ELIANE ROSELI BARREIRA

**Utilização da nova definição de Berlim no diagnóstico
da síndrome do desconforto respiratório agudo em
crianças criticamente doentes**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Alexander Roberto Precioso

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Barreira, Eliane Roseli

Utilização da nova definição de Berlim no
diagnóstico da síndrome do desconforto respiratório
agudo em crianças criticamente doentes / Eliane
Roseli Barreira. -- São Paulo, 2018.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Pediatria.

Orientador: Alexander Roberto Precioso.

Descritores: 1.Cuidados críticos 2.Epidemiologia
3.Pediatria 4.Respiração artificial 5.Síndrome do
desconforto respiratório do adulto 6.Lesão pulmonar
aguda 7.Insuficiência respiratória

USP/FM/DBD-058/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

Dedicatória

Aos meus pais, Irene e Luiz

Agradecimentos

A publicação desta tese encerra um processo iniciado em 2012, uma trajetória onde o percurso, repleto de aprendizado, dificuldades e superações, foi ainda mais significativo do que a chegada. Sem dúvida, foi uma tarefa árdua, onde tive a felicidade de contar com pessoas que me orientaram, auxiliaram e emprestaram a coragem necessária para chegar a este momento. A estas pessoas admiráveis gostaria, agora, de manifestar meus agradecimentos.

Antes e acima de tudo, agradeço aos meus pais, Irene e Luiz, por me incentivarem no caminho do conhecimento e por me ensinarem o valor da honestidade, do amor ao trabalho e do respeito ao ser humano.

Ao meu esposo Osiris e às minhas filhas, Isadora e Livia, pelo apoio e incentivo durante os longos anos dedicados a este projeto, pela tolerância e compreensão que apenas o amor em família é capaz de conceder.

Às minhas queridas colegas Gabriela O. C. Munoz, Priscilla O. Cavalheiro, Adriana S. Suzuki e Natália V. Gaspare que, então jovens residentes, me inspiraram a iniciar este desafio. Agradeço pela confiança, pelo trabalho árduo e entusiasmo que me emprestaram, sem os quais a execução deste estudo não teria sido possível. A elas, espero ter inspirado o interesse pela ciência e deixado o exemplo de conduta ética, qualidades essenciais à formação de qualquer médico e pesquisador.

A Alexander Roberto Precioso, orientador e querido amigo, pela confiança depositada em mim. Por respeitar minhas ideias e autonomia, por me guiar na redação desta tese com serenidade e profissionalismo.

A Juliana Carvalho, pela intensa colaboração desde o início deste projeto. Por todos os ensinamentos, oportunidades e incentivo à minha carreira científica. Muito obrigada!

Ao Dr. Alfredo Gilio, por acreditar nesta iniciativa e auxiliar em seu financiamento e viabilização; pelo incentivo à minha formação como pesquisadora e pelo trabalho constante na preservação da Divisão de Pediatria do Hospital Universitário neste momento de tantas dificuldades.

Ao querido amigo Shieh, pelo apoio e amizade constantes ao longo de mais de 20 anos de convivência e pela valiosa contribuição neste e em tantos outros projetos.

Aos colegas da UTI Pediátrica do Hospital Universitário da USP, Albert Bousso, Patricia Góes, Andrea Cordeiro, Daniela Souza, Iracema Fernandes e José Carlos Fernandes, por compartilharem suas experiências e dividirem seus conhecimentos, pela constante parceria na busca da recuperação de nossos pequenos pacientes, cada um, à sua maneira, contribuindo com a formação da profissional que sou hoje.

À minha querida amiga Débora Moraes Cardoso, profissional exemplar, modelo de ética e conduta moral, porto seguro nos momentos de dificuldades.

Às fisioterapeutas do Hospital Universitário da USP, Lilian Yoshimura e Marcela Bathan, pelo empenho e profissionalismo neste estudo e no convívio diário.

Aos meus pequenos pacientes e a seus pais que, em meio à dor da doença, tiveram a grandeza de colaborar com a realização desta pesquisa. Acima de tudo, por me ajudarem a compreender a dimensão do ser humano, a infinitude do amor entre pais e filhos e por fazerem reavivar, todos os dias, a certeza e gratidão por minha escolha profissional.

A todos os pesquisadores que colaboraram na execução deste projeto e que constituíram o Grupo Brasileiro de Pesquisa em Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo Pediátrica, pelo empenho e dedicação na realização deste trabalho: *Hospital Universitário da USP*: Albert Bousso, Lilian Yoshimura Fernandes, Marcela Batan Alith; *Instituto da Criança da USP*: Arthur Figueiredo Delgado; *Santa Casa de Misericórdia de São Paulo*: Regina Grigolli Cesar, Fábio Henrique de Nuncio, Adriana Coppini; *Hospital A. C. Camargo*: Thaís Netto de Mello Cesar, Isaura Rodrigues Cezar, Regina Grigolli Cesar; *Hospital Municipal Infantil Menino Jesus*: Toshio Matsumoto, Eliana Regina Marques Zlochevsky, Andreza Holanda de Oliveira Pinheiro, Ariane Moreira Carvalho da Silva, Maitê Ribeiro; *Hospital das Clínicas da UNICAMP*: Carlos Eduardo Lopes, Ricardo Vilela, Anita Moreno Garcia, Camila Antunes Bastos Silva, Clarice Lansneaux Barbosa, Marcela Santos Leite, Júlia Sara Giovelli da Silveira, Fernanda Favali Kruger; *Hospital Estadual de Sumaré*: Marcelo Barciela Brandão, Marina Nicolau Portas, Mariana de Freitas Fedato Valente, Patricia da Silva, Angélica Cristina Lima; *Hospital Cruz Azul*: Camila Dall' Antonia Santiago, Laura Fonseca Darmaros.

“A good question is never answered. It is not a bolt to be tightened into place, but a seed to be planted and to bear more seed toward the hope of greening the landscape of idea.”

John Ciardi

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação.

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo. Divisão de Biblioteca e Documentação. 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de Abreviaturas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1.	Os critérios de Murray	4
1.2.	A definição da AECC.....	7
1.3.	O consenso de Delphi	13
1.4.	A definição de Berlim	14
1.5.	Crítérios diagnósticos de SDRA em Pediatria	17
1.6.	Epidemiologia e mortalidade da SDRA	18
1.7.	Terapêutica da SDRA	22
2	JUSTIFICATIVAS PARA A REALIZAÇÃO DO ESTUDO	32
3	HIPÓTESE.....	34
4	OBJETIVOS.....	36
4.1.	Primário	37
4.2.	Secundário	37
4.3.	Exploratório	37
5	MÉTODOS.....	38
5.1.	Desenho do estudo	39
5.2.	Local do estudo	39
5.3.	Período do estudo	40
5.4.	População do estudo.....	40
5.5.	Coleta de Dados.....	40
5.6.	Definições.....	45
5.7.	Desfechos	46
5.8.	Controle de qualidade	49
5.9.	Registro, inserção e tratamento dos dados	51

5.10. Cálculo do tamanho da amostra.....	53
5.11. Análise estatística	53
5.12. Aspectos éticos	55
6 RESULTADOS	56
6.1. Descrição da população do estudo	57
6.2. Diagnósticos de admissão.....	62
6.3. Prevalência, distribuição e desfechos de pacientes com SDRA de acordo com as definições da AECC e de Berlim.....	67
6.4. Características clínicas e desfechos em pacientes com e sem SDRA de acordo com a definição de Berlim	69
6.5. Características dos pacientes com SDRA (Berlim)	71
6.6. Análise da mortalidade de acordo com a UTIP participante.....	91
7 DISCUSSÃO.....	92
7.1. Diferenças entre os pacientes com e sem SDRA de acordo com a definição de Berlim	93
7.2. Semelhanças entre os pacientes com e sem SDRA de acordo com a definição de Berlim	95
7.3. Fatores desencadeantes de SDRA de acordo com a definição de Berlim	97
7.4. Características da SDRA de causa infecciosa	98
7.5. Prevalência observada de SDRA	101
7.6. Impacto do critério diagnóstico na prevalência e mortalidade de SDRA	102
7.7. Mortalidade de acordo com a definição de Berlim.....	103
7.8. NDLVM de acordo com a definição de Berlim.....	106
7.9. Fatores de risco para mortalidade em pacientes com SDRA de acordo com a definição de Berlim	106
7.10. Causas de óbito em pacientes com SDRA	108
7.11. Análise de sobrevida de acordo com a definição de Berlim	109
7.12. Impacto do momento de classificação nos desfechos	110
7.13. Parâmetros ventilatórios e de gasometria entre as categorias de SDRA de acordo com a definição de Berlim	111
7.14. Práticas ventilatórias utilizadas nos pacientes com SDRA neste estudo.....	114
7.15. Terapêuticas adjuvantes utilizadas em pacientes com SDRA ..	117
7.16. Considerações Finais	118

8	CONCLUSÕES.....	122
9	ANEXOS.....	124
9.1.	Anexo A. Folha de triagem para admissão no estudo.....	125
9.2.	Anexo B. Formulário de registro de dados	126
9.3.	Anexo C. Manual de procedimentos do estudo.....	130
9.4.	Anexo D. Folha de registro do projeto de pesquisa na Plataforma Brasil.....	162
9.5.	Anexo E. TCLE.....	163
9.6.	Anexo F. Artigo publicado na Critical Care Medicine	167
9.7.	Anexo G. Convite para participação em estudo internacional...	174
10	REFERÊNCIAS	175

Listas

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Fluxograma dos pacientes do estudo	58
Figura 2 -	Curvas de sobrevida aos 60 dias aos pacientes com SDRA (Berlim)	.84

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Escore de Lesão Pulmonar desenvolvido por Murray	6
Tabela 2 -	Critérios diagnósticos utilizados para definir SARA antes de 1994	8
Tabela 3 -	Critérios diagnósticos de LPA e SDRA de acordo com a definição da AECC	10
Tabela 4 -	Critérios diagnósticos de SDRA propostos pelo consenso de Delphi	14
Tabela 5 -	Critérios diagnósticos de SDRA de acordo com a definição de Berlim	16
Tabela 6 -	Estudos pediátricos de SDRA utilizando a definição da AECC	20
Tabela 7 -	Número de pacientes admitidos de acordo com o centro participante	59
Tabela 8 -	Características gerais da população do estudo	61
Tabela 9 -	Diagnósticos de admissão dos 562 participantes do estudo	63
Tabela 10 -	Características das infecções que determinaram a internação	65
Tabela 11 -	Agentes etiológicos das infecções que determinaram a internação	66
Tabela 12 -	Distribuição e comparações dos desfechos para pacientes com LPA/SDRA (AECC e Berlim)	68

Tabela 13 - Características clínicas e desfechos em pacientes com e sem SDRA de acordo com a definição de Berlim	70
Tabela 14 - Diagnósticos de admissão dos pacientes com SDRA (Berlim)	71
Tabela 15 - Comorbidades identificadas em pacientes com SDRA (Berlim)	72
Tabela 16 - Fatores desencadeantes da SDRA (Berlim)	73
Tabela 17 - Focos de infecção nos casos de SDRA (Berlim)	74
Tabela 18 - Agentes etiológicos das infecções causadoras da SDRA (Berlim)	75
Tabela 19 - Comparações dos desfechos entre as categorias de gravidade de SDRA (Berlim).....	77
Tabela 20 - Descrição das características clínicas dos pacientes sobreviventes e não sobreviventes diagnosticados com SDRA (Berlim)	78
Tabela 21 - Análise não ajustada dos fatores relacionados à mortalidade nos pacientes com SDRA (Berlim)	80
Tabela 22 - Análise dos fatores relacionados à mortalidade por SDRA (Berlim) ajustada para variáveis de confusão	82
Tabela 23 - Mortalidade entre as categorias de gravidade classificadas no primeiro e no segundo dia do diagnóstico de SDRA (Berlim)	86
Tabela 24 - Valores de gasometria e parâmetros ventilatórios no dia da pior PaO ₂ /FiO ₂ nas categorias de gravidade de SDRA (Berlim)	88

Tabela 25 - Terapêuticas adjuvantes indicadas e ministradas aos pacientes com SDRA (Berlim)	90
Tabela 26 - Frequência de óbitos de acordo com a UTI participante.....	91

LISTA DE ABREVIATURAS

AECC	<i>American-European Consensus Conference</i> ou Conferência de Consenso Americano Europeu
BNM	Bloqueador neuromuscular
C _{est}	Complacência estática do sistema respiratório
cm H ₂ O	Centímetros de água
CPAP	<i>Continuous positive airway pressure</i> ou pressão positiva contínua nas vias aéreas
C _{sr}	Complacência dinâmica do sistema respiratório
ECMO	<i>Extracorporeal membrane oxygenation</i> ou oxigenação com membrana extracorpórea
FiO ₂	Fração inspirada de Oxigênio
IC	Intervalo de Confiança
IMOS	Insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas
IO	Índice de oxigenação
IQ	Intervalo interquartil
LPA	Lesão Pulmonar Aguda
mL/Kg	Mililitros por quilograma
NDLVM	Número de dias livres de ventilação mecânica
NOi	Óxido Nítrico Inalatório
PaCO ₂	Pressão arterial de CO ₂
PALLIC	<i>Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference</i> ou Conferência de Consenso de Lesão Pulmonar Aguda Pediátrica
PaO ₂	Pressão arterial de Oxigênio
PAPO	Pressão de artéria pulmonar ocluída
PEEP	<i>Positive end expiratory pressure</i> ou pressão positiva expiratória final
PIM	Pediatric Index of Mortality
PPI	Pico de Pressão Inspiratória
PPlat	Pressão de Plateau
PRISM	Pediatric Risk of Mortality
PRVC	Pressure Regulated Volume Control
RC	Razão de chances

RR	Risco Relativo ou Razão de Risco
SARA	Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto
SDR	Síndrome do Desconforto Respiratório (do recém nascido)
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SNC	Sistema nervoso central
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGI	<i>Tracheal Gas Insufflation</i> ou insuflação de gás traqueal
UTIP	Unidade(s) de terapia intensiva pediátrica
VAFO	Ventilação com Alta Frequência Oscilatória
VC	Volume corrente
VM	Ventilação mecânica
VSR	Vírus Sincicial Respiratório
ΔP	Gradiente de Pressão

Resumo

Barreira ER. *Utilização da nova definição de Berlim no diagnóstico da síndrome do desconforto respiratório agudo em crianças criticamente doentes* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

INTRODUÇÃO: Em 1994, a Conferência de Consenso Americano-Europeu estabeleceu pela primeira vez critérios diagnósticos para definir a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo, critérios estes utilizados desde então em adultos e crianças. Em 2012, uma nova definição – a chamada definição de Berlim - foi proposta para adultos, porém sem referências quanto à sua aplicabilidade na faixa etária pediátrica. O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência, os desfechos e os fatores associados à ocorrência de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo em crianças, utilizando a definição de Berlim, em comparação à definição da Conferência de Consenso Americano-Europeu. **MÉTODOS:** Estudo de coorte prospectivo, multicêntrico, realizado entre março e setembro de 2013 em oito Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica no estado de São Paulo. Todas as crianças de 1 mês a 15 anos admitidas nos centros participantes foram consideradas elegíveis e avaliadas diariamente quanto à presença de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo, de acordo com as definições da Conferência de Consenso Americano-Europeu e de Berlim, com os respectivos desfechos. **RESULTADOS:** Dentre os 562 pacientes admitidos no estudo, 58 (10,3%) e 57 (10%) pacientes desenvolveram Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo, de acordo com as definições da Conferência de Consenso Americano-Europeu e de Berlim, respectivamente. Dentre os pacientes diagnosticados, conforme a definição de Berlim, nove (16%) tiveram Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo leve, 21 (37%) moderada e 27 (47%) grave. Em comparação com pacientes que não desenvolveram a síndrome, pacientes com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo tiveram maior número de comorbidades, maiores escores de gravidade à admissão, maior tempo de internação hospitalar, maior duração de ventilação mecânica e maior mortalidade ($p<0,05$). As comparações de desfechos entre as três categorias de gravidade de acordo com a definição de Berlim mostraram diferenças significativas no número de dias livres de ventilação mecânica (21, 20 e 5 dias, $p<0,001$) e de mortalidade (0, 15% e 41%, $p=0,02$) entre pacientes com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo leve, moderada e grave, respectivamente. Estas diferenças foram observadas apenas para pacientes com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo grave em relação aos outros dois grupos. Não foram observadas diferenças no tempo de internação em UTI e tempo de internação hospitalar entre as três categorias de gravidade. **CONCLUSÕES:** A definição de Berlim é capaz de identificar um subgrupo de pacientes com piores desfechos, conforme demonstrado pelo menor número de dias livres de ventilação mecânica e maior

mortalidade em crianças com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo grave.

Descritores: terapia intensiva; epidemiologia; pediatria; ventilação mecânica; síndrome do desconforto respiratório agudo; lesão pulmonar aguda; insuficiência respiratória.

Abstract

Barreira ER. *Utilization of the new Berlin definition for the diagnosis of acute respiratory distress syndrome in critically ill children* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

INTRODUCTION: In 1994, the American-European Consensus Conference first established the diagnostic criteria to define Acute Respiratory Distress Syndrome. Since then, these criteria have been used to define the syndrome in both adults and children. In 2012, a new definition – the so-called Berlin definition – was proposed to be used in adults, but no references were made regarding its applicability in children. The objective of this study was to evaluate the prevalence, outcomes and risk factors associated with the development of Acute Respiratory Distress Syndrome in children according to the Berlin definition as compared with the American-European Consensus Conference definition. **METHODS:** A prospective, multicenter cohort study conducted from March to September 2013 at eight Pediatric Intensive Care Units located at the state of São Paulo. All children aged 1 month to 15 years old who met eligibility criteria were evaluated daily for the presence of Acute Respiratory Distress Syndrome according to the American-European Consensus Conference and the Berlin definitions, and related outcomes. **RESULTS:** Of the 562 patients included, Acute Respiratory Distress Syndrome developed in 58 (10.3%) and 57 (10%) patients, according to the American-European Consensus Conference and the Berlin definitions, respectively. Among patients diagnosed according to the Berlin definition, 9 (16%) were classified as mild, 21 (37%) moderate, and 27 (47%) severe. Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome had a significantly higher number of comorbidities, higher severity scores at admission, longer hospital length of stay, longer duration of mechanical ventilation and higher mortality ($p < 0.05$) than patients who did not develop the syndrome. Comparisons across the three severity categories according to the Berlin definition showed significant differences in the number of ventilator-free days (21, 20 and 5 days, $p < 0.001$) and mortality (0.15% and 41%, $p < 0.02$) for patients with mild, moderate and severe Acute Respiratory Distress Syndrome, respectively. Differences were observed only for patients with severe Acute Respiratory Distress Syndrome compared with the two other severity groups. No differences in Pediatric Intensive Care or hospital length of stay were observed across the three categories. **CONCLUSIONS:** The Berlin definition can identify a subgroup of patients with distinctly worse outcomes, as shown by the reduced number of ventilator-free days and higher mortality for children with severe Acute Respiratory Distress Syndrome.

