventes, 10 tiveram um tempo de internação maior de 10 dias. A maior permanência foi 77 dias. Cabe salientar que os pacientes podem ter piora clínica durante a estadia na unidade de terapia intensiva, e especialmente durante o período de ventilação mecânica, muitas vezes associados a infecção nosocomial. Através da análise da evolução dos pacientes podemos perceber que 60% deles fizeram uso de mais de um esquema de antibióticos sugerindo superinfecção. De fato, a sepse geralmente se relaciona a um quadro mais grave de SDRA e a um período mais longo de recuperação da lesão pulmonar aumentando a taxa de mortalidade.¹⁷

Outro dado que reitera a gravidade dos pacientes foi o uso de drogas de ação cardiovascular, como inotrópicos ou vasopressores, ocorrido em 96% da amostra. Além disso, quatro pacientes necessitaram terapia de substituição renal (14%). Todos foram classificados com SDRA severa e nenhum sobreviveu. Em estudo com adultos até 35% dos pacientes com SDRA desenvolveram insuficiência renal aguda, o que aumentou dramaticamente a mortalidade.¹⁶

Nosso estudo sugere que a definição de Berlin na UTI Pediátrica pode ser utilizada e a maior contribuição está na identificação dos pacientes mais graves. A literatura já demonstrou a aplicabilidade na população pediátrica.¹⁵ Uma vez que a classificação seleciona os pacientes por gravidade e traça um perfil prognóstico as intervenções passam a ser mais precoces e agressivas a fim de evitar um desfecho desfavorável. Acreditamos que não foi possível encontrar diferença estatística de mortalidade entre as diferentes categorias devido ao pequeno tamanho desta amostra e por ser um estudo retrospectivo em que foram incluídos os pacientes com diagnóstico prévio de SDRA. Desta forma, as comparações com a classificação segundo a AECC também ficam prejudicadas. A escolha da reavaliação dos pacientes no sétimo ocorreu devido a observação da maior frequência do desfecho mortalidade neste período.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ashbaugh DG, Bigelow B, Pettu TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2:319-23.
 2. Thille WA, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Rodriguez JM, et al. Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. *American Thoracic Society* 2013; 187(7):761-7. DOI 10.1164/rccm.201211-1981OC.
 3. Janz DR, Ware LB. Approach to the Patient with the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Clinical Chest Med* 2014; 35(4):685-96 DOI 10.1016/j.ccm.2014.08.007.
 4. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 2012; 38(10):1573-82 DOI 10.1007/s00134-012-2682-1.
 5. Ranieri MV, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome The Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307(23): 2526-33.
 6. Villar J, Kacmarek RM. The American-European Conference definition of the acute respiratory distress syndrome is dead, long live positive end-expiratory pressure! *Med Intensiva* 2012; 36 (8): 571-5.
 7. Thomas NJ, Jouvett P, Willson D. Acute Lung Injury in Children – Kids Really Aren't Just “Little Adults”. *Pediatric Critical Care Medicine* 2013; 14(4):429-32. DOI 10.1097/PCC.0b013e31827456aa.
 8. Fioretto JR, Carvalho WB. Temporal evolution of acute respiratory distress syndrome definitions. *Jornal de Pediatria* 2013; 89(6):523-30. DOI 10.1016/j.jped.2013.02.023.
 9. Carl F. Mechanical Ventilation with Lung Protective Strategies: What Works? *Critical Care Clinical* 2011; 27(3):469-86. DOI 10.1016/j.ccc.2011.05.008.
 10. Barbas CSV, Isola AM, Caser E. What is the future of acute respiratory distress syndrome after the Berlin definition? *Current Opinion Critical Care* 2014; DOI 10.1097/MCC.000000000000058.
 11. Luedike P, Totzeck M, Meyer C, Westenfels R, et al. Act fast and ventilate soft: The Düsseldorf hand-on translation of the acute respiratory distress syndrome Berlin definition. *Journal of Critical Care* 2014; DOI 10.1016/j.jcrc.2014.03.024.
 12. Costa ELV, Amato MBP. The new definition for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: is there room for improvement? *Current*
-