Descriptors: critical care; epidemiology; pediatrics; respiration, artificial; respiratory distress syndrome, adults; acute lung injury; respiratory insufficiency

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), 50 anos após sua descrição inicial, ainda representa um dos maiores desafios ao médico intensivista, frente à dificuldade no manejo e à alta mortalidade relacionadas a ela. A compreensão abrangente do estado atual de conhecimento e dos desafios terapêuticos a serem superados para reduzir a mortalidade relacionada à SDRA exige uma revisão da evolução histórica do entendimento desta síndrome e das definições aplicadas a ela.

O estabelecimento de definições claras para distinguir diferentes entidades clínicas é fundamental para aquisição de conhecimentos e obtenção de progressos em medicina. O uso destas definições permite a realização de estudos epidemiológicos para elucidar a importância do problema e facilita a inclusão de indivíduos com fenótipos semelhantes em determinado estudo, possibilitando a comparação entre estudos e a inferência sobre a propriedade da generalização dos resultados. Finalmente, as definições permitem ao clínico identificar pacientes com diagnósticos semelhantes e estabelecer diferentes estratégias terapêuticas direcionadas a populações específicas. No entanto, definições não são imutáveis e precisam ser continuamente refinadas, à medida que novos conhecimentos revelem aspectos antes desconhecidos referentes à situação definida. A importância destes aspectos torna-se evidente ao interpretar-se criticamente a evolução histórica das definições e do tratamento da SDRA.

A primeira descrição de uma síndrome clínica compatível com a SDRA de que se tem conhecimento na literatura médica data de 1821, quando Lanennec ⁽¹⁾ descreveu em seu *Tratado de doenças do tórax* uma entidade clínica por ele denominada “anasarca pulmonar idiopática”. O autor cita como exemplo casos de crianças com evolução fatal em decorrência de sarampo que em seus estágios finais apresentavam quadro de “ortopneia sufocante”.

Em 1900, Sir Willian Osler (conforme citado por Sternbach) ⁽²⁾ relatou os achados de necropsia de um paciente com edema pulmonar causado por overdose de morfina, outra possível causa de SDRA: “...o pulmão é pesado, de cor arroxeadada escura, não crepitante... Ao corte, observa-se saída de uma extraordinária quantidade de soro sanguinolento e o tecido tem uma aparência gelatinosa, infiltrada”.

Em 1946, Lyman Brewer ⁽³⁾, cirurgião e major do exército americano que serviu nas campanhas da Itália na Segunda Grande Guerra, descreveu a importância do “pulmão úmido” na morbidade e mortalidade de soldados vítimas de traumas. Na ocasião, o termo “pulmão úmido” foi usado para descrever a presença de fluidos pulmonares acumulados na árvore brônquica e nos alvéolos em razão do aumento generalizado de permeabilidade, como resultado de politraumatismos ou de estágios avançados de choque. De forma notável, o autor relata que melhores resultados terapêuticos foram observados com o uso de oxigênio sob pressão positiva que serviria para “...manter os bronquíolos patentes e fornecer oposição à pressão hidrostática dos capilares pulmonares”.

A primeira descrição da SDRA, como conhecida atualmente, foi feita por Ashbaugh ⁽⁴⁾ que, em 1967, publicou um relato de 12 pacientes criticamente doentes (11 adultos e uma criança de 11 anos) que desenvolveram quadro semelhante de insuficiência respiratória aguda, desencadeado por diferentes fatores tais como trauma, infecção viral e pancreatite. O quadro clínico observado nestes pacientes caracterizava-se por “...dispneia grave, taquipneia, cianose refratária à oxigenioterapia, perda de complacência pulmonar e infiltrado alveolar difuso observado ao RX de tórax”. A análise histológica dos pulmões de seis dos sete pacientes que evoluíram a óbito revelou a presença de membranas hialinas intraalveolares semelhantes às observadas em recém-nascidos prematuros com Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR), sendo esta síndrome, então, denominada Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo.

Em 1971, em um artigo ⁽⁵⁾ que discutiu as características clínicas, fatores prognósticos e princípios de tratamento da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo em adultos, foi renomeada como *The Adult Respiratory Distress Syndrome*, que no Brasil foi traduzida como a Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto (SARA).*

1.1 Os critérios de Murray

Na década de 1970, diversos artigos ⁽⁶⁾ foram publicados descrevendo situações com características semelhantes à SARA, porém sob

* Em respeito à nomenclatura histórica, a partir deste momento os termos SARA e SDRA serão utilizados para referir-se a estudos publicados antes e após a definição da AECC, respectivamente.

várias nomenclaturas, tais como: pulmão de choque, pulmão pós-traumático, pulmão úmido, pulmão de DaNang e pulmão do respirador, entre outros, demonstrando a necessidade de uma padronização de sua definição e nomenclatura.

A primeira tentativa de padronização da definição foi feita por Murray ⁽⁷⁾ em 1988, que propôs um escore quantitativo para caracterizar a presença, gravidade e evolução da insuficiência respiratória aguda e diferenciar a SARA de outras formas de lesão pulmonar leve ou moderada. Os componentes do Escore de Lesão Pulmonar (*Lung Injury Score* – LIS) incluíam variáveis relacionadas à extensão das alterações radiológicas, ao grau de hipoxemia determinado pela relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, ao valor da pressão positiva expiratória final (*positive end expiratory pressure* – PEEP) e da complacência estática do sistema respiratório (C_{est}), quando esta fosse mensurada. O Escore de Lesão Pulmonar proposto por Murray é descrito na Tabela 1.

Tabela 1 - Escore de Lesão Pulmonar desenvolvido por Murray

	Valor
1. Escore radiológico	
Consolidação alveolar ausente	0
Consolidação alveolar restrita a um quadrante	1
Consolidação alveolar restrita a dois quadrantes	2
Consolidação alveolar restrita a três quadrantes	3
Consolidação alveolar em todos os quatro quadrantes	4
2. Escore de hipoxemia	
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 300$	0
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 225 - 299	1
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 175 - 224	2
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 100 - 174	3
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$	4
3. Escore de PEEP (quanto em VM)	
$\text{PEEP} \leq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$	0
PEEP 6 - 8 cm H ₂ O	1
PEEP 9 – 11 cm H ₂ O	2
PEEP 12 - 14 cm H ₂ O	3
$\text{PEEP} \geq 15 \text{ cm H}_2\text{O}$	4
4. Escore de complacência estática do sistema respiratório (quando disponível)	
$C_{\text{est}} \geq 80 \text{ ml/cm H}_2\text{O}$	0
C_{est} 60 - 79 ml/cm H ₂ O	1
C_{est} 40 - 59 ml/cm H ₂ O	2
C_{est} 20 – 39 ml/cm H ₂ O	3
$C_{\text{est}} \leq 19 \text{ ml/cm H}_2\text{O}$	4
O valor final é obtido dividindo a soma de todos os escores pelo número de componentes utilizados.	
	Escore
Lesão pulmonar ausente	0
Lesão pulmonar leve – moderada	0,1 - 2,5
Lesão pulmonar grave (SARA)	> 2,5

Embora tenha representado uma primeira tentativa de uniformização dos critérios diagnósticos, algumas limitações desta definição foram observadas, incluindo a falta de referência ao tempo de desenvolvimento da doença e a incapacidade deste escore em diferenciar a SARA de outras condições que cursam com edema pulmonar e hipoxemia, tais como edema pulmonar cardiogênico e hipervolemia. Alguns estudos ⁽⁸⁻¹⁰⁾ mostraram ainda que, apesar de identificar pacientes com pior prognóstico de mortalidade quando aplicado no 4º dia de doença, o escore apresentava pouco valor prognóstico quando utilizado entre os primeiro e terceiro dias do diagnóstico, e ao longo do tempo esta definição deixou de ser utilizada.

1.2 A definição da AECC

A falta de critérios diagnósticos específicos da SARA resultou em grande heterogeneidade nos critérios de inclusão de pacientes nos diversos estudos publicados até 1994 ^(4, 7, 11-13), prejudicando avanços no entendimento da epidemiologia, história natural e desfechos da síndrome. Os principais critérios diagnósticos utilizados para definir SARA antes de 1994 estão descritos nos dados da Tabela 2.

Tabela 2 - Critérios diagnósticos utilizados para definir SARA antes de 1994

Autor, ano	Critério	Prós	Contras
Ashbaugh, 1967 ⁽⁴⁾	Dispneia grave, taquipneia. Hipoxemia refratária a O ₂ . Redução de complacência pulmonar. Infiltrado alveolar difuso ao RX. Hiperemia, atelectasia, edema e hemorragia alveolar e intersticial, membranas hialinas à necropsia.	Descrição original.	Ausência de critérios específicos. Dependência de necropsia.
Bone, 1976 ⁽¹¹⁾	PaO ₂ ≤ 70 mm Hg em FiO ₂ ≥ 0,5 e em uso de PEEP (valor não especificado).	Valor razoável para PaO ₂ /FiO ₂ .	Nenhum outro critério, além da oxigenação.
Pepe, 1982 ⁽¹²⁾	PaO ₂ < 75 mm Hg com FiO ₂ ≥ 0,5. Novo infiltrado pulmonar difuso com todos os campos afetados. PAPO* < 18 mm Hg. Exclusão de insuficiência cardíaca, derrame pleural, atelectasia ou pneumonia bacteriana.	Definições operacionais detalhadas.	PEEP não incorporado à definição. PAPO* frequentemente >18 mm Hg na SDRA. Exclusão de pneumonia bacteriana.
Fowler, 1983 ⁽¹³⁾	Início súbito de infiltrados pulmonares bilaterais PAPO* ≤ 12 mm Hg Complacência < 50 mL/cm H ₂ O PaO ₂ /PAO ₂ [#] ≤ 0,2	Definições operacionais detalhadas.	PAPO* frequentemente >12 mm Hg na SDRA. Complacência frequentemente não mensurada PEEP não incorporado à definição.
Murray, 1988 ⁽⁷⁾	Início agudo ou crônico Classificação de lesão pulmonar leve, moderada ou SDRA, baseada no Escore de Lesão Pulmonar Causada por insulto pulmonar ou associada à desordem sistêmica	Escore de Lesão Pulmonar descreve a gravidade. PEEP incorporado à definição. Enfatiza a causa.	O subtipo crônico não é mais aceito. Escore de Lesão Pulmonar sem efeito prognóstico. Não exclui insuficiência cardíaca.

*PAPO: pressão de artéria pulmonar ocluída; #PAO₂: pressão alveolar de O₂.

Adaptado de Phua⁽¹⁴⁾

O primeiro grande avanço no estabelecimento de uma única definição ocorreu em 1994, quando a Conferência do Consenso Americano Europeu (*American-European Consensus Conference - AECC*) estabeleceu pela primeira vez a uniformização dos critérios diagnósticos da síndrome ⁽¹⁵⁾. A nova definição procurou contemplar aspectos não considerados por Murray, como a caracterização do aspecto agudo da doença e a exclusão de edema pulmonar cardiogênico ou sobrecarga hídrica, como causas de edema pulmonar.

Um ponto importante definido neste consenso foi a mudança do termo *Adult Respiratory Distress Syndrome* para o termo original *Acute Respiratory Distress Syndrome*, em reconhecimento ao fato de que crianças eram igualmente afetadas pela condição. No Brasil, dois termos - Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA) ⁽¹⁶⁾ e Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) ⁽¹⁷⁾ foram igualmente adotados.

Especificamente, o consenso da AECC estabeleceu dois espectros de gravidade para a síndrome: a Lesão Pulmonar Aguda (LPA), caracterizada por $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$, e a SDRA, termo utilizado para definir pacientes com LPA e $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$. A LPA foi definida como uma condição de início agudo, caracterizada por hipoxemia refratária à oxigenioterapia e com infiltrados pulmonares difusos à radiografia de tórax. O consenso considerou ainda que a medida de pressão de artéria pulmonar ocluída (PAPO), embora não mandatória, constituía uma ferramenta importante em alguns casos, sobretudo quando frente à possibilidade de edema pulmonar cardiogênico (Tabela 3).

Tabela 3 - Critérios diagnósticos de LPA e SDRA de acordo com a definição da AECC

	Tempo	Oxigenação	RX de tórax	PAPO
LPA	Início agudo	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ (independente do PEEP)	Infiltrados bilaterais	$\leq 18 \text{ mm Hg}$ quando medida ou ausência de evidências clínicas de hipertensão de átrio esquerdo
SDRA		$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$ (independente do PEEP)		

A definição proposta pelo consenso da AECC foi rapidamente aceita e amplamente utilizada por clínicos e pesquisadores em todo o mundo, permitindo a aquisição de um vasto volume de conhecimentos referentes a aspectos clínicos e epidemiológicos desta condição, além de promover avanços terapêuticos significativos. Ao longo dos anos, algumas limitações desta definição tornaram-se evidentes, apontando para a necessidade de uma revisão dos critérios diagnósticos. As principais críticas à definição da AECC referiam-se à:

1.2.1 Utilização da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ para definição do grau de hipoxemia e classificação de gravidade da SDRA

Neste sentido, a primeira evidência foi publicada por Gowda ⁽¹⁸⁾ que demonstrou a variabilidade da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ na dependência da FiO_2 utilizada e da gravidade do shunt pulmonar. Estenssoro ⁽¹⁹⁾ e Ferguson ⁽²⁰⁾ também demonstraram a labilidade da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ em função do PEEP utilizado, mostrando que, quando ventilados com valores crescentes de PEEP, pacientes com LPA apresentavam aumento significativo da

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, muitas vezes, deixando de preencher o critério de hipoxemia necessário para diagnóstico de LPA/SDRA.

1.2.2 Variabilidade na interpretação de imagem radiológica

Diversos estudos ⁽²¹⁻²³⁾ demonstraram haver concordância baixa ou moderada entre observadores – radiologistas, intensivistas e especialistas em SDRA - na interpretação de imagens compatíveis com edema pulmonar na radiografia de tórax, evidenciando a vulnerabilidade deste critério diagnóstico.

1.2.3 Uso do cateter de artéria pulmonar

O uso do critério de $\text{PAPO} \leq 18 \text{ mm Hg}$ para o diagnóstico de SDRA foi alvo de várias críticas ⁽²⁴⁻²⁹⁾ ao longo das últimas duas décadas. Dentre estas, ressalta-se que:

- a. Situações que cursam com aumento da resistência vascular pulmonar podem levar à superestimava da medida da pressão diastólica de átrio esquerdo quando medida através da PAPO ⁽²⁴⁾;
- b. Pacientes com SDRA sem insuficiência cardíaca podem apresentar $\text{PAPO} > 18 \text{ mmHg}$. ⁽²⁵⁾
- c. O uso do cateter de artéria pulmonar em pacientes com SDRA não resulta em redução da mortalidade nem melhora de outros desfechos, porém associa-se à maior frequência de efeitos adversos, especialmente arritmias cardíacas ⁽²⁶⁾;

- d. A interpretação das ondas de pressão e das medidas numéricas da PAPO apresenta baixa acurácia e grande variabilidade entre observadores ⁽²⁷⁾;
- e. Redução significativa no uso do cateter de artéria pulmonar foi observada nos EUA a partir da década de 1990, frente a evidências de maior mortalidade de pacientes críticos manejados com o dispositivo ^(28, 29);
- f. Estudos ^(30, 31) demonstraram baixa acurácia diagnóstica dos critérios da AECC, com sensibilidade entre 75%-84% e especificidade de 51%-84%, quando comparados com a presença de dano alveolar difuso à necropsia, considerado o padrão ouro para o diagnóstico de SDRA; e
- g. Outras críticas: outros aspectos criticados em relação aos critérios da AECC incluem a não definição do termo agudo, possibilitando interpretações arbitrárias, e a inconsistência na interpretação no termo LPA, usado por vezes para definir todo o espectro de pacientes com $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ - incluindo aqueles com SDRA - outras vezes para designar apenas pacientes com $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ entre 201 e 300, possibilitando confusão na interpretação dos estudos e dificultando a comparação entre os grupos de diferentes gravidades ⁽³²⁾.

1.3 O consenso de Delphi

Tendo em vista as deficiências apontadas aos critérios da AECC, diversos autores ^(14, 33-35) apontaram para a necessidade de revisão da definição. A primeira tentativa de modificação dos critérios diagnósticos foi feita em 2005, a partir de um consenso formal entre especialistas obtido de maneira estruturada, usando a técnica Delphi ⁽³⁶⁾. O principal objetivo desta proposta foi aumentar a acurácia no diagnóstico da SDRA, de modo a selecionar um grupo de pacientes com uma forma mais homogênea e grave da doença. O consenso de Delphi introduziu algumas modificações à definição da AECC, sendo estas:

1.3.1 A inclusão do PEEP na mensuração do déficit de oxigenação.

1.3.2 A definição do termo agudo.

1.3.3 A necessidade de um fator predisponente e/ou diminuição de complacência pulmonar documentada (Tabela 4). De acordo com este critério, o diagnóstico de SDRA seria definido pela presença dos critérios 1 a 4 associados a pelo menos um dos critérios 5 e 6, mostrados abaixo.

Tabela 4 - Critérios diagnósticos de SDRA propostos pelo consenso de Delphi

Característica definidora	Definição Operacional
1. Hipoxemia	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mmHg com PEEP ≥ 10 cm
2. Início agudo	< 72 hs
3. Alterações radiológicas	Doença do espaço aéreo ^a acometendo dois ou mais quadrantes ao RX de tórax
4. Causa não cardiogênica	Ausência de evidência clínica de insuficiência cardíaca congestiva (incluindo o uso de cateter de artéria pulmonar ou eco, se indicado clinicamente)
5. Diminuição da complacência pulmonar	C_{est} do sistema respiratório < 50 ml/cm H_2O (com o paciente sedado, VC 8 ml/Kg de peso ideal e PEEP ≥ 10 cm H_2O)
6. Fator predisponente	Fator direto e/ou indireto associado à lesão pulmonar ^b

^a Definida como a presença de um ou mais dos seguintes critérios: (1) broncogramas aéreos, (2) sombras acinares (opacidades nodulares de 4-10 mm de diâmetro com margens mal definidas), (3) coalescência de sombras acinares, (4) sinal da silhueta (perda da definição da borda cardíaca ou do hemidiafragma – excluindo aquelas causadas por colapso lobar).

^b Síndromes clínicas associadas à SDRA: (1) lesão pulmonar direta: pneumonia, aspiração de conteúdo gástrico, embolia gordurosa, afogamento, lesão inalatória, edema de reperfusão pulmonar após transplante ou embolectomia pulmonar; (2) lesão pulmonar indireta: sepse, trauma grave com choque ou transfusões múltiplas, *by-pass* cardiopulmonar, transfusão de hemoderivados e queimaduras extensas.

Um estudo posterior ⁽³¹⁾ mostrou que, apesar de enfocar aspectos apontados como problemáticos na definição prévia, a definição de Delphi apresentava menor sensibilidade do que a definição da AECC quando comparada com o diagnóstico anatomopatológico de SDRA e, por este motivo, esta definição não obteve grande repercussão na literatura.

1.4 A definição de Berlim

Apesar do progresso no conhecimento dos aspectos clínicos, epidemiológicos e terapêuticos da SDRA decorrentes do amplo uso da definição da AECC, limitações desta definição descritas anteriormente

estimularam a realização de um novo processo de consenso para revisão dos critérios diagnósticos. A iniciativa, realizada pela Sociedade Europeia de Cuidados Intensivos (*European Society of Intensive Care Medicine* – ESICM), Sociedade Americana de Tórax (*American Thoracic Society*, ATS) e pela Sociedade de Medicina Intensiva dos EUA (*Society of Critical Care Medicine*), teve por objetivo rever e atualizar a definição de SDRA com base na disponibilidade de novos dados epidemiológicos, fisiológicos e de resultados de ensaios clínicos ⁽³⁷⁾.

O processo de consenso desenvolveu-se a partir da revisão dos dados disponíveis da literatura e de manifestações de especialistas na área, levando à elaboração de uma primeira proposta de critérios diagnósticos. Inicialmente, os critérios sugeridos foram selecionados a partir de um processo de validação, que utilizou dados referentes a 4.188 adultos com diagnóstico de LPA/SDRA, de acordo com a definição da AECC. O resultado final desse processo foi a publicação, em maio de 2012, dos novos critérios diagnósticos de SDRA, denominados como a definição de Berlim ⁽³⁷⁾. Os critérios diagnósticos da definição de Berlim estão descritos na Tabela 5.

Tabela 5 - Critérios diagnósticos de SDRA, de acordo com a definição de Berlim

Síndrome do desconforto respiratório agudo	
Tempo	Até uma semana após insulto clínico conhecido ou aparecimento/piora dos sintomas respiratórios
Imagem radiológica^a	Opacidades bilaterais - não totalmente explicadas por derrame pleural, colapso lobar/pulmonar ou nódulos
Origem do edema pulmonar	Insuficiência respiratória não totalmente explicada por falência cardíaca ou sobrecarga hídrica. Necessária avaliação objetiva (ex. ecocardiografia) para exclusão de edema hidrostático na ausência de fatores de risco
Oxigenação^b	Leve: $200 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg com PEEP/CPAP ≥ 5 cm H ₂ O ^c Moderada: $100 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg com PEEP ≥ 5 cm H ₂ O Grave: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg com PEEP ≥ 5 cm H ₂ O

^a RX ou TC de tórax

^b Se altitude > 1.000 m, calcular fator de correção da seguinte maneira: $[\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \times (\text{Pressão barométrica}/760)]$

^c Pode ser oferecido por ventilação não invasiva em pacientes com SDRA leve

Dentre as principais mudanças propostas pela definição de Berlim, destacam-se:

1.4.1 A definição do termo “agudo”.

1.4.2 Especificações quanto às imagens observadas ao RX de tórax, reconhecendo a utilidade da TC de tórax no diagnóstico de edema pulmonar.

1.4.3 A remoção do critério de $\text{PAPO} \leq 18$ mmHg para exclusão de edema cardiogênico.

1.4.4 A necessidade de PEEP ou CPAP mínimo de 5 cm de H₂O para determinação do critério de hipoxemia.

1.4.5. A extinção do termo LPA, com criação de três categorias de gravidade de SDRA mutuamente exclusivas - leve, moderada e grave - de acordo com a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$.

A validação empírica dos novos critérios diagnósticos mostrou diminuição progressiva do número de dias livres de ventilação mecânica (NDLVM) e aumento crescente da mortalidade e duração do tempo de VM entre as três categorias de gravidade.

Posteriormente, foram publicados ⁽³⁸⁾ exemplos radiológicos para interpretação de imagem compatível com edema pulmonar e casos clínicos que exemplificavam a presença ou não de componente cardiogênico no desenvolvimento de edema pulmonar.

1.5 Critérios diagnósticos de SDRA em Pediatria

Diversos estudos ⁽³⁹⁻⁴⁵⁾ publicados antes de 1994 comprovaram a ocorrência de SDRA em crianças criticamente doentes, o que motivou a mudança da nomenclatura da síndrome no consenso da AECC. A partir de então, os critérios sugeridos pela AECC foram amplamente utilizados para o diagnóstico de SDRA em crianças.

Poderia parecer lógico, portanto, que a nova definição de Berlim, construída a partir dos critérios da AECC, pudesse ser aplicada no diagnóstico de crianças com SDRA. No entanto, deve-se considerar que o processo final de validação dos critérios diagnósticos de Berlim utilizou um vasto banco de dados de estudos realizados em adultos com SDRA, sem inclusão de qualquer estudo pediátrico nesse processo, dando margem ao

questionamento da validade do uso da nova definição em crianças. Por outro lado, nenhuma definição pediátrica de SDRA havia sido proposta até então. Apenas em 2015, a Conferência de Consenso de Lesão Pulmonar Aguda Pediátrica (Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference - PALICC) publicou a primeira proposta de definição de SDRA específica para a faixa etária pediátrica ⁽⁴⁶⁾.

1.6 Epidemiologia e mortalidade da SDRA

Estudos populacionais ⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾ realizados em adultos utilizando a definição da AECC mostram grande variabilidade na incidência de SDRA de acordo com a população estudada, com relatos de incidências tão baixas como 4,9 a 7,2 casos/100.000 habitantes/ano na Espanha até 78,9 casos/100.000 habitantes/ano nos EUA.

Estudos de prevalência em UTI ^(48, 50) na população adulta também mostram frequências variáveis, entre 2,2% e 38% das internações e 7,4%-26,9% dos pacientes submetidos à VM. O estudo internacional LUNG SAFE ⁽⁵¹⁾, que analisou a frequência de SDRA entre 29.144 pacientes acima de 16 anos, mostrou que 10,4% dos pacientes admitidos em UTI e 23,4% dos submetidos à VM desenvolveram SDRA, respectivamente. Neste estudo, a mortalidade hospitalar foi 40%, evidenciando o impacto da SDRA na mortalidade do paciente criticamente doente.

Diferente dos múltiplos estudos realizados em adultos, dados referentes à epidemiologia da SDRA em crianças ainda são escassos. A análise da literatura ⁽⁵²⁻⁵⁵⁾ publicada a partir do consenso da AECC mostra

relatos de incidência de LPA/SDRA entre 2,2 casos/100.000 crianças/ano na Holanda e 12,8 casos/100.000 crianças/ano nos EUA, com prevalência entre 1,4 e 10,8% das admissões em UTIs Pediátricas (UTIP), conforme mostrado na Tabela 5. Uma metanálise ⁽⁵⁶⁾ de estudos publicados a partir de 1994 estimou incidência de 3,5 casos/100.000 crianças/ano e prevalência de 2,3% das admissões em UTIP, cifras notavelmente mais baixas do que aquelas relatadas para adultos. Deve-se notar que parte destes estudos excluiu pacientes classificados como LPA sem SDRA (ou seja, relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 200-300), o que pode ter subestimado esta frequência.

Dados referentes à mortalidade da SDRA em crianças também mostram grande heterogeneidade, com relatos variando entre 18% e 63% ^(53, 57). Mas, a mortalidade da SDRA em crianças parece aproximar-se da reportada para adultos. Duas metanálises ^(56, 58) recentes mostraram mortalidade pontual entre 24% e 33,7%. Maior mortalidade foi observada em estudos realizados em países asiáticos (51%) em comparação à relatada em países ocidentais (27,3%) ⁽⁵⁶⁾.

Tabela 6 - Estudos pediátricos de SDRA utilizando a definição da AECC

Autor, ano	Local	Tipo de estudo	Período	Critério de oxigenação	Idade	Total de casos	Incidência*	Prevalência em UTI (%)	Prevalência em VM (%)	Mortalidade (%)
Panico, 2015 ⁽⁵⁹⁾	Brasil	Coorte prospectivo, multicêntrico	2 anos	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300	1m-15a	84	NR	2,7	5,1	39,3
Wong, 2014 ⁽⁵⁷⁾	Cingapura	Coorte retrospectivo, um centro	4 anos	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300	1 d-16a	70	NR	1,7	NR	63,0
López-Fernandez, 2012 ⁽⁵⁴⁾	Espanha	Coorte prospectivo, multicêntrico	1 ano	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200	1m-15a	146	3,9	1,4	8,3	26%
Zhu, 2012 ⁽⁶⁰⁾	China	Coorte prospectivo, multicêntrico	1 ano	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300	29 d-5a	401	NR	2,9	NR	29,9
Li, 2012 ⁽⁵⁵⁾	China	Prospectivo, um centro	1 ano	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300	29d-18a	44	NR	7,8	NR	18,2
Santschi, 2010 ⁽⁶¹⁾	EUA/Europa	Transversal, multicêntrico	5 meses	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300	42 sem-18a	414	NR	10,8	20,1	NR
Hu, 2010 ⁽⁶²⁾	China	Coorte prospectivo, multicêntrico	1 ano	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300	1m-15a	348	NR	3,1	NR	42,2
Zimmerman, 2009 ⁽⁵³⁾	EUA	Coorte prospectivo, multicêntrico	1 ano	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200	6m-15a	39	12,8	NR	27,6	18

continua

Tabela 6 - Estudos pediátricos de SDRA utilizando a definição da AECC (conclusão)

Autor, ano	Local	Tipo de estudo	Período	Critério de oxigenação	Idade	Total de casos	Incidência*	Prevalência em UTI (%)	Prevalência em VM (%)	Mortalidade (%)
Khemani, 2009 ⁽⁶³⁾	EUA	Coorte retrospectivo, um centro	7,5 anos	PaO ₂ /FiO ₂ < 300	< 18 a	192	NR	2,3	27,4	22,8
Yu, 2009 ⁽⁶⁴⁾	China	Coorte prospectivo, multicêntrico	18 meses	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200	1m-14a	105	NR	1,44	NR	61
Kneyber, 2008 ⁽⁵²⁾	Holanda	Coorte retrospectivo, um centro	2 anos	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200	0-16 a	41	2,2	3,5	7,7	24,4
Abulai, 2007 ⁽⁶⁵⁾	Canadá	Coorte retrospectivo, um centro	4 anos	PaO ₂ /FiO ₂ < 300	1sem-17a	85	NR	2,4	4,7%	21
Erickson, 2007 ⁽⁶⁶⁾	Austrália e N. Zelândia	Coorte prospectivo, multicêntrico	1 ano	PaO ₂ /FiO ₂ < 300	< 16 a	117	2,96	2,2	6,2	35
Bindl, 2005 ⁽⁶⁷⁾	Alemanha	Transversal, multicêntrico	Fev 1997 Jun 2001 Abr 2004	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200	1m-18a	12	3,4	NR	1,5	NR
Flori, 2005 ⁽⁶⁸⁾	EUA	Coorte prospectivo, dois centros	4 anos	PaO ₂ /FiO ₂ < 300	< 18 a	328	NR	NR	NR	22
Dahlem, 2003 ⁽⁶⁹⁾	Holanda	Coorte retrospectivo, um centro	2 anos	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300	< 18a	44	NR	4,0	9,9	27,3

*Número de casos/100.000 crianças/ano. NR: Não Relatado

1.7 Terapêutica da SDRA

Numerosos ensaios clínicos que investigaram diferentes estratégias terapêuticas em adultos com SDRA foram publicados nas últimas décadas. No entanto, aspectos éticos e logísticos associados à alta mortalidade observada nesta condição dificultam a realização de ensaios clínicos pediátricos. Por este motivo, a literatura é vastamente dominada por estudos realizados em adultos, sendo os resultados extrapolados para o tratamento de crianças.

Os principais aspectos a serem abordados no tratamento do paciente com SDRA são a identificação e o tratamento da causa primária. O manejo da criança com SDRA compreende ainda terapêuticas ventilatórias e não ventilatórias, que serão brevemente discutidas a seguir.

1.7.1 Estratégias de ventilação protetora

O impacto das estratégias de VM nos desfechos de mortalidade, de oxigenação e no NDLVM em pacientes com SDRA foi comprovado em diversos estudos ⁽⁷⁰⁻⁷⁵⁾. Os resultados destes trabalhos contribuíram para o estabelecimento de protocolos de ventilação da SDRA em adultos ^(76, 77) que recomendam a utilização das chamadas estratégias de ventilação protetora. Estas recomendações incluem:

- a. Uso de baixo Volume Corrente (VC) – entre 4 e 8 ml/Kg de peso ideal;
- b. Limitação da Pressão de Plateau (PPlat) em 30 cm H₂O;

- c. Permissão de hipercapnia, se necessário, para minimizar o VC e PPlat; e
- d. Uso de maiores valores de PEEP para minimizar a exposição a altas concentrações de O₂.

No entanto, um estudo ⁽⁷⁸⁾ mais recente sugere que as variáveis citadas - VC, PPlat e PEEP – não influenciam a mortalidade de maneira independente, mas por meio do efeito que exercem sobre a *Driving Pressure*, isto é, o gradiente entre PPlat e PEEP.

Até o momento não existem ensaios clínicos que tenham avaliado a eficácia destas estratégias na ventilação de crianças com SDRA, sendo as recomendações atuais baseadas em estudos pediátricos observacionais e ensaios clínicos realizados em adultos. Recentemente, o consenso PALICC ⁽⁷⁹⁾ publicou recomendações sobre o suporte ventilatório em crianças com SDRA, que incluem:

- a. Uso de VC individualizado de acordo com a gravidade da doença, com valores de 5-8 ml/Kg em pacientes com melhor Csr e de 3-6 ml/Kg em pacientes mais graves;
- b. Limitação da PPlat em 28 cm H₂O, ou até 29-32 cm H₂O em pacientes com baixa complacência de parede torácica;
- c. Uso de PEEP moderadamente elevado (10-15 cm H₂O ou mais), sendo o PEEP titulado de acordo com a oxigenação e a resposta hemodinâmica; e
- d. Uso de hipercapnia permissiva quando necessário e na ausência de contraindicações, mantendo o pH entre 7,15-7,30.

1.7.2 Ventilação de Alta Frequência Oscilatória

A Ventilação de Alta Frequência Oscilatória (VAFO) representa uma alternativa atraente para a ventilação na SDRA, uma vez que o uso de baixo VC associado ao recrutamento alveolar constante, resultante da alta pressão média de vias aéreas, vai de encontro aos princípios das estratégias de ventilação protetora. Embora uma metanálise inicial ⁽⁸⁰⁾ tenha mostrado melhores desfechos de oxigenação e redução de mortalidade em pacientes ventilados com VAFO, ensaios clínicos posteriores conduzidos em adultos ^(81, 82) não mostraram qualquer benefício, além de maior necessidade de drogas vasoativas e possível aumento de mortalidade, da duração da VM e de barotrauma, sendo a VAFO atualmente contraindicada em adultos ⁽⁷⁶⁾. Apesar do uso da VAFO em crianças ter sido considerado seguro por muitos anos, melhores desfechos em comparação à VM convencional ainda não foram consistentemente demonstrados. Assim sendo, o consenso pediátrico recomenda que a VAFO seja considerada em crianças com SDRA moderada ou grave que permaneçam hipoxêmicas em uso de PPlat até 28 cm H₂O. ⁽⁷⁹⁾ Estudos mais recentes sugerem que de modo semelhante ao observado em adultos, a VAFO relaciona-se a piores desfechos em crianças com SDRA, incluindo maior necessidade de bloqueadores musculares e drogas vasoativas, piores desfechos neurológicos e maior mortalidade ^(83, 84).

1.7.3 Manobras de recrutamento pulmonar

A despeito do reconhecido valor das estratégias de ventilação protetora na redução da mortalidade por SDRA, a ventilação com baixo VC pode resultar em colapso alveolar. O uso de manobras de recrutamento alveolar vem sendo proposto para prevenir ou reverter o colapso alveolar resultante da ventilação com baixo VC. A eficácia e segurança das manobras de recrutamento foram comprovadas em diversos estudos adultos e pediátricos ⁽⁸⁵⁻⁸⁸⁾, sendo melhores resultados observados em fases mais precoces da doença, em pacientes com SDRA de causa extrapulmonar e com melhor Csr. O consenso PALICC recomenda o uso cuidadoso de manobras de recrutamento com aumento e redução progressivas do PEEP, evitando-se manobras de hiperinsuflação sustentada em crianças com SDRA ⁽⁷⁹⁾.

1.7.4 Posição prona

A eficácia da posição prona em induzir a melhora da oxigenação em pacientes com insuficiência respiratória aguda foi descrita há mais de 4 décadas ⁽⁸⁹⁾, e a segurança desta modalidade de tratamento em crianças com SDRA está bem estabelecida ^(90, 91). Embora estudos observacionais tenham relatado melhora consistente nas variáveis de oxigenação em crianças com uso de posição prona, análises iniciais não sugeriram efeitos benéficos na mortalidade em adultos ou crianças com SDRA. ⁽⁹¹⁻⁹⁵⁾ No entanto, uma meta-análise recente demonstrou redução da mortalidade em adultos com hipoxemia grave ⁽⁹⁶⁾. Baseado nestes estudos, o consenso

pediátrico recomenda que a posição prona não seja usada rotineiramente, mas que possa ser considerada em crianças com SDRA grave ⁽⁹⁷⁾.