- Opinion in Critical Care 2013; 19(1):16-23. DOI 10.1097/MCC.obo13e32835c50b1.
13. Villar J, Pérez-Méndez L, Blanco J, Añón M, Blanch L, Belda J, et al. A universal definition of ARDS: the PaO₂/FiO₂ ratio under a standard ventilator setting – a prospective, multicenter validation study. *Intensive Care Medicine* 2013; DOI 10.1007/s00134-012-2803-x.
 14. Mauri T, Bellani G, Confalonieri A, Tagliabue P, Turella M, Coppadoro A, et al. Topographic Distribution of Tidal Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome: Effects of Positive End-Expiratory Pressure and Pressure Support. *Critical Care Medicine* 2013; 41(7):1664-73. DOI 10.1097/CCM.0b013e318287f6e7.
 15. Needham DM, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Dinglas VD, Sevransky J E, et al. Lung protective mechanical and two year survival in patients with acute lung injury: prospective cohort study. *BMJ* 2012; 344:e2124.
 16. Seeley EJ. Updates in the Management of Acute Lung Injury: A Focus on the Overlap Between AKI and ARDS. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2013; 20(1):14-20. DOI 10.1053/j.ackd.2012.10.001.
 17. Monahan LJ. Acute Respiratory Distress Syndrome. *Current Problem Pediatric Adolescent Health Care* 2013. DOI 10.1016/j.cppeds.2014.110.004
-

Tabela 1 - Dados demográficos

| Pacientes (N) | 28 |
|----------------------------|-----------------|
| IDADE (MESES) | 11 (IIQ 4 - 20) |
| SEXO FEMININO | 17 (60,7) |
| PESO(KG) | 7 (IIQ 4 - 10) |
| DIAS NA UTI † | 12 (IIQ 6 - 26) |
| DIAS EM VM* | 7 (IIQ 5 - 14) |
| REINTERNAÇÃO | 9 (32,1) |
| TSR ‡ | 4 (14,3) |
| SUPERINFECÇÃO [!] | 17 (60,7) |
| MORTALIDADE | 12 (42,8) |

Os dados são mostrados em frequência e porcentagem ou em mediana e intervalo interquartil quando apropriado. ‡ Terapia de Substituição Renal; †Unidade de Terapia Intensiva; * Ventilação Mecânica; [!] uso de mais de um esquema antibiótico.

Tabela 2 - Classificação e desfecho clínico

| Definição | Classificação | Pacientes (28) ' | Cura D28 " | Óbito D28 "" | | | |
|---------------------------|-----------------------|------------------|------------|--------------|-------|----|--------|
| BERLIN D1 [*] | severa | 20 | 69,0% | 10 | 62,5% | 10 | 83,3% |
| | moderada | 7 | 24,1% | 5 | 31,3% | 2 | 16,7% |
| | leve | 1 | 3,4% | 1 | 6,3% | 0 | 0,0% |
| AECC D1 | SDRA † | 27 | 93,1% | 15 | 93,8% | 12 | 100,0% |
| | LPA ‡ | 1 | 3,4% | 1 | 6,3% | 0 | 0,0% |
| BERLIN D7 [≈] | óbito | 10 | 34,5% | 0 | 0,0% | 10 | 83,3% |
| | severa | 7 | 24,1% | 5 | 31,3% | 2 | 16,7% |
| | moderada | 3 | 10,3% | 3 | 18,8% | 0 | 0,0% |
| | leve | 1 | 3,4% | 1 | 6,3% | 0 | 0,0% |
| | não SDRA [!] | 4 | 13,8% | 4 | 25,0% | 0 | 0,0% |
| | extubado | 3 | 10,3% | 3 | 18,8% | 0 | 0,0% |
| AECC D7 | óbito | 10 | 34,5% | 0 | 0,0% | 10 | 83,3% |
| | SDRA | 10 | 34,5% | 8 | 50,0% | 2 | 16,7% |
| | LPA | 1 | 3,4% | 1 | 6,3% | 0 | 0,0% |
| | não SDRA | 4 | 13,8% | 4 | 25,0% | 0 | 0,0% |
| | extubado | 3 | 10,3% | 3 | 18,8% | 0 | 0,0% |

† Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo; ‡ Lesão Pulmonar Aguda; ' número total de pacientes da amostra; " número de pacientes curados no 28º dia; "" número de pacientes que foram a óbito até o 28º dia; ! pacientes em ventilação mecânica sem hipoxemia; * primeiro dia de ventilação mecânica; ≈ sétimo dia de ventilação mecânica.

Tabela 3 - Evolução dos parâmetros ventilatórios

| PARÂMETROS | PARÂMETROS | DESVIO-PADRÃO | PACIENTES |
|----------------------------|------------|---------------|-----------|
| PEEP' DIA 1 | 9 | 3 | 28 |
| PEEP DIA 7 | 9 | 3 | 15 |
| PIP" DIA 1 | 35 | 6 | 28 |
| PIP DIA 7 | 31 | 7 | 15 |
| FIO ₂ ''' DIA 1 | 0,73 | 0,19 | 28 |
| FIO ₂ DIA 7 | 0,58 | 0,29 | 15 |

' Pressão Expiratória Final Positiva; " Pressão Inspiratória Positiva; ''' Fração Inspirada de Oxigênio.

CAPÍTULO IV

4.1 CONCLUSÕES

Com base neste estudo podemos concluir que a definição de Berlin para Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo está baseada na relação entre PaO_2/FiO_2 para diagnosticar hipoxemia e a subdivisão em três diferentes categorias tem como base a severidade desta. Esta definição foi criada por médicos intensivistas nas unidades de pacientes adultos e a validação ocorreu nesta população e não há considerações específicas para a pediatria. Não se leva em conta que fatores de risco, etiologia, fisiopatologia e desfechos podem ser diferentes nas crianças. Um dos principais problemas na aplicação da definição de Berlin em pediatria é a necessidade de medida invasiva da pressão de oxigênio arterial. Na UTI Pediátrica usa-se cada vez mais a oximetria de pulso para monitorização da hipoxemia sendo que medidas invasivas frequentes são reservadas para os pacientes com hipoxemia mais grave ou com comprometimento cardiovascular e deste modo pode haver uma incidência subestimada da verdadeira ocorrência de SDRA. Outro fato importante é que a relação PaO_2/FiO_2 é muito influenciada pelos parâmetros ventilatórios utilizados, o que altera o real grau de severidade da doença.

No presente estudo pôde-se redefinir o diagnóstico de SDRA nos pacientes da amostra conforme a definição de Berlin em portadores de doença leve, moderada ou severa. Todos utilizaram PEEP mínima de 5cmH₂O durante o período de VM. Todos fizeram uso de antibioticoterapia e somente um paciente não necessitou suporte com droga de ação cardiovascular. A mortalidade ao final de 28 dias foi de 42,8%.

Baseando-se nas diferenças entre as populações adulta e pediátrica outros indicadores de hipoxemia estão sendo utilizados, principalmente no âmbito da UTI Pediátrica, como o índice de oxigenação e o índice de saturação que são medidas mais fidedignas uma vez que levam em consideração a pressão média das vias aéreas durante a ventilação mecânica. Atualmente, um grupo no chamado *Pediatric*

Conclusões

Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC) vem trabalhando com o objetivo de definir mais adequadamente a síndrome do esforço respiratório agudo e seu manejo clínico nos pacientes pediátricos.

O nosso estudo serve como base para pesquisas futuras em que comparações entre as diferentes definições podem ocorrer com o objetivo de identificar a mais aplicável e mais adequada em nosso meio. Tudo leva a crer que a classificação sob a orientação do PALICC será a mais compatível com a nossa realidade.