1.7.5 Surfactante pulmonar exógeno

As semelhanças histológicas da SDRA com a SDR do recém-nascido (onde a deficiência de surfactante desempenha papel fundamental na fisiopatologia), associada a ótimos resultados obtidos no tratamento da SDR com surfactante exógeno, levaram a grande interesse na investigação desta terapêutica em crianças com SDRA. Ensaios clínicos iniciais ⁽⁹⁸⁻¹⁰²⁾, em sua maioria incluindo pequeno número de pacientes, mostraram melhora na oxigenação e redução do tempo de VM após uso de surfactante em diversos tipos de insuficiência respiratória aguda hipoxêmica, incluindo SDRA, porém sem efeitos significativos na mortalidade. Em um único trabalho ⁽¹⁰³⁾, onde foi observada a redução de mortalidade, essa diferença não se manteve após ajuste para presença de imunodeficiência. Um estudo ⁽¹⁰⁴⁾ multicêntrico internacional, randomizado, controlado, duplo cego, realizado com crianças e adultos com SDRA não mostrou redução de mortalidade ou melhora da hipoxemia após uso de surfactante bovino, sendo o estudo suspenso por futilidade. Em razão da inconsistência nos resultados mostrados até o momento, o surfactante exógeno não é rotineiramente recomentado no tratamento da SDRA ⁽⁹⁷⁾, embora permaneça como uma terapêutica promissora que merece melhor investigação.

1.7.6 Óxido Nítrico Inalatório (NOi)

O NOi é uma molécula produzida no endotélio pela enzima NO sintetase, que induz o relaxamento da musculatura lisa vascular pelo acúmulo intracelular de APMc. Quando administrado por via inalatória é rapidamente metabolizado e promove vasodilatação pulmonar sem ação sobre a circulação sistêmica, otimizando a perfusão de áreas bem aeradas em relação às pobremente aeradas, o que resulta em diminuição do shunt pulmonar e aumento da oxigenação.

Dois ensaios clínicos ^(105, 106) realizados em crianças com insuficiência respiratória aguda hipoxêmica mostraram rápida melhora da oxigenação com uso de NOi. Uma metanálise recente ⁽¹⁰⁷⁾ que incluiu estudos de adultos e crianças com SDRA comprovou a melhora nos marcadores de oxigenação, porém nenhum efeito no NDLM ou na mortalidade. Baseado nestes resultados, o consenso pediátrico em SDRA ⁽⁹⁷⁾ recomenda que o NOi não seja utilizado rotineiramente, mas que possa ser considerado em crianças com hipertensão pulmonar documentada ou disfunção grave de ventrículo direito. Um ensaio clínico ⁽¹⁰⁸⁾ publicado após o consenso mostrou que, em comparação ao placebo, crianças tratadas com NOi apresentaram maior taxa de sobrevivência sem necessidade de oxigenação com membrana extracorpórea (*extracorporeal membrane oxygenation* – ECMO).

1.7.7 Corticosteroides

O papel central da inflamação na fisiopatologia da SDRA faz dos corticosteroides, em teoria, uma opção terapêutica atraente. Sua eficácia na redução da morbimortalidade da SDRA ainda não foi demonstrada. Duas metanálises ^(109, 110) de estudos realizados em adultos mostraram resultados conflitantes em relação à mortalidade e demais desfechos. Estudos pediátricos ⁽¹¹¹⁻¹¹³⁾ publicados até o momento limitam-se a relatos e séries de casos, sem nenhum ensaio clínico realizado. Um estudo publicado por Meduri ⁽¹¹⁴⁾ em 2010 mostrou que doses baixas de metilprednisolona iniciadas em fases precoces da SDRA em adultos resultaram em melhores desfechos de mortalidade, duração da VM e ocorrência de síndrome de insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas (IMOS) sem efeitos adversos significativos, levantando a hipótese que corticoides também poderiam ter efeito benéfico em crianças ⁽¹¹⁵⁾. Em razão das poucas evidências do efeito dos corticosteroides na SDRA pediátrica seu uso ainda não é recomendado ⁽⁹⁷⁾.

1.7.8 Bloqueadores neuromusculares (BNM)

Durante a VM, a insuflação pulmonar final depende basicamente da PPlat, determinada pelo ventilador, e da pressão pleural gerada pelos músculos respiratórios. Na presença de grande esforço respiratório espontâneo, a pressão pleural excessivamente negativa adicionada à PPlat resulta em aumento na pressão transpulmonar, causando estiramento alveolar e piora da lesão induzida pela ventilação ^(116, 117). Estudos realizados

em adultos ^(118, 119) mostraram que o uso de BNM nas primeiras 48 horas do diagnóstico de SDRA resultou em redução de marcadores pró-inflamatórios no sangue e no lavado broncoalveolar, além de melhora na sobrevida, aumento do NDLM e menor tempo de internação em UTI em comparação a placebo.

Até o momento não foram realizados estudos pediátricos que tenham avaliado o efeito dos BNM nos desfechos da SDRA pediátrica. A recomendação atual ⁽¹²⁰⁾ sugere que os BNM sejam utilizados apenas quando a sedação for insuficiente para sincronia com o ventilador e VM eficaz.

1.7.9 Oxigenação com membrana extracorpórea (ECMO)

A ECMO representa uma forma modificada de *bypass* cardiopulmonar e foi desenvolvida originalmente como forma de suporte de vida a recém-nascidos com insuficiência respiratória grave não responsiva à VM. O comprovado sucesso da ECMO na melhora da sobrevida de recém-nascidos com insuficiência respiratória ⁽¹²¹⁾ levou à extensão de seu uso a outras populações e situações clínicas.

Em pacientes com SDRA, o uso de ECMO pode ser benéfico em dois cenários distintos: no resgate de hipoxemia e/ou hipercapnia graves e ameaçadoras de vida em pacientes que não se mostram responsivos à VM, ou como substituto da VM convencional para minimizar os efeitos da lesão pulmonar induzida pela VM ⁽¹²²⁾.

Em adultos com SDRA não responsivos à VM convencional, o uso de ECMO resulta em aumento de sobrevida sem sequelas graves a longo prazo ⁽¹²³⁾. Um estudo retrospectivo ⁽¹²⁴⁾, que analisou os desfechos de crianças com insuficiência respiratória de múltiplas causas, mostrou que o uso de ECMO reduziu a mortalidade em 22%. Até o momento não existem ensaios clínicos que tenham investigado o papel da ECMO na melhora da sobrevida de crianças com SDRA, dado que sua realização é dificultada pelo grande número de pacientes que seriam necessários para responder a esta questão ⁽¹²⁵⁾. No entanto, sabe-se que a ECMO é amplamente utilizada no tratamento de crianças com SDRA em todo o mundo. Por este motivo, o consenso PALLIC ⁽¹²⁶⁾ recomenda que a ECMO seja usada em crianças com SDRA de causa reversível ou naquelas consideradas candidatas a transplante pulmonar, quando a ventilação com estratégias protetoras mostra-se incapaz de manter trocas gasosas adequadas.

1.7.10 Balanço hídrico

A perda de integridade e o aumento de permeabilidade da membrana alvéolo-capilar constitui o evento fisiopatológico mais importante no desenvolvimento de edema alveolar na SDRA, o que torna o pulmão particularmente vulnerável a eventuais aumentos de pressão hidrostática capilar ⁽¹²⁷⁾. Com grande frequência, a SDRA desenvolve-se em um contexto de aumento sistêmico de permeabilidade capilar observado em pacientes com sepse, onde a ressuscitação hídrica agressiva nas fases iniciais relaciona-se ao aumento da sobrevida ^(128, 129). O aumento persistente da

água extravascular pulmonar associa-se à maior mortalidade em adultos e crianças com SDRA ^(130, 131). O estudo FACTT ⁽¹³²⁾ - um ensaio clínico que comparou os desfechos em adultos com SDRA submetidos a duas estratégias de manejo hídrico - demonstrou melhores desfechos, incluindo menor tempo de internação em UTI, menor duração de VM e melhor oxigenação em pacientes manejados com estratégia hídrica conservadora em comparação à estratégia liberal. Em crianças com SDRA, estudos observacionais ^(133, 134) mostraram que o balanço hídrico positivo associa-se à menor NDLVM, maior duração da VM em sobreviventes e, possivelmente, maior mortalidade. Por estes motivos, o consenso PALLIC ⁽¹²⁰⁾ recomenda que, após a ressuscitação e a estabilização iniciais, o manejo hídrico seja monitorizado e titulado com o objetivo de manter o volume intravascular adequado e evitar balanço hídrico positivo.

2 Justificativas

2 JUSTIFICATIVAS PARA A REALIZAÇÃO DO ESTUDO

- 2.1 Escassez de dados sobre a prevalência e a morbimortalidade da SDRA em uma amostra populacional pediátrica brasileira.
- 2.2 Escassez de informações a respeito da aplicabilidade da definição de Berlim em crianças.

3 Hipótese

3 HIPÓTESE

A categorização da SDRA em três diferentes graus de gravidade, conforme descrito na definição de Berlim, relaciona-se com os desfechos de mortalidade e morbidade em crianças criticamente doentes.

4 Objetivos

4 OBJETIVOS

4.1 Primário

- 4.1.1 Descrever a prevalência da SDRA em crianças criticamente doentes, de acordo com as definições da AECC e de Berlim.
- 4.1.2 Comparar a mortalidade, o tempo de internação em UTI, o tempo de internação hospitalar e o NDLVM nas diferentes categorias de gravidade de SDRA (leve, moderada e grave), de acordo com a definição de Berlim.

4.2 Secundário

Descrever as características clínicas e a morbimortalidade dos pacientes com e sem SDRA, de acordo com a definição de Berlim.

4.3 Objetivo exploratório

Descrever as práticas ventilatórias e as terapêuticas de resgate utilizadas em crianças com SDRA, de acordo com a definição de Berlim.

5 Métodos

5 MÉTODOS

5.1 Desenho do estudo

Estudo de coorte, prospectivo, multicêntrico.

5.2 Local de estudo

Doze UTIP localizadas em São Paulo, Campinas e Sumaré foram convidadas para este estudo, das quais oito aceitaram participar. A escolha dos centros baseou-se na estrutura das UTIP e na disponibilidade de pesquisadores em cada local.

Participaram deste estudo, as UTIP dos seguintes hospitais:

- a. Hospital Universitário da USP;
- b. Hospital Central da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo;
- c. Hospital Cruz Azul;
- d. Hospital das Clínicas da UNICAMP;
- e. Hospital Estadual de Sumaré;
- f. Hospital A. C. Camargo;
- g. Instituto da Criança da USP; e
- h. Hospital Municipal Infantil Menino Jesus.

Os oito hospitais participantes totalizaram 77 leitos de UTIP. Entre os centros participantes, dois eram hospitais privados terciários e seis eram hospitais públicos acadêmicos, sendo dois secundários e quatro terciários.

5.3 Período do Estudo

A coleta de dados ocorreu no período entre 18/03/2013 e 20/09/2013. Em razão das diferenças no momento de aprovação do protocolo do estudo nos Comitês de Ética em Pesquisa de cada centro participante, três centros realizaram a coleta de dados durante 6 meses, dois centros durante 5 meses, um centro durante 4 meses e dois centros durante 2 meses.

5.4 População de estudo

Todos os pacientes admitidos nas UTIP durante o período do estudo foram recrutados com base em critérios de inclusão e exclusão.

5.4.1 Critérios de inclusão

Todos os pacientes de 1 mês a 15 anos completos internados durante o período do estudo.

5.4.2 Critérios de exclusão

- a. Pacientes com óbito nas primeiras 24 horas de admissão na UTI;
- b. Pacientes com diagnóstico de cardiopatia congênita cianótica; e
- c. Não assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

5.5 Coleta de Dados

Todos os pacientes admitidos nas UTIP participantes foram registrados em uma folha de triagem quanto aos critérios de elegibilidade e

exclusão (Anexo A). Todos os pacientes incluídos no estudo tiveram seus dados registrados diariamente em um formulário estruturado, desde a admissão até a alta da UTIP (Anexo B). As informações registradas nesse formulário incluíram:

5.5.1 Dados demográficos

- a. Sexo;
- b. Idade;
- c. Peso;
- d. Altura;
- e. Status nutricional;
- f. Presença de comorbidades; e
- g. Escolaridade materna. A escolaridade materna foi utilizada como variável representativa do status socioeconômico.

5.5.2 Dados de internação

- a. Diagnóstico de admissão;
- b. Escores de gravidade: Pediatric Risk of Mortality (PRISM) ⁽¹³⁵⁾ e Pediatric Index of Mortality 2 (PIM2) ⁽¹³⁶⁾;
- c. Tipo de internação: clínica, cirúrgica eletiva ou cirúrgica de urgência;
- d. Tempo de internação em UTIP;
- e. Tempo de internação hospitalar;
- f. Fator desencadeante de SDRA.

- g. Tempo entre a ocorrência do fator desencadeante e o desenvolvimento de SDRA;
- h. Presença de infecção como causa de internação e/ou como causa de SDRA;
- i. Foco da infecção que levou à internação e/ou à SDRA;
- j. Agente etiológico da infecção que levou à internação e/ou à SDRA; e
- k. Origem da infecção que levou à internação e/ou à SDRA: comunitária ou associada aos cuidados de saúde.

5.5.3 Dados de ventilação

Durante o período de suporte ventilatório, as seguintes informações foram registradas diariamente para todos os participantes do estudo:

- a. Tipo de suporte ventilatório: invasivo ou não invasivo;
- b. Duração do suporte ventilatório (em dias);
- c. Modo ventilatório (para pacientes em VM invasiva): à Pressão, a Volume, modo de duplo controle (*Pressure-Regulated Volume Control* - PRVC), VAFO ou outros modos de suporte ventilatório;
- d. Pico de Pressão Inspiratória (PPI) para pacientes em modos ventilatórios à Pressão;
- e. Pressão de Plateau (PPlat) para pacientes em modos ventilatórios a Volume ou em PRVC;
- f. Pressão positiva expiratória final (*Positive end-expiratory pressure* -PEEP);

- g. Volume Corrente (VC): refere-se ao VC expiratório, expresso em ml/Kg de peso real;
- h. Dados de mecânica pulmonar, quando realizada (resistência, C_{est} e auto-PEEP); e
- i. Complacência dinâmica do sistema respiratório (C_{sr}), calculada de acordo com a fórmula: $VC \div (PPI - PEEP)$.

5.5.4 Dados laboratoriais

Os resultados de gasometria arterial (PaO_2 , pH e $PaCO_2$) foram registrados em todos os dias em que este exame foi coletado. Em razão da natureza estritamente observacional desta pesquisa, não foi solicitada a realização de gasometria ou de qualquer outro exame para fins do estudo, sendo registrados apenas os resultados dos exames que foram julgados necessários pela equipe médica. Para os pacientes que tiveram mais de uma gasometria arterial colhida no mesmo dia, foi registrado o exame com a melhor relação PaO_2/FiO_2 , além dos parâmetros ventilatórios com os quais a gasometria foi colhida. Este critério foi adotado para evitar o registro de valores baixos de PaO_2 causados por agitação, tosse, acúmulo de secreções ou outros eventos transitórios durante a coleta da gasometria arterial, o que poderia resultar em superestimativa do número de pacientes diagnosticados com SDRA.

5.5.5 Terapêuticas adjuvantes

Para os pacientes que desenvolveram SDRA, foram registradas as terapêuticas adjuvantes indicadas e as efetivamente administradas aos pacientes.

- a. Corticosteroides: quando utilizados foi perguntado se a dose administrada foi aquela preconizada por Meduri ⁽¹¹⁴⁾ ou outra dosagem;
- b. Surfactante pulmonar;
- c. Manobras de recrutamento pulmonar;
- d. Posição prona;
- e. VAFO;
- f. ECMO;
- g. Insuflação de gás traqueal (*Tracheal Gas Insufflation* – TGI); e
- h. NOi.

5.5.6 Dados radiológicos

Todas as radiografias ou TC de tórax realizadas durante a internação na UTIP foram avaliadas e registradas quanto à presença de critérios radiológicos compatíveis com edema pulmonar.

5.5.7 Presença de SDRA

Para todos os pacientes, foi registrada diariamente a presença de SDRA, de acordo com os critérios diagnósticos da AECC e de Berlim.

5.5.8 Status no momento da alta hospitalar

Os pacientes foram classificados nos seguintes status no momento da alta hospitalar:

- a. Vivo;
- b. Óbito; e
- c. Transferido para outro serviço e sem informação quanto ao status de alta.

5.6 Definições

Para este estudo foram adotadas as seguintes definições:

5.6.1 Comorbidade

Foi definida como qualquer condição crônica prévia à admissão e classificada de acordo com o sistema afetado como: malformações, síndrome genética, doença neuromuscular, cardiovascular, respiratória, renal, imunológica, reumatológica, gastrointestinal, metabólica, onco-hematológica ou prematuridade abaixo de 36 semanas de idade gestacional.

5.6.2 Número de dias livres de ventilação mecânica

Definido como o número de dias vivo e livre de suporte ventilatório no 28º dia após o diagnóstico de SDRA.

5.6.3 Ventilação protetora

Definida como ventilação com $VC \leq 6$ ml/Kg de peso real e PPI ou PPlat < 30 cm H₂O ⁽⁷⁴⁾.

5.6.4 Seps e choque séptico

Definidos de acordo com a proposta da Conferência de Consenso Internacional de Seps Pediátrica de 2005 ⁽¹³⁷⁾.

5.6.5 Desnutrição e desnutrição grave

Definidas de acordo com os critérios do Boletim da Organização Mundial de Saúde ⁽¹³⁸⁾.

5.6.6 Obesidade

Definida como índice de massa corpórea (IMC) acima do percentil 95 para a idade, de acordo com os gráficos de crescimento do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), Atlanta ⁽¹³⁹⁾.

5.6.7 Infecção relacionada aos serviços de saúde

Definida de acordo com os critérios publicados pelo CDC, Atlanta. ⁽¹⁴⁰⁾

5.7 Desfechos

Para análise e comparação dos desfechos entre as diferentes categorias de LPA e SDRA, os pacientes foram classificados conforme a pior

PaO₂/FiO₂ registrada durante todo o período de VM após o diagnóstico de SDRA.

Os seguintes desfechos foram avaliados:

5.7.1 Prevalência de SDRA

Cada paciente foi avaliado diariamente para a presença de critérios de diagnósticos de LPA/SDRA de acordo com as definições da AECC e de Berlim, desde o primeiro dia de internação até o dia de alta da UTIP. A prevalência foi calculada dividindo-se o número de crianças diagnosticadas com SDRA em qualquer momento durante a internação na UTIP pelo número de crianças incluídas no estudo.

5.7.2 Mortalidade

Calculada dividindo-se o número de pacientes com SDRA que foram a óbito pelo número total de pacientes com SDRA diagnosticados de acordo com cada definição, sendo comparada a mortalidade entre as diferentes categorias de gravidade de SDRA para as classificações da AECC e de Berlim.

5.7.3 Número de dias livres de ventilação mecânica

O NDLVM foi comparado entre as diferentes categorias de gravidade de SDRA para as classificações da AECC e de Berlim.

5.7.4 Tempo de internação em UTIP

Compreendeu o período entre a admissão e alta da UTIP. Para pacientes que necessitaram reinternação na UTIP até 48 horas após alta inicial ou que foram reinternados pelo mesmo motivo que originou a internação inicial, foi computado o período desde a primeira internação até a alta definitiva. Foi comparado o tempo de internação em UTIP entre as diferentes categorias de gravidade de SDRA para a classificação de Berlim.

5.7.5 Tempo de internação hospitalar

O tempo de internação hospitalar foi comparado entre as diferentes categorias de gravidade de SDRA de acordo com a classificação de Berlim.

5.7.6 Características clínicas, demográficas e de evolução dos pacientes com e sem SDRA

As seguintes variáveis foram comparadas entre os pacientes com e sem SDRA:

- a. Sexo;
- b. Idade (em meses);
- c. Status nutricional;
- d. Escores de gravidade PRISM e PIM2;
- e. Número de comorbidades;
- f. Escolaridade materna (em anos);
- g. Tipo de internação: clínica, cirúrgica eletiva ou cirúrgica de urgência;

- h. Tempo de internação na UTIP;
- i. Tempo de internação hospitalar;
- j. Duração da VM; e
- k. Mortalidade.

5.7.7 Práticas ventilatórias e terapêuticas adjuvantes

As práticas ventilatórias foram descritas com base no modo de ventilação e parâmetros ventilatórios utilizados. Foram avaliadas as terapêuticas adjuvantes que a equipe médica julgou indicadas e aquelas que foram efetivamente administradas aos pacientes com SDRA, de acordo com a definição de Berlim.

5.8 Controle de qualidade

Iniciativas para o controle de qualidade do estudo foram estabelecidas. Inicialmente, foi realizada uma reunião com os coordenadores de cada UTIP participante para apresentação do estudo, identificação de possíveis barreiras para sua implementação e busca de soluções para os potenciais problemas levantados.

Posteriormente, todos os pesquisadores receberam treinamento quanto ao preenchimento correto dos formulários e quanto à interpretação dos critérios clínicos de edema pulmonar, conforme publicado em artigo suplementar à definição de Berlim ⁽³⁸⁾. Este treinamento foi conduzido pela pesquisadora principal.

O treinamento quanto à interpretação dos critérios radiológicos de edema pulmonar foi conduzido por um radiologista do Hospital Universitário da USP. Para este treinamento, foram usados os exemplos radiológicos publicados em artigo suplementar à definição de Berlim e também exemplos radiológicos pediátricos provenientes do acervo do radiologista. Além destes instrumentos, uma aula virtual (apresentada pelo mesmo radiologista) foi disponibilizada *on-line* para consulta pelos pesquisadores a qualquer momento (http://youtu.be/7LGPGGXNh_A). Em casos de dúvidas na interpretação das radiografias, os pesquisadores puderam enviar a imagem ao radiologista para esclarecimento diagnóstico. As radiografias foram classificadas quanto à presença de imagem compatível com edema pulmonar nas categorias: sim, não ou duvidosa. Somente os pacientes cujas imagens radiológicas foram classificadas como “sim” receberam diagnóstico de SDRA.

Para o controle da eficácia do treinamento na interpretação da imagem radiológica, realizou-se a comparação entre os laudos radiológicos fornecidos pelos pesquisadores e pelo radiologista responsável quanto à presença de edema pulmonar. Para este controle, definiu-se um dia durante os dois primeiros meses de estudo, no qual os pesquisadores de cada centro classificaram as radiografias de todos os pacientes (com ou sem SDRA) internados na UTIP quanto à presença de imagem compatível com edema pulmonar, categorizada como “sim”, “não” ou “duvidoso”. As mesmas imagens foram classificadas pelo radiologista responsável, cego à avaliação dos demais pesquisadores. A comparação entre os laudos fornecidos pelos

pesquisadores e pelo radiologista foi realizada pela pesquisadora principal. Um novo treinamento foi indicado para os centros que apresentassem discrepância de 20% ou mais entre os laudos dos pesquisadores e do radiologista. Esta avaliação foi feita uma única vez para cada centro durante o período de estudo.

Para garantir a uniformidade das informações e a qualidade da coleta de dados foi elaborado um manual de procedimentos para o estudo (Anexo C), contendo detalhes a respeito do preenchimento de cada item do questionário. Para assegurar a qualidade da informação referente ao status nutricional de cada paciente, foram fornecidos estadiômetros padronizados para cada centro. A aferição da altura foi realizada na admissão à UTI com o estadiômetro padronizado para todos os pacientes que não pudessem ficar em pé. Para aqueles que pudessem ficar em pé, foi utilizado o estadiômetro acoplado à balança. Foi recomendada a calibração diária das balanças usadas para determinação do peso à admissão da UTI, conforme procedimento indicado pelo fabricante.

5.9 Registro, inserção e tratamento dos dados

5.9.1 Registro e inserção dos dados

Formulários em papel em duas vias foram preenchidos pelos pesquisadores locais e as informações foram inseridas em um banco de dados em planilha Excel pelos investigadores do centro coordenador. Para

garantir a acurácia das informações, foi usado o método de dupla inserção de dados e controle de limites extremos.

5.9.2 Tratamento dos dados ignorados

A prevenção da ocorrência de dados ignorados foi feita por meio de treinamento no preenchimento do formulário e da checagem dos formulários. Para os formulários que apresentassem dados faltantes, foi solicitada ao pesquisador local a recuperação das informações por meio de consulta aos prontuários.

O tratamento dos dados ignorados restantes foi estabelecido *a priori*, conforme descrito a seguir:

a Presença de SDRA

Para a pergunta “*Tem SDRA hoje?*”, o dado poderia ser completado pela interpretação das demais variáveis relacionadas a esta questão, registradas no mesmo dia: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, presença de edema pulmonar ao RX, PEEP e tempo decorrente da exposição.

b Outros dados

Os demais dados foram tratados na dependência da frequência de registro da variável ignorada. Dados faltantes de variáveis coletadas diariamente foram completados, repetindo-se a última observação descrita (*last observation carried forward*). Dados faltantes referentes à mortalidade foram tratados utilizando-se o *worst case scenario*, isto é, o paciente seria

considerado como óbito. Neste estudo não foi observado nenhum dado ignorado referente à mortalidade.

5.10 Cálculo do tamanho da amostra

A estimativa do tamanho da amostra foi baseada em estudos prévios. O tamanho de amostra foi estimado, visando a detectar uma diferença de 30% na mortalidade entre categorias de SDRA grave vs SDRA leve/moderada, estimando-se que 30% dos pacientes seriam classificados como graves. Os valores de erro alfa e de erro beta foram determinados em até 5% e 20%, respectivamente, sendo estimado um tamanho de amostra de 65 pacientes com SDRA. Considerando-se uma prevalência de 4.5% (IC 95%, 4%-5%), o período previsto para a coleta de dados foi de 6 meses. Os cálculos de tamanho da amostra foram realizados utilizando-se o programa estatístico Open Epi 2.3.

5.11 Análise estatística

Neste estudo, todas as variáveis quantitativas tiveram seu padrão de normalidade analisado por meio de histogramas e testes de normalidade de Shapiro-Wilk e mostraram distribuição assimétrica, sendo apresentadas por meio de medianas e intervalos interquartis (IQ: 1º- 3º quartil). Variáveis categóricas foram descritas como frequências absolutas e relativas.

As comparações de variáveis quantitativas entre os grupos de SDRA leve, moderada e grave foram feitas, utilizando-se os testes de Kruskal-Wallis (para comparações entre os três grupos) ou de Mann-Whitney (para

comparações entre SDRA leve/moderada e SDRA grave). Variáveis categóricas foram comparadas pelos testes do Qui quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher. Para variáveis com diferenças significativas entre subgrupos, foram realizadas comparações múltiplas corrigidas pelo método de Bonferroni.

Para melhor esclarecimento da influência da gravidade de SDRA de acordo com a classificação de Berlim na mortalidade, foi realizada uma análise univariada de possíveis fatores relacionados à mortalidade, incluindo: classificação da gravidade da SDRA de acordo com Berlim, idade, sexo, presença de comorbidades e escores de gravidade à admissão. Conforme o planejamento inicial da análise estatística, qualquer variável mostrando razão de chances (RC) com valor de $p \leq 0,2$ na análise univariada seria incluída em um modelo de análise multivariada.

Para investigar o efeito da classificação de Berlim na sobrevida dos pacientes com SDRA, foram utilizadas curvas de Kaplan Meyer após 60 dias de internação na UTIP e teste de *log rank* para comparação da sobrevida entre as categorias de gravidade. A análise dos fatores de confusão foi realizada pelo modelo de risco proporcional de Cox ajustado para o escore PIM2. A estimativa de risco proporcional foi verificada pelas curvas de risco e testes de proporcionalidade de risco. Os resultados foram apresentados como risco relativo (ou razão de risco, RR) com seus respectivos intervalos de confiança de 95%.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o software SPSS (SPSS Statistics 2008 Released for Windows, Version 17.0 Chicago. SPSS

Inc.). Todos os valores de p descritos foram bicaudais, sendo o valor de 5% considerado estatisticamente significativo.

5.12 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética (CEP) em pesquisa do Hospital Universitário da USP e de todas as instituições participantes. CAAE 07129712.3.3007.0076 (Anexo D). Como o Hospital Cruz Azul não possuía CEP, o CEP do Hospital Universitário da USP assumiu a responsabilidade ética pelo estudo neste centro, após autorização formal da diretoria clínica daquele hospital. O CEP da UNICAMP responsabilizou-se pela pesquisa no Hospital das Clínicas da UNICAMP e no Hospital Estadual de Sumaré, por ser este um hospital de ensino ligado àquela universidade.

Por tratar-se de estudo observacional, não foi solicitada a realização de quaisquer procedimentos ou exames além daqueles considerados necessários pela equipe assistencial para o diagnóstico e tratamento dos pacientes. O TCLE assinado pelos pais ou responsáveis legais foi obtido para cada participante. (Anexo E).

6 Resultados

6 RESULTADOS

Durante o período de coleta de dados, foi avaliada a concordância entre pesquisadores e radiologista referente à interpretação de imagens radiológicas compatíveis com edema pulmonar. O coeficiente de κ entre os laudos radiológicos dos pesquisadores e do radiologista responsável foi 0,853, mostrando excelente concordância entre os avaliadores. Apenas um dos centros mostrou discrepância entre os laudos dos pesquisadores e do radiologista > 20%, sendo solicitado a repetir o treinamento referente à interpretação da imagem radiológica.

6.1 Descrição da população do estudo

Após o período de 6 meses de coleta de dados, 661 pacientes foram admitidos nas UTIP participantes, dos quais 647 (97,8%) foram elegíveis. Dos 647 pacientes, 85 (13,1%) apresentaram critérios de exclusão: 25 (3,9%) por presença de cardiopatia congênita cianótica ou óbito nas primeiras 24 horas de internação e 60 (9,2%) por não obtenção do TCLE. Sendo assim, 562 pacientes foram incluídos no estudo. Dos 562 participantes, 335 (59,6%) foram internados em UTIP pertencentes a hospitais terciários e 226 (40,2%) foram provenientes de hospitais secundários. A Figura 1 mostra o fluxograma do estudo.

Figura 1 - Fluxograma dos pacientes do estudo

O número de pacientes admitidos no estudo, de acordo com o centro participante está descrito na Tabela 7.

Tabela 7 - Número de pacientes admitidos, de acordo com o centro participante

Centro	n	%
Hospital Universitário da USP	186	33,1
Hospital Municipal Menino Jesus	120	21,4
Instituto da Criança da FMUSP	98	17,4
Hospital Central da Santa Casa de São Paulo	67	11,9
Hospital A C Camargo	35	6,2
Hospital Estadual de Sumaré	21	3,7
Hospital Cruz Azul	19	3,4
Hospital das Clínicas da UNICAMP	16	2,8
Total	562	100

6.1.1 Características gerais da população

Dentre os 562 pacientes incluídos na amostra, 315 (56%) eram do sexo masculino. A mediana de idade foi 126 meses (IQ 4,8 – 58,8 meses). Em relação ao estado nutricional, 450 (80%) eram eutróficos, 65 (11,6%) apresentavam desnutrição leve/moderada, 27 (4,8%) tinham desnutrição grave e 20 (3,6%) eram obesos.

As medianas dos escores de PRISM e PIM 2 foram 7 (IQ 4 - 11) e 1,3% (IQ 0,7 - 4%), respectivamente.

Em relação à escolaridade materna, 207 (36,8%) mães apresentavam escolaridade entre 1 e 8 anos, correspondente ao ensino fundamental, completo ou incompleto.

Quanto à presença de comorbidades, 367 (65%) pacientes apresentavam, pelo menos, uma comorbidade. As comorbidades mais comuns foram aquelas relacionadas ao sistema gastrointestinal em 89 (15,8%) pacientes, seguidas das doenças do sistema respiratório em 64 (11,2%).

Em relação às causas de internação, as condições de natureza clínica foram as predominantes em 435 (77%) casos. As causas infecciosas foram responsáveis por 337 (60%) das internações.

Suporte ventilatório, invasivo ou não invasivo, foi utilizado em 345 (61%) pacientes. Ventilação pulmonar mecânica foi usada em 295 (52%) dos pacientes, com mediana de duração de 2 dias.

O número total de óbitos ocorridos entre os participantes do estudo foi 34 (6%).

As características gerais dos 562 pacientes admitidos no estudo estão descritas na Tabela 8.

Tabela 8 - Características gerais da população do estudo

	N	
Idade		
< 12 m	273	49,0%
12-60 m	151	27,0%
> 60 m	137	24,0%
Sexo		
Masculino	315	56%
Feminino	247	44%
PRISM, mediana	7	IQ 4-11
PIM 2, mediana	1,3	IQ 0,7-4
Status nutricional		
Eutrófico	450	80,1%
Desnutrido	65	11,6%
Desnutrido grave	27	4,8%
Obeso	20	3,6%
Escolaridade materna		
Desconhecido	113	20,1%
1-8 anos	207	36,8%
9-12 anos	180	27,1%
≥ 12 anos	62	11,0%
Comorbidade		
Nenhuma	195	34,9%
Gastrointestinal	89	15,8%
Respiratória	63	6,4%
Oncológico	55	9,7%
Prematuridade	52	9,2%
Malformação congênita	36	6,4%
Síndrome genética	36	6,4%
Cardiovascular	29	5,1%
Neuromuscular	23	4,0%
Renal	19	3,3%
Metabólica	15	2,6%
Hematológica	7	1,2%
Imunológica	6	1,0%
Tipo de internação		
Cínica	435	77,4%
Cirúrgica eletiva	102	18,1%
Cirúrgica de urgência	25	4,4%
Infecção como causa de internação		
Sim	337	60,0%
Não	225	40,0%
Suporte ventilatório		
Invasivo	295	52,0%
Não invasivo	50	9,0%
Não realizado		39,0%
Mortalidade	34	6,0%
Total	562	100,0%

6.2 Diagnósticos de admissão

Os diagnósticos de admissão dos 562 participantes do estudo estão descritos nos dados da Tabela 9.

Tabela 9 - Diagnósticos de admissão dos 562 participantes do estudo

Diagnóstico de admissão	n	%
Bronquiolite	125	22,2
Pneumonia	90	16,0
Outras causas de insuficiência respiratória aguda	33	5,9
Transplante hepático	31	5,5
Outros diagnósticos	31	5,5
Cirurgia abdominal	29	5,2
Outras cirurgias	28	5,0
Sepse grave/choque séptico	25	4,4
Hemorragia digestiva	21	3,7
Crise de sibilância	20	3,6
Estado de mal asmático	18	3,2
Convulsão/mal convulsivo	11	2,0
Meningite bacteriana	8	1,4
Neoplasias e transplante de órgãos sólidos	8	1,4
Laringite aguda	7	1,2
Insuficiência renal aguda	7	1,2
Cetoacidose diabética	7	1,2
Cirurgia torácica	6	1,1
Insuficiência hepática aguda	4	0,7
Transplante renal	4	0,7
Choque cardiogênico	3	0,5
Choque hipovolêmico	3	0,5
Distúrbios do ritmo	3	0,5
Tumor de sistema nervoso central	3	0,5
Diarréia aguda	3	0,5
Cirurgia urológica	3	0,5
Trauma e politrauma	3	0,5
Síndrome Respiratória Aguda Grave	3	0,4
Sepse	2	0,4
Insuficiência cardíaca congestiva	2	0,4
Cardiopatia congênita	2	0,4
Encefalite/Meningoencefalite	2	0,4
Cirurgia cardíaca	2	0,4
Neurocirurgia	2	0,4
SDRA	2	0,4
Derrame pleural	1	0,2
Choque pós parada cardiorrespiratória	1	0,2
Traumatismo craniocéfálico	1	0,2
Acidente vascular cerebral hemorrágico	1	0,2
Coma	1	0,2
Insuficiência hepática crônica	1	0,2
Insuficiência renal crônica	1	0,2
Púrpura trombocitopênica idiopática	1	0,2
Neoplasia hematológica	1	0,2
Anemia	1	0,2
Anemia falciforme	1	0,2
Queimaduras	1	0,2
Intoxicação exógena	1	0,2
Total	562	100

6.2.1 Doenças Respiratórias

As doenças respiratórias foram responsáveis por 299 (53.2%) das admissões. Entre as doenças respiratórias à admissão, as mais frequentes foram: bronquiolite viral aguda, 125 (22,2%) casos; pneumonia, 90 (16%) casos e insuficiência respiratória por outras causas, 33 (5,9%) casos.

6.2.3 Doenças infecciosas

As doenças infecciosas foram responsáveis por 337 (60%) das admissões. Destas, 273 (81%) foram de origem comunitária, 37 (11%) associadas aos cuidados de saúde e 27 (8%) de origem não determinada. O sistema respiratório foi o sítio de infecção mais frequente, em 280 (83%) casos.

Entre as 337 (60%) internações por causas infecciosas, 137 agentes etiológicos foram identificados. Os vírus foram os agentes etiológicos isolados com mais frequência, em 99 (29,3%) casos, seguidos de bactérias em 90 (26,7%) casos e fungos em 10 (2,9%) casos. O vírus sincicial respiratório (VSR) foi o agente mais frequentemente isolado, tendo sido responsável por 90 (26,7%) internações por causas infecciosas. Em 137 (40,8%) casos, o agente etiológico da infecção não foi identificado. As características das infecções que determinaram a internação e os agentes etiológicos isolados estão descritos nos dados das Tabelas 10 e 11, respectivamente.

Tabela 10 - Características das infecções que determinaram a internação

	n	%
Foco da infecção		
Pulmonar	280	83,1
Gastrointestinal	20	5,9
SNC	11	3,3
Corrente sanguínea	8	2,4
Não determinado	7	2,1
Geniturinário	6	1,8
Pele/subcutâneo	3	0,9
Cateter	1	0,3
Osteoarticular	1	0,3
Origem da infecção		
Comunitária	273	81,0
Associada a serviços de saúde	37	11,0
Não identificada	27	8,0

Tabela 11 - Agentes etiológicos das infecções que determinaram a internação

	n	%
Vírus		
VSR	90	26,7
Influenza A	5	1,5
Adenovirus	2	0,6
Parainfluenza 1	1	0,3
HIV	1	0,3
Bactérias		
<i>H. influenzae</i>	21	6,2
<i>S. pneumoniae</i>	18	5,3
<i>S. aureus</i>	10	2,9
<i>Moraxella sp.</i>	8	2,3
<i>N. meningitidis</i>	5	1,5
<i>P. aeruginosa</i>	5	1,5
Outras bactérias	5	1,5
<i>E. coli</i>	4	1,2
<i>K. pneumoniae</i>	3	0,9
<i>Acinetobacter sp</i>	3	0,9
<i>Enterococcus sp</i>	3	0,9
<i>Enterobacter sp</i>	3	0,9
<i>P. mirabilis</i>	1	0,3
<i>Serratia sp</i>	1	0,3
<i>C. albicans</i>	4	1,2
<i>C. tropicalis</i>	2	0,6
<i>Candida sp.</i>	2	0,6
<i>C. parapsilosis</i>	1	0,3
Outros fungos	1	0,3
Outros agentes		
<i>P. jirovecii</i>	1	0,3
Total	137	100

6.3 Prevalência, distribuição e desfechos de pacientes com SDRA de acordo com as definições da AECC e de Berlim

Entre os 562 pacientes incluídos no estudo, 58 foram diagnosticados com LPA/SDRA de acordo com a classificação da AECC e 57 foram diagnosticados com SDRA conforme a definição de Berlim. Um paciente com LPA (AECC) não foi classificado como SDRA leve (Berlim) em razão da falta de suporte ventilatório com PEEP ou CPAP ≥ 5 cm H₂O. Portanto, a prevalência geral de SDRA de acordo com a definição da AECC e de Berlim foi 10,3 e 10,1%, respectivamente. Entre os pacientes que receberam VM invasiva, a prevalência de SDRA foi 19,3%, incluindo ambas as definições.

Entre os 57 pacientes com SDRA de acordo com a definição Berlim, 32 (56%) preencheram os critérios diagnósticos já na admissão; e 25 (44%) desenvolveram SDRA após 24 horas de internação na UTI.

Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à mortalidade entre os pacientes com LPA sem SDRA ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 201-300) e os pacientes com SDRA ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$) de acordo com a definição da AECC (0 vs 14%, $p=0,098$). Diferentemente, com a classificação de Berlim observou-se diferença estatisticamente significativa quanto à mortalidade entre as três classes de gravidade: 0%, 14% e 41% para SDRA leve, moderada e grave, respectivamente ($p=0,002$).

Diferenças estatisticamente significantes quanto ao NDLVM entre as categorias foram observadas para ambas as definições.

A distribuição em categorias e os desfechos de pacientes com SDRA de acordo com as definições da AECC e de Berlim estão descritas nos dados da Tabela 12.

Tabela 12 - Distribuição e comparações dos desfechos para pacientes com LPA/SDRA (AECC e Berlim)

	AECC n=58		p	Berlim n=57			p
	LPA sem SDRA	SDRA		Leve	Moderada	Grave	
N (%)	10 (17)	48 (83)		9 (16)	21 (37)	27(47)	
Mortalidade, N(%)	0 (0)	14 (29)	0,09	0 (0)	3 (14)	11 (41)	<0,01
NDLVM*	22 (20-24)	14 (0-20)	<0,01	22 (20-23)	20 (14-21)	5 (0-17)	<0,01

*Valores expressos em mediana e IQ (1°-3°)

6.4 Características clínicas e desfechos em pacientes com e sem SDRA de acordo com a definição de Berlim

Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes em relação à idade, sexo, status nutricional ou escolaridade materna entre os pacientes com e sem SDRA.

Os pacientes que desenvolveram SDRA em qualquer momento durante a permanência na UTIP apresentaram maior gravidade já à admissão, conforme demonstrado pelos maiores escores de gravidade PRISM (6,5 vs 12,5, $p<0,001$) e PIM 2 (1,2 vs 4,0, $p<0,001$), quando comparados aos pacientes que não tiveram SDRA.

Presença de duas ou mais comorbidades (8 vs 18%, $p=0,03$) e internação por causas clínicas (75% vs 98%, $p<0,001$) também foram mais frequentes em pacientes com SDRA.

As características clínicas e os desfechos em pacientes com e sem SDRA de acordo com a definição de Berlim estão descritas na Tabela 13.

Tabela 13 - Características clínicas e desfechos em pacientes com e sem SDRA de acordo com a definição de Berlim

	Sem SDRA N= 505	SDRA N= 57	p
Idade em meses*	12,5 (5 - 59)	14,4 (1-211)	0,99
< 12 m, n (%)	247 (49)	26 (46)	
12 – 60 m, n (%)	132 (26)	19 (33)	
> 60 m, n (%)	125 (25)	12 (21)	
Sexo masculino, n (%)	284 (56)	31 (54)	0,77
Status nutricional, n (%)			0,12
Eutrófico	409 (81)	41 (72)	
Desnutrido	80 (16)	12 (21)	
Obeso	16 (3)	4 (7)	
PRISM*	6,5 (4-9)	12,5 (8-15)	< 0,01
PIM 2*	1,2 (0,6-3,3)	4,0 (13-8,7)	< 0,01
Comorbidades, n (%)			0,03
Nenhuma	185 (37)	14 (25)	
1 comorbidade	279 (55)	33 (58)	
2 ou mais	41 (8)	10 (18)	
Escolaridade maternal, n (%)			0,98
Desconhecido	100 (20)	12 (21)	
1 - 8 anos	187 (37)	20 (35)	
9-11 anos	162 (32)	18 (32)	
≥ 12 anos	55 (11)	7 (12)	
Tipo de admissão, n (%)			< 0,01
Clínica	379 (75)	56 (98)	
Cirurgia eletiva	102 (20)	0 (0)	
Cirurgia de urgência	24 (5)	1 (2)	
Tempo internação na UTI (dias)*	5 (3-9)	12 (9-19)	< 0,01
Tempo de internação hospitalar (dias)*	13 (7-23)	22,5 (1,4-36)	< 0,01
Duração da VM (dias)*	1 (0-5)	10 (16-17,2)	< 0,01
Mortalidade, n (%)	20 (3,9)	14 (24,5)	< 0,01
	[IC95%, 2,5-6%]	[IC 95%, 15,2-37,2%]	

*Valores expressos em medianas e IQ (1º-3º)

6.5 Características dos pacientes com SDRA (Berlim)

6.5.1 Diagnósticos de admissão

As causas mais frequentes de admissão dos pacientes com SDRA de acordo com a classificação de Berlin foram: pneumonia em 22 (38%) casos, bronquiolite viral aguda em 12 (21%) casos e sepse grave/choque séptico em seis (10,5%) casos (Tabela 14).

Tabela 14 - Diagnósticos de admissão dos pacientes com SDRA (Berlim)

Diagnóstico de admissão	n	%
Pneumonia	22	38,6
Bronquiolite	12	21,0
Sepse grave/choque séptico	6	10,5
Mal asmático	4	7,0
Outras causas de insuf. respiratória aguda	3	5,2
Doenças oncológicas	2	3,5
Outros diagnósticos	2	3,5
SDRA	1	1,7
Sd. respiratória aguda grave	1	1,7
Choque hipovolêmico	1	1,7
Insuficiência hepática crônica	1	1,7
Outras cirurgias*	1	1,7
Queimadura	1	1,7
Total	57	100

*Outras cirurgias além de: abdominal, cardíaca, torácica, urológica ou neurocirurgia

6.5.2 Comorbidades

Dentre os pacientes com SDRA (Berlim), a comorbidade mais frequente foi relacionada ao sistema respiratório em 15 (26,3%) pacientes, seguida de prematuridade em 11 (12,3%), afecções do sistema gastrointestinal em sete (12,3%) e doenças genéticas em seis (10,5%). Para pacientes com mais de uma comorbidade, todas foram registradas. A Tabela 15 descreve as comorbidades observadas entre os pacientes com SDRA (Berlim).

Tabela 15 - Comorbidades identificadas em pacientes com SDRA (Berlim)

Comorbidade	n	%
Respiratória	15	23,6
Prematuridade	11	19,3
Doença gastrointestinal	7	12,3
Síndrome genética	6	10,5
Doença neuromuscular	4	7,0
Doença oncológica	4	7,0
Doença cardiovascular	2	3,5
Doença renal	2	3,5
Malformação congênita	1	1,8
Doença metabólica	1	1,8
Doença hematológica	1	1,8

6.5.3 Fatores desencadeantes de SDRA (Berlim)

Os fatores desencadeantes de SDRA (Berlim) com mais frequência relatados foram: sepse grave/choque séptico de origem pulmonar em 26 (43,3%) casos, infecção pulmonar sem sepse em 19 (33,3%) casos e sepse grave/choque séptico de origem extrapulmonar em seis (10,5%) casos. O tempo entre a ocorrência do fator predisponente e o diagnóstico de SDRA foi 3 dias (IQ, 2-5 dias). A Tabela 16 descreve os fatores predisponentes identificados nos pacientes com SDRA (Berlim).

Tabela 16 - Fatores desencadeantes da SDRA (Berlim)

Fator predisponente	n	%
Infecção pulmonar sem sepse	19	33,3
Sepse grave/choque séptico de origem pulmonar	26	45,6
Sepse grave/choque séptico extrapulmonar	6	10,5
Aspiração	3	5,2
Outros	2	3,5
Queimadura	1	1,7
Total	57	100

6.5.4 Características da SDRA (Berlim) de causa infecciosa

Dentre os 57 casos de SDRA (Berlim), 51 (89%) foram associados a uma causa infecciosa. Em 28 (54,9%) casos, a origem da infecção foi comunitária, em 21 (41,2%) a infecção foi associada aos serviços de saúde e em dois (3,9%) casos a origem não foi determinada. O sistema respiratório foi o sítio de infecção com mais frequência identificado, em 45 (88,2%) dos casos. Os focos de infecção nos casos de SDRA (Berlim) estão descritos na Tabela 17.

Tabela 17 - Focos de infecção nos casos de SDRA (Berlim)

	N = 51	%
Foco da infecção		
Respiratório	45	88,2
Corrente sanguínea	2	3,9
Cateter	2	3,9
Gastrointestinal	1	2,0
Geniturinário	1	2,0
Origem da infecção		
Comunitária	28	54,9
Hospitalar	21	41,2
Desconhecido	2	3,9

Dentre os 51 casos de SDRA de causa infecciosa, 33 tiveram o agente etiológico identificado. Em 27 casos (52,9%) foi identificado apenas um agente etiológico; dois agentes etiológicos foram identificados em cinco casos (9,8%), em um paciente (1,9%) foram identificados três patógenos e em 18 casos (35,3%) não foi identificado o agente causador da infecção. As bactérias foram responsáveis por 17 (33,3%) casos de SDRA de causa infecciosa e os vírus por 10 (19,6%) casos. A relação dos agentes etiológicos identificados nos 51 casos de SDRA (Berlim) de etiologia infecciosa está descrita na Tabela 18.

Tabela 18 - Agentes etiológicos das infecções causadoras da SDRA (Berlim)

Agente etiológico	N	%
<i>S. pneumoniae</i>	3	5,8
<i>S. aureus</i>	3	5,8
<i>H influenzae</i>	2	3,9
<i>P. aeruginosa</i>	2	3,9
<i>K. pneumoniae</i>	2	3,9
Outras bactérias não identificadas	2	3,9
<i>E. coli</i>	1	1,9
<i>Enterobacter sp</i>	1	1,9
<i>P. mirabilis</i>	1	1,9
VSR	7	13,7
Influenza A	1	1,9
Adenovirus	1	1,9
Parainfluenza 1	1	1,9
<i>C. albicans</i>	2	3,9
<i>C. parapsilosis</i>	1	1,9
<i>C. tropicalis</i>	1	1,9
<i>Candida sp.</i>	1	1,9
<i>P. jirovecii</i>	1	1,9
Total		100%

6.5.5 Desfechos entre as categorias de SDRA (Berlim)

As comparações dos desfechos entre as categorias de gravidade de acordo com a definição de Berlin estão descritas na Tabela 19.

a. Tempo de internação

Não foram observadas diferenças estaticamente significantes quanto ao tempo de internação hospitalar (19, 20 e 26 dias, $p=0,66$) ou ao tempo de internação na UTIP (11, 12 e 15 dias, $p=0,53$) entre os pacientes com SDRA das categorias leve, moderada e grave, respectivamente.

b. Número de dias livres de ventilação mecânica

Houve diferenças estatisticamente significantes quanto ao NDLMV entre os pacientes com SDRA leve, moderada e grave (22, 20 e 5 dias, respectivamente; $p<0,001$), sendo essa diferença observada apenas para os pacientes com SDRA grave em comparação com os pacientes com SDRA leve e SDRA moderada. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao NDLMV entre pacientes com SDRA leve e SDRA moderada.

c. Mortalidade

Houve diferença estatisticamente significativa quanto à mortalidade entre os pacientes com SDRA leve, moderada e grave (0, 15% e 41%, respectivamente; $p=0,02$). Esta diferença foi observada para pacientes SDRA grave em comparação ao grupo SDRA leve/moderada e para os pacientes com SDRA grave em relação à SDRA leve. Não foram observadas

diferenças significantes entre os grupos com SDRA leve e SDRA moderada ou entre grupos com SDRA moderada e SDRA grave.

Tabela 19 - Comparações dos desfechos entre as categorias de gravidade de SDRA (Berlim)

	Leve n=9	Moderada n=21	Grave n=27	p
Tempo de internação hospitalar, dias	19 (13-21)	20 (18-36)	26 (15-37)	0,66
Tempo de internação na UTIP, dias	11 (8-19)	12 (9-15)	15 (11-20)	0,53
NDLVM	22 (20-23)	20 (14-21)	5 (0-17) ^{a, b}	<0,01
Mortalidade, n (%)	0 (0)	3 (15)	11 (41) ^a	0,02

a. $p < 0,05$ (corrigido por Bonferroni) em comparação à SDRA leve

b. $p < 0,05$ (corrigido por Bonferroni) em comparação à SDRA moderada

6.5.6 Fatores relacionados à mortalidade em pacientes com SDRA (Berlim)

As características clínicas dos pacientes sobreviventes e não sobreviventes diagnosticados com SDRA (Berlim) estão descritas na Tabela 20.

Tabela 20 - Descrição das características clínicas dos pacientes sobreviventes e não sobreviventes diagnosticados com SDRA (Berlim)

		Sobreviventes N (%)	Não sobreviventes N (%)
Classificação da SDRA	Leve/Moderada	27 (90,0)	3 (10,0)
	Grave	16 (59,3)	11 (40,7)
Sexo	Masculino	25 (80,6)	6 (19,4)
	Feminino	18 (69,2)	8 (30,8)
Idade	< 12 meses	20 (76,9)	6 (23,1)
	> 12 meses	23 (74,2)	8 (25,8)
Status nutricional	Eutrófico	31 (75,6)	10 (24,4)
	Obeso	3 (75,0)	1 (25,0)
	Desnutrido	6 (75,0)	2 (25,0)
	Desnutrido grave	3 (75,0)	1 (25,0)
Doença crônica			
	Respiratória	11 (73,3)	4 (26,7)
	Sd. genética	5 (83,3)	1 (16,7)
	Neuromuscular	2 (50)	2 (50)
	Oncológica	3 (75)	1 (25)
	Cardiovascular	2 (100)	0
	Renal	2 (100)	0
	Malformação cong.	1 (100)	0
	Metabólica	1 (100)	0
	Hematológica	1 (100)	0
Número de comorbidades	Nenhuma	12 (87,5)	2 (14,3)
	1	22 (66,7)	11 (33,3)
	2 ou mais	9 (90,0)	1 (10,0)
PRISM*	Mediana (IQ 1°-3°)	14 (5 - 17)	12 (10 - 18)
PIM 2*	Mediana (IQ 1°-3°)	2,9 (1,2 - 6,8)	6,4 (3,2 - 10,2)

* Número de observações: PRISM: 22 observações; PIM 2: 52 observações

Nenhum óbito foi observado em pacientes com SDRA leve. Por este motivo, para fins de análise dos fatores relacionados à mortalidade de pacientes com SDRA leve e moderada, estes foram compilados em um único grupo, uma vez que a ocorrência de zero óbitos no grupo SDRA leve impediria o cálculo da razão de chances (RC) na análise multivariada. Os modelos não ajustados mostraram relação significativa de gravidade da SDRA com o óbito, e a chance não ajustada de óbito para pacientes com SDRA grave foi 6,19 vezes maior em relação à chance de óbito dos pacientes com SDRA leve/moderada (IC 95% 1,50 – 25,6, $p=0,012$). As variáveis sexo, idade, status nutricional, presença de uma ou mais comorbidades, tipo de comorbidade e as classificações de risco PRISM e PIM2 não influenciaram a chance de óbito, conforme descrito na Tabela 21.

Tabela 21 - Análise não ajustada dos fatores relacionados à mortalidade nos pacientes com SDRA (Berlim)

	n	Razão de chances não ajustada	IC 95%	p
Classificação Berlim	57			
SDRA leve ou moderada		Referência		
SDRA grave		6,19	1,50 – 25,60	0,012
Gênero	57			
Masculino		Referência		
Feminino		1,85	0,55 – 6,27	0,322
Idade	57			
Menos de 1 ano		Referência		
1 ano ou mais		1,16	0,34 – 3,91	0,81
Estado nutricional	57			
Eutrofia		Referência	0,98 – 11,08	1,0
Obesidade		1,33		
Desnutrição		1,33		
Desnutrição grave		1,33		
Comorbidades				
Respiratória	57			
Não		Referência	0,30 – 4,47	0,82
Sim		1,16		
Sd. Genética	57			
Não		Referência		
Sim		0,58	0,62 – 5,47	0,62
Neuromuscular	57			
Não		Referência		
Sim		3,4	0,43 – 26,88	0,25
Oncológica	57			
Não		Referência		
Sim		1,02	0,09 - 10,73	0,98
Cardiovascular	57			
Não		Referência		
Sim		3,23	0,18 – 55,33	0,42
Gastrointestinal	57			
Não		Referência		
Sim		2,65	0,51 – 13,70	0,25
Metabólico	56			
Sim		Referência		
Não		3,07	0,07 – + Inf.	0,24
Número de comorbidades	57			
Nenhuma		Referência		
1 ou mais		2,323	0,45 – 11,95	0,31
PIM 2	53	1,00	0,96 – 1,04	0,92
PRISM	28	1,03	0,93 – 1,14	0,58

Para a análise do efeito da gravidade da SDRA na chance de óbito controlado pelas demais variáveis, ajustou-se um modelo múltiplo considerando idade, presença de comorbidades, escore PIM2 e classificação de Berlim. Apesar de não terem apresentado diferenças na chance de óbito (valor de $p>0,2$), estas variáveis foram incluídas no modelo por serem consideradas relevantes quanto à mortalidade em pacientes críticos. O escore de risco PRISM não foi incluído neste modelo pois apenas 22 dos 57 pacientes com SDRA tiveram essa variável registrada. O modelo de análise multivariada mostrou que a classificação de Berlim permaneceu como um fator preditor de óbito independente quando controlada por idade, PIM2 e número de comorbidades, e a chance ajustada de óbito entre as crianças com SDRA grave foi 5,06 vezes maior em relação às aquelas com SDRA leve/moderada (IC 95%, 1,01 - 25,35, $p=0,04$). As demais variáveis não apresentaram relação com a chance de óbito na população do estudo, conforme descrito na Tabela 22.

Tabela 22 - Análise dos fatores relacionados à mortalidade por SDRA (Berlim) ajustada para variáveis de confusão

	Razão de chances ajustada	IC 95%	p
Classificação Berlim			
SDRA leve ou moderada	Referência		
SDRA grave	5,06	1,01 – 25,35	0,04
Número de comorbidades			
Nenhuma	Referência		
Uma ou mais	1,02	0,15 – 6,81	0,98
Idade			
Menos de 1 ano	Referência		
1 ano ou mais	0,82	0,20 – 3,30	0,78
PIM 2	0,98	0,94 – 1,03	0,64

6.5.7 Causas de morte nos pacientes com SDRA (Berlim)

Dentre os 57 pacientes com SDRA (Berlim), ocorreram 14 (24,5%) óbitos. A causa de morte mais frequente foi a hipoxemia refratária em cinco (35,7%) pacientes, seguida de IMOS em quatro (28,5%), choque refratário em três (21,4%) e morte encefálica em dois (14,2%) pacientes. A mortalidade foi maior nos hospitais terciários, quando comparados com os hospitais secundários (38% vs 10%, respectivamente; $p=0,04$).

6.5.8 Análise de sobrevida

Para análise de sobrevida, os pacientes classificados com SDRA leve e moderada foram agrupados, uma vez que a não ocorrência de óbito no grupo de SDRA leve impediria comparações estatísticas deste grupo com os demais. As curvas de sobrevida aos 60 dias para os pacientes com SDRA leve/moderada e SDRA grave são mostradas na Figura 2. A comparação entre as duas curvas pelo teste *log-rank* mostrou diferenças significativas de sobrevida entre os dois grupos ($p=0,026$), com menor sobrevida dos pacientes com SDRA grave quando comparados com os pacientes com SDRA leve/moderada. A análise não ajustada através da regressão de Cox mostrou menor sobrevida dos pacientes com SDRA grave aos 60 dias quando comparados com os pacientes com SDRA leve/moderada (Razão de Risco [RR]=8,85, IC 95% 1,07 – 13,84, $p=0,039$). Após o ajuste para as covariáveis de confusão, não foram mais observadas diferenças estatisticamente significantes, embora a presença de SDRA grave tenha

mostrado tendência a menor sobrevida aos 60 dias (RR=3,34, IC 95%=0,88-12,67, $p=0,07$).

Figura 2 - Curvas de sobrevida aos 60 dias para os pacientes com SDRA (Berlim)

6.5.9 Impacto do momento de classificação na mortalidade

Para análise do efeito do momento da classificação no prognóstico de mortalidade, foi realizada uma análise *post hoc*, onde os pacientes tiveram a gravidade classificada nos primeiro e segundo dias do diagnóstico de SDRA (Berlim).

Quando os pacientes foram classificados no primeiro dia do diagnóstico da doença, a mortalidade observada nos grupos de SDRA leve, moderada e grave foi 0%, 14% e 40,7%, respectivamente ($p=0,02$). Diferenças estatisticamente significantes foram observadas quanto à mortalidade dos pacientes com SDRA grave em relação à SDRA leve ($p=0,034$), mas não para os pacientes com SDRA leve em comparação à moderada ($p=0,534$) ou aos pacientes com SDRA moderada em comparação à SDRA grave. No entanto, a mortalidade entre pacientes com SDRA grave permaneceu significativamente maior quando comparada com o grupo formado pela associação de pacientes com SDRA leve e moderada ($p=0,012$).

Também foi observada diferença estatisticamente significativa quanto à mortalidade, quando a classificação foi feita no segundo dia do diagnóstico entre os pacientes com SDRA leve, moderada e grave: 0, 20,8% e 40,9%, respectivamente ($p=0,022$). As diferenças foram observadas apenas para os pacientes com SDRA grave em relação à SDRA leve ($p=0,014$), mas não entre os pacientes com SDRA leve e moderada ($p=0,15$) ou entre os pacientes com SDRA moderada e grave ($p=0,202$). Assim como nas análises realizadas no dia da pior classificação e no primeiro dia do

diagnóstico, diferenças significantes de mortalidade foram observadas para os pacientes com SDRA grave em comparação ao grupo formado por pacientes com SDRA leve e moderada ($p=0,030$).

As diferenças de mortalidade entre as categorias de gravidade classificadas nos primeiro e segundo dias do diagnóstico de SDRA (Berlim) estão descritas na Tabela 23.

Tabela 23 - Mortalidade entre as categorias de gravidade classificadas no primeiro e no segundo dia do diagnóstico de SDRA (Berlim)

	Leve	Moderada	Grave	p
1° dia, n (%)	0/9 (0)	3/21 (14)	11/27 (40,7)	0,02
2° dia, n (%)	0/11(0)	5/24 (20,8)	9/22 (40,9)	0,02

6.5.10 Parâmetros ventilatórios e de gasometria entre as categorias de SDRA (Berlim)

Além das esperadas diferenças na relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ e do Índice de Oxigenação (IO) entre as três categorias, observou-se que pacientes com SDRA grave necessitaram maiores PPI e maior variação no gradiente de Pressão entre PPI e PEEP (ΔP) quando comparados aos pacientes das outras duas categorias. Aumentos progressivos no PEEP foram observados entre as três categorias de gravidade, enquanto os pacientes com SDRA moderada foram ventilados com maior VC em comparação aos pacientes com SDRA leve. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes nos valores de pH, PaCO_2 ou na C_{sr} . Os parâmetros ventilatórios utilizados e os resultados de pH e gases arteriais para as três categorias de gravidade de SDRA de acordo com a definição de Berlim estão descritos nos dados da Tabela 24.

Tabela 24 - Valores de gasometria e parâmetros ventilatórios no dia da pior $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ nas categorias de gravidade de SDRA (Berlim)

	Leve n=9	Moderada n=21	Grave n=27	p
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	228 (211-235)	127 (109-144) ^a	70 (56-80) ^{a,b}	<0,01
pH	7,4 (7,2-7,4)	7,4 (7,3-7,4)	7,4 (7,3-7,4)	0,10
PaCO_2	52 (49-55)	52 (45-57)	51 (49-69)	0,96
IO	5,6 (4,7-7,6)	9,6 (7,5-13,1)	26 (17,1-37) ^{a,b}	<0,01
PEEP (cm H_2O)	7 (6-7)	8 (7-10) ^a	10 (9-14) ^{a,b}	<0,01
PPI	26 (22-18)	25 (21-29)	32 (28-35) ^{a,b}	0,01
ΔP	18,0 (16-21)	16,5 (13 – 18,5)	20 (17 – 13) ^{a,b}	0,03
VC (ml/Kg)	6,0 (4,8-7,0)	8,0 (6,0-9,0) ^a	7,0 (6,0-8,0)	0,04
C_{sr}	0,35 (0,31-0,46)	0,44 (0,36-0,57)	0,35 (0,31-0,53)	0,35

Todos os valores são expressos em medianas e IQ (1°-3°)

a: em comparação à SDRA leve; b: em comparação à SDRA moderada

6.5.11 Práticas ventilatórias utilizadas em pacientes com SDRA (Berlim)

As práticas ventilatórias utilizadas nos pacientes com SDRA foram analisadas nos dias 1, 3, 5 e 7 do diagnóstico e também no dia da extubação. Nos 235 dias de ventilação analisados, os modos ventilatórios mais frequentemente utilizados foram os controlados à Pressão em 194 dias de VM (82,5%), os de duplo controle (PRVC) em 27 dias (11,4%), os controlados a Volume em 5 dias (2,1%), VAFO em 4 dias (1,7%) e outros modos ventilatórios em 5 dias (2,1%).

A ventilação protetora foi indicada pela equipe médica em 40 (70%) pacientes, mas, apenas 19 (33%) foram ventilados com estratégias protetoras de VM. Embora 15 (26,3%) pacientes com SDRA tivessem recebido indicação de VAFO, apenas seis (10,5%) foram ventilados nesta modalidade.

6.5.12 Terapêuticas adjuvantes utilizadas em pacientes com SDRA (Berlim)

As terapêuticas adjuvantes mais frequentemente indicadas foram as manobras de recrutamento pulmonar em 32 pacientes (56,1%), posição prona em 29 (50,9%) e corticosteroides em 27 (47,3%). Dentre os pacientes que receberam corticosteroides, três (11%) usaram a dose preconizada por Meduri. Observou-se uma desproporção entre o número de terapêuticas indicadas e as efetivamente ministradas a estes pacientes. O número de pacientes que teve terapêuticas adjuvantes indicadas pela equipe médica e que efetivamente receberam tais terapêuticas está descrito na Tabela 25.

Tabela 25 - Terapêuticas adjuvantes indicadas e ministradas aos pacientes com SDRA de acordo com a definição de Berlin

Terapêutica	Indicado		Recebido	
	n	%	n	%
Posição prona	29	50,9	25	43,9
Manobras de recrutamento	32	56,1	20	35,1
Corticosteroide	27	47,3	27	47,3
NOi	13	22,8	10	17,5
TGI	5	8,8	4	7,0
ECMO	3	5,3	0	0
Surfactante	2	3,5	2	3,5

6.6 Análise da mortalidade de acordo com a UTIP participante

Diferença estatisticamente significativa quanto à mortalidade foi observada entre as UTIP de hospitais secundários e as UTIP de hospitais terciários (9,5% vs 33,3%, respectivamente; $p=0,043$). O número total de casos de SDRA (Berlim) e de óbitos em cada UTIP participante estão descritos na Tabela 26.

Tabela 26 - Frequência de óbitos de acordo com a UTI participante

Centro	Total de casos	Óbitos N (%)
Instituto da Criança FMUSP	13	7 (53,8)
Hospital A.C. Camargo	2	1 (50,0)
Hospital Estadual de Sumaré	2	1 (50,0)
Hospital Menino Jesus	5	2 (40,0)
Hospital Universitário da USP	19	2 (10,5)
Santa Casa de São Paulo	15	1 (7,1)
Hospital das Clínicas UNICAMP	1	0
Total	57	14 (24,5)

7 Discussão

7 DISCUSSÃO

A publicação de novos critérios de definição de SDRA em 2012, associada à ausência de uma definição pediátrica específica, originou a necessidade de investigar a performance da definição de Berlim na faixa etária pediátrica. De forma pioneira, este estudo analisou a aplicabilidade da definição de Berlim em crianças até 15 anos. Os resultados deste estudo demonstraram que o uso da classificação de Berlim em crianças com SDRA é capaz de diagnosticar um grupo de pacientes – aqueles classificados como SDRA grave – com pior prognóstico de mortalidade e menor NDLM; enquanto os outros dois grupos (SDRA leve e moderada) comportaram-se de maneira semelhante em relação aos desfechos.

Este também foi o primeiro estudo multicêntrico a avaliar a prevalência de SDRA em crianças criticamente doentes no Brasil. A prevalência de SDRA de acordo com a definição de Berlim foi 10,1%, com mortalidade de 24,5%. Os dados deste estudo e dos disponíveis na literatura comprovam o impacto e a gravidade da SDRA também na população pediátrica.

7.1 Diferenças entre os pacientes com e sem SDRA, de acordo com a definição de Berlim

Neste estudo, os principais fatores associados à ocorrência de SDRA em crianças criticamente doentes foram a presença de duas ou mais comorbidades, maior gravidade à admissão e internação por causas clínicas.

Observou-se que a presença de duas ou mais comorbidades prévias foi significativamente maior em pacientes com SDRA, sugerindo que a presença de múltiplas doenças crônicas possa ser um fator de risco para o desenvolvimento de SDRA em crianças. Dados da literatura são conflitantes quanto à influência de comorbidades na ocorrência de SDRA. Zimmerman⁽⁵³⁾ e Yu⁽⁶⁴⁾ relataram que apenas 28% e 32%, respectivamente, dos pacientes com LPA/SDRA apresentaram qualquer comorbidade. Outros estudos^(59, 61, 141) demonstraram que comorbidades prévias estiveram presentes em 70% a 85% das crianças com SDRA. Embora se saiba que a presença de comorbidades está associada a maior risco de mortalidade em crianças criticamente doentes, mais estudos ainda são necessários para investigar a associação entre a frequência de comorbidades e a ocorrência de SDRA.

Este estudo evidenciou ainda que pacientes que desenvolveram SDRA durante a internação apresentaram, já à admissão, maior gravidade em relação àqueles que não apresentaram SDRA, conforme demonstrado pelos maiores escores de PRISM e PIM 2. Este é um achado esperado, já que a SDRA é uma condição relacionada à resposta inflamatória grave, local ou sistêmica, tal como observado em casos de sepse, pneumonia e trauma graves.

De modo diferente aos dados disponíveis na literatura, este estudo demonstrou que as condições clínicas foram as principais causas de internação em pacientes com SDRA nas UTIP participantes. Em crianças com SDRA, apenas 2% das admissões foram por causas cirúrgicas de

urgência e nenhuma admissão esteve associada à cirurgia eletiva. Os estudos realizados por Santschi ⁽⁶¹⁾ e Zimmerman ⁽⁵³⁾ mostraram que 17,6% e 59% das crianças com LPA/SDRA, respectivamente, tiveram condições cirúrgicas como principais causas de admissão. Em um estudo ⁽¹⁴²⁾ que comparou a disponibilidade de recursos e a prática clínica em UTIP de 34 países, Tripathi demonstrou que apenas 13% das UTIP localizadas em países de baixa e média rendas realizavam cirurgias eletivas com frequência, diferentemente de 22% das UTIP de países de alta renda. Uma possível explicação para a baixa admissão por causas cirúrgicas em crianças com SDRA observada neste estudo refere-se à limitação de acesso da população estudada a serviços especializados do Sistema Único de Saúde.

7.2 Semelhanças entre os pacientes com e sem SDRA de acordo com a definição de Berlim

A importância da idade como fator de risco para ocorrência de SDRA em adultos já está bem demonstrada. Um estudo populacional ⁽¹⁴³⁾ realizado na Espanha em indivíduos acima de 14 anos de idade mostrou que a incidência de SDRA foi 16 vezes maior em pacientes acima de 70 anos quando comparados com pacientes entre 15 e 30 anos. Estudos observacionais ^(47, 48, 53, 66, 67) demonstram também menor incidência de SDRA em crianças em comparação a adultos. A menor frequência de comorbidades e a imaturidade do sistema imunológico na criança, caracterizada por menor intensidade de resposta pró-inflamatória, sugerem

que a baixa idade possa ser um fator protetor contra a ocorrência de SDRA. Esta hipótese é corroborada por achados de estudos pediátricos ^(52, 55, 57, 61, 67, 68) que mostram que crianças menores que um ano representam a minoria dos pacientes com SDRA. Neste estudo, a mediana de idade dos pacientes com SDRA foi de apenas 14,4 meses (IQ 1-211 meses), sendo 46% dos pacientes menores que 1 ano. A distribuição entre as faixas etárias, no entanto, assemelhou-se à observada para pacientes sem SDRA, não sendo possível afirmar que a idade tenha influenciado a ocorrência de SDRA na população estudada.

Neste estudo, um achado interessante foi a baixa frequência de desnutrição à admissão (16,3% entre o total de pacientes, 21% dos pacientes com SDRA). Tal achado difere dos dados de literatura nacional ⁽¹⁴⁴⁻¹⁴⁷⁾, que mostram prevalência de desnutrição à admissão em UTIP entre 34% e 53%. Cabe ressaltar que a baixa frequência de desnutrição e de obesidade foi observada de forma semelhante nos pacientes com e sem SDRA. Embora seja conhecida a associação entre distrofia (desnutrição e obesidade) e piores desfechos ventilatórios em crianças criticamente doentes ^(144, 145, 148, 149), este foi o primeiro estudo que avaliou a influência do status nutricional no desenvolvimento de SDRA pediátrica, não tendo sido observada associação entre o status nutricional e a ocorrência de SDRA.

O impacto do status socioeconômico na morbidade e mortalidade infantil é amplamente conhecido. Um estudo ⁽¹⁵⁰⁾ que analisou a influência das condições socioeconômicas na mortalidade em crianças menores de 5 anos no Brasil demonstrou correlação inequívoca entre menor escolaridade

materna e maior mortalidade nessa faixa etária. Outro estudo ⁽¹⁵¹⁾ realizado no Canadá mostrou que desigualdades socioeconômicas exercem grande impacto na hospitalização e mortalidade de crianças, sendo o impacto maior em pacientes internados por doenças infecciosas do trato respiratório. Achados semelhantes foram observados em uma metanálise recente ⁽¹⁵²⁾ que evidenciou a associação entre baixa escolaridade materna e status socioeconômico na mortalidade por infecções agudas do trato respiratório inferior em crianças vivendo em países de baixa e média renda. Como não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao grau de escolaridade materna entre os pacientes com e sem SDRA, não foi possível demonstrar seu impacto na ocorrência de SDRA. Cabe ressaltar que a maioria das UTIP participantes pertencem ao setor público, o qual tradicionalmente atende populações socialmente menos favorecidas e com menor grau de escolaridade.

7.3 Fatores desencadeantes de SDRA de acordo com a definição de Berlim

Neste estudo, a análise dos fatores desencadeantes da SDRA mostrou que as causas pulmonares foram as mais frequentes, sendo responsáveis por 84,1% dos casos (sepse grave/choque séptico de origem pulmonar - 45,6%, infecção pulmonar sem sepsis - 33,3% e aspiração - 5,2%), e em 79% dos pacientes a SDRA foi decorrente de infecção pulmonar. A sepsis extrapulmonar foi a terceira causa mais frequente, em 10,5% dos casos. Estes achados estão em concordância com os dados de

literatura^(52-55, 57, 59, 60, 64, 66-68) que mostram que as doenças pulmonares como pneumonia, bronquiolite e aspiração são as principais causas de SDRA na população pediátrica. Um único estudo⁽⁹⁵⁾ publicado por Dahlem mostra a sepse extrapulmonar causada por doença meningocócica como causa mais frequente de SDRA pediátrica.

A frequência de SDRA primária (ou de origem pulmonar) observada neste estudo (84,1%) foi superior à frequência descrita na literatura (47,7% a 79%)^(52, 54, 55, 57, 60, 64, 66, 67, 69, 134). Este achado pode ser explicado por dois fatores. Em primeiro lugar, embora a pneumonia constitua a principal causa de morte em crianças abaixo de 5 anos em todo o mundo, sua importância é ainda maior em países em desenvolvimento, onde 20% dos óbitos são causados por pneumonia, em contraste com os 2% de mortalidade por pneumonia observados nos países desenvolvidos na mesma faixa etária⁽¹⁵³⁾. A elevada frequência de SDRA primária neste estudo confirma a importância das pneumonias na morbimortalidade de crianças em nosso meio. O segundo fator refere-se ao período de coleta de dados, que ocorreu durante as estações de outono e inverno, quando há grande aumento no número de internações por infecções do trato respiratório inferior na região Sudeste do Brasil, especialmente as causadas por VSR^(154, 155).

7.4 Características da SDRA de causa infecciosa

Neste estudo, as infecções foram responsáveis por 60% das admissões em UTI, porém, 89,4% dos casos de SDRA. As doenças infecciosas, respiratórias ou não, constituem a principal causa de SDRA em

crianças em todo o mundo. Nota-se que a proporção de SDRA de etiologia infecciosa varia de acordo com o grau de desenvolvimento socioeconômico de cada região. Enquanto estudos realizados na Europa e EUA ^(60, 64, 66, 67) relatam as doenças infecciosas como causa entre 41% e 85% dos casos de SDRA, estudos asiáticos ^(60, 64) relatam proporção de SDRA de etiologia infecciosa entre 79% e 97%. É digno de nota o fato que as infecções associadas aos serviços de saúde foram responsáveis por apenas 11% das admissões em UTI, porém, 41,2% dos casos de SDRA. Estes dados sugerem que medidas de saúde pública dirigidas ao controle de doenças infectocontagiosas e iniciativas que visem à diminuição de infecções associadas aos serviços de saúde representem medidas importantes para redução do número de casos de SDRA em nosso meio.

Em relação à etiologia das infecções desencadeantes de SDRA, agentes etiológicos foram identificados em 52,9% dos casos. Entre os agentes isolados, as bactérias foram os mais frequentes (64%), seguidas de vírus (37%). As infecções por bactérias Gram negativas foram observadas em 37% dos casos de SDRA de causa infecciosa. Em seu estudo, Dahlem ⁽⁶⁹⁾ relatou que 31% dos casos de SDRA foram secundários à infecção meningocócica, porém outros agentes etiológicos não foram relatados. Por sua vez, Wong ⁽⁵⁷⁾ relatou que 23% dos pacientes com SDRA tiveram hemocultura positiva, sendo os agentes mais frequentes os *Streptococcus sp*, *Staphylococcus sp* e *P. aeruginosa*.

A importância dos vírus respiratórios na etiologia da SDRA pediátrica tem sido recentemente enfatizada ⁽¹⁵⁶⁾. Em uma iniciativa da Sociedade

Européia de Terapia Intensiva Pediátrica e Neonatal, que objetivou validar a definição de Berlim em crianças e determinar fatores de risco para o desenvolvimento de SDRA na faixa etária pediátrica, a bronquiolite viral foi apontada como um fator de risco específico para o desenvolvimento de SDRA em lactentes ⁽¹⁵⁷⁾. Neste estudo, os vírus respiratórios foram responsáveis por 17,5% do total de casos e 19,6 % dos casos de SDRA de etiologia infecciosa. O VSR foi o agente mais frequentemente isolado, responsável por 12% do total de casos de SDRA e 26% dos casos com agente etiológico identificado. É possível que esses valores estejam subestimados, já que apenas um dos centros participantes realizou pesquisa viral de forma rotineira durante o período do estudo. Estes achados são compatíveis com os relatados por López-Fernandez ⁽⁵⁴⁾ onde o VSR foi o causador de 19,9% dos 146 episódios de SDRA. Erickson ⁽⁶⁶⁾, por sua vez, relatou que a bronquiolite viral foi responsável por 7,7% dos casos de sua casuística. Um estudo holandês ⁽¹⁵⁸⁾ que analisou 155 lactentes ventilados por infecção do trato respiratório inferior causada por VSR mostrou que 83% dos pacientes desenvolveram SDRA, definida de acordo com os critérios de Berlim, sendo que 98% dos pacientes tiveram SDRA moderada e nenhum desenvolveu SDRA grave. Dados de literatura ^(64, 159-166) mostram que outros vírus respiratórios tais como os vírus influenza H1N1 e H5N1, Adenovirus, Metapneumovirus humano, Enterovirus D68 e Coronavírus (SARS-CoV e MERS-CoV) também estão associados ao desenvolvimento de SDRA, tanto em adultos como em crianças.

7.5 Prevalência observada de SDRA

A alta prevalência de SDRA (10,3%, de acordo com a definição da AECC e 10,1%, conforme Berlim) observada neste estudo contrasta com a prevalência observada na maioria dos estudos que utilizaram a definição da AECC (52-55, 57, 60, 62, 64-67, 69, 167), que variou entre 1,4% e 3,4%. O estudo brasileiro realizado por Panico ⁽⁵⁹⁾ em três UTIPs em São Paulo demonstrou prevalência de 2,8% e 5,1% em pacientes admitidos na UTIP e nos que receberam VM, respectivamente. Uma metanálise recente ⁽⁵⁶⁾ de estudos observacionais que utilizaram os critérios da AECC mostrou prevalência em UTIP de 2,3% (IC 95%, 1,9-2,9%). No entanto, é preciso observar a heterogeneidade dos estudos em relação aos critérios de inclusão, pois estudos que incluíram apenas pacientes com SDRA ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$) mostraram prevalência duas vezes menor em relação àqueles que incluíram todos os pacientes com LPA ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$). Três estudos demonstraram prevalências de SDRA semelhantes a este. Em um estudo prospectivo ⁽⁵⁵⁾ realizado na China, Li relatou prevalência de LPA/SDRA de 7,8%, e o estudo transversal realizado por Santschi ⁽⁶¹⁾ em 12 países na Europa e EUA mostrou que, dentre os 3.823 pacientes admitidos nas 59 UTIP participantes, 10,8% foram diagnosticados com LPA/SDRA. O estudo de Silva ⁽¹⁶⁸⁾ realizado no Instituto da Criança da FMUSP relatou prevalência de SDRA de 10,4%. Por outro lado, a prevalência de 19,3% de SDRA observada neste estudo entre os pacientes submetidos à ventilação mecânica assemelha-se às frequências entre 20,5% e 27,4% relatadas por Zimmerman ⁽⁵³⁾, Santschi ⁽⁶¹⁾ e Khemani ⁽⁶³⁾.

O subdiagnóstico desta síndrome em crianças e adultos é um fato reconhecido. Dois estudos ^(51, 169), realizados em adultos que utilizaram como padrão ouro um sistema de vigilância computadorizado, mostraram que entre 40% e 73% dos pacientes com SDRA não tiveram o diagnóstico reconhecido pela equipe médica. De maneira semelhante, um estudo pediátrico ⁽⁵²⁾ conduzido na Holanda mostrou que apenas 27% das crianças que obedeciam aos critérios diagnósticos de SDRA haviam sido diagnosticadas pelos pediatras intensivistas, sendo o subdiagnóstico mais frequente entre pacientes com infecções do trato respiratório inferior. A aplicação diária de um *check list* para cada um dos critérios das definições da AECC e de Berlim a todos os pacientes internados na UTIP (e não apenas àqueles com diagnóstico de SDRA estabelecido pela equipe assistencial) contribuiu, provavelmente, para a diminuição do número de casos não diagnosticados de SDRA neste estudo. Novamente, a coleta de dados realizada durante as estações de outono e inverno também pode ter contribuído para a alta prevalência de SDRA observada.

7.6 Impacto do critério diagnóstico na prevalência e mortalidade de SDRA

Nesta amostra, apenas um paciente diagnosticado com LPA sem SDRA pelo critério da AECC não pôde ser classificado com SDRA leve, em razão da falta de suporte de PEEP/CPAP ≥ 5 cm H₂O, que resultou diferenças não significativas na prevalência ou mortalidade com o uso de ambas as definições. No artigo ⁽³⁷⁾ que estabeleceu as definições de Berlim,

18,8% dos pacientes classificados como tendo LPA sem SDRA pela definição da AECC não preencheram os critérios diagnósticos de SDRA leve por Berlim. Portanto, a necessidade do uso de PEEP/CPAP ≥ 5 cm H₂O para estabelecimento do critério de hipoxemia seleciona, provavelmente, pacientes mais graves. Além disso, a possibilidade de inclusão de pacientes com insuficiência cardíaca adiciona sujeitos com uma comorbidade adicional. Em razão da seleção de pacientes de maior gravidade, é possível, portanto, que estudos futuros que apliquem a definição de Berlim relatem maior mortalidade total em comparação aos publicados antes de 2012.

7.7 Mortalidade de acordo com a definição de Berlim

A mortalidade de 24,5% (IC 95%, 15,2 - 37,2%) observada neste estudo para os casos de SDRA diagnosticados com base na definição de Berlim aproxima-se da mortalidade pediátrica por SDRA descrita na literatura com o uso da definição da AECC. Duas metanálises recentes publicadas por Schouten ⁽⁵⁶⁾ e Wong ⁽⁵⁸⁾ relataram mortalidade de 35% (IC 95%, 25 - 49%) e 27% (IC 95%, 24 - 29%), respectivamente. O estudo brasileiro realizado por Panico ⁽⁵⁹⁾ mostrou mortalidade de 39,9%, enquanto outros estudos ^(57, 60, 62, 64) conduzidos em países asiáticos relatam mortalidade entre 29,9% e 63%. Uma possível explicação para a menor mortalidade pontual observada neste estudo em comparação aos demais estudos realizados em países em desenvolvimento refere-se ao fato de que 36,8% dos pacientes com SDRA foram provenientes de hospitais secundários, onde a maioria das crianças admitidas apresentam comorbidades de menor gravidade em comparação a

centros terciários. Além disso, 21% dos pacientes com SDRA foram admitidos por bronquiolite viral aguda, tendo como principal agente etiológico o VSR, que se associa à menor mortalidade em crianças com SDRA ⁽¹⁷⁰⁾.

Ainda em relação à mortalidade, este estudo mostrou que o uso dos critérios diagnósticos da AECC não foi capaz de demonstrar diferença de mortalidade entre pacientes com LPA com e sem SDRA. O uso da definição de Berlim demonstrou maior mortalidade associada apenas à SDRA grave.

Análises sobre a acurácia das definições da AECC e de Berlim na previsão de mortalidade em adultos mostram resultados heterogêneos. Em um estudo ⁽¹⁷¹⁾ que objetivou validar a definição de Berlim em pacientes criticamente doentes, Hernu não observou diferenças de mortalidade entre pacientes com LPA com ou sem SDRA usando os critérios da AECC. Quando a definição de Berlim foi utilizada, demonstrou-se diferença de mortalidade para a categoria grave em relação às categorias leve e moderada, mas nenhuma diferença foi observada entre estas categorias, achado semelhante ao observado neste estudo. Em um estudo prospectivo multicêntrico realizado no Brasil que incluiu 130 adultos com LPA, Caser ⁽¹⁷²⁾ não observou diferenças de mortalidade aos 28 dias entre as categorias de gravidade com a utilização da definição da AECC ou de Berlim. Resultados semelhantes foram notados em outro trabalho ⁽¹⁷³⁾ realizado na Coreia que analisou a mortalidade entre 163 adultos com SDRA: embora a mortalidade aos 60 dias fosse progressivamente maior entre as três categorias de gravidade (27,2%, 38% e 52% para SDRA leve, moderada e grave, respectivamente), não foram percebidas diferenças estatisticamente

significativas entre os grupos. Já o estudo LUNG SAFE ⁽⁵¹⁾, que incluiu o maior número de adultos com SDRA até o momento (3.022 pacientes), observou aumento progressivo de mortalidade entre as três categorias de gravidade, com resultados semelhantes à publicação original da definição de Belim ⁽³⁷⁾. Por sua vez, Kushimoto ⁽¹⁷⁴⁾ demonstrou aumento progressivo do volume de água extravascular pulmonar e do índice de permeabilidade vascular pulmonar entre as três categorias de gravidade de Berlim - leve, moderada e grave.

Resultados semelhantes ao deste estudo foram relatados nos trabalhos pediátricos realizados por De Luca ⁽¹⁵⁷⁾ e Parvathaneni ⁽¹⁷⁵⁾: enquanto diferenças de mortalidade não foram detectadas entre as categorias da AECC (LPA com e sem SDRA), a classificação de Berlim revelou mortalidade aumentada apenas para pacientes com SDRA grave. Maior mortalidade apenas para pacientes com $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ classificados no primeiro dia do diagnóstico de SDRA foi relatada em outros três artigos pediátricos ^(54, 176, 177). Panico ⁽⁵⁹⁾, no entanto, não observou associação entre as categorias de gravidade da definição de Berlim e mortalidade.

Estes dados sugerem que a melhor performance para prognóstico de mortalidade da definição de Berlim em crianças deve-se à introdução da categoria SDRA grave (sem diferença significativa entre as categorias leve e moderada), grupo esse que não podia ser discriminado com o uso da classificação da AECC. Mas, é possível que a ausência de diferenças de mortalidade observadas entre crianças com SDRA leve e moderada seja resultante do pequeno tamanho da amostra dos estudos pediátricos

realizados até o momento. A identificação de uma categoria de pacientes de maior gravidade é de grande relevância prática, pois pode auxiliar no delineamento de terapêuticas diferenciadas, visando a reduzir a mortalidade desse grupo específico de pacientes.

7.8 NDLM de acordo com a definição de Berlim

Os dados deste estudo demonstraram que o aumento nas categorias de gravidade de acordo com a definição de Berlim relacionou-se com a redução do NDLM. Mais uma vez, diferenças foram detectadas apenas para pacientes com SDRA grave em relação às demais categorias. Em crianças, Yehya ⁽¹⁷⁶⁾ observou redução do NDLM entre as três categorias de gravidade apenas quando a classificação foi realizada 24 horas após o diagnóstico de SDRA. Os demais estudos pediátricos que utilizaram a definição de Berlim não analisaram este desfecho. Deve-se lembrar que, em razão da menor incidência e mortalidade da SDRA em crianças, o NDLM pode ser um marcador de gravidade mais sensível e de maior utilidade em estudos pediátricos, sendo um desfecho mensurável em todos os pacientes e menos afetado pelo tamanho da amostra.

7.9 Fatores de risco para mortalidade em pacientes com SDRA de acordo com a definição de Berlim

Fatores de risco associados à mortalidade por SDRA podem ser relacionados ao paciente ou à doença. Dentre as características relacionadas aos pacientes, imunodeficiência, doenças oncológicas e

transplante de medula óssea parecem ser os fatores associados a maior risco de óbito em crianças, com relatos de mortalidade de até 70% ^(66, 178-180). Outros aspectos do paciente associados à mortalidade incluem maior idade, gravidade à admissão e presença de comorbidades, embora não existam resultados conclusivos em relação a qualquer um desses fatores. Por esse motivo, optamos por inclusão das variáveis idade, PIM 2 e presença de comorbidades no modelo de análise multivariada de mortalidade, embora nenhuma dessas variáveis tenha apresentado relação com risco de morte na análise univariada ($p>0,2$). Presença de imunodeficiência ou de doença oncológica não foi incluída no modelo em razão do pequeno número de pacientes com essas comorbidades. O modelo ajustado não revelou qualquer associação entre essas covariáveis e a chance de óbito, permanecendo a presença de SDRA grave como a única variável independente associada à mortalidade (OR 5,06, IC 95% 1,01 – 23,35, $p=0,04$).

Quanto aos fatores relacionados à doença, os mais comumente associados à mortalidade foram a presença de DMOS, a presença de SDRA de causa extrapulmonar e o déficit de oxigenação. A associação entre mortalidade e DMOS em crianças com SDRA está bem documentada. O estudo PED ALIEN ⁽⁵⁴⁾ mostrou correlação entre a mortalidade e o número de disfunções extrapulmonares, com mortalidade de 7,7% em crianças sem disfunções adicionais e 66,7% naquelas com quatro ou mais disfunções. Erickson ⁽⁶⁶⁾ e Flori ⁽⁶⁸⁾ relataram essa mesma associação, sendo maior chance de óbito observada para pacientes com disfunção neurológica e

renal. Esses estudos reportam ainda associação entre SDRA de causa extrapulmonar (em especial quando relacionada à sepse) com maior mortalidade; em nenhum deles, no entanto, essa associação foi mantida após a análise multivariada.

Outros estudos ^(54, 60, 63, 66, 141) demonstraram uma associação robusta entre o distúrbio de oxigenação - caracterizado por meio da relação PaO_2/FiO_2 e do IO - e mortalidade. Medidas baseadas na $SatO_2$, tais como a relação da $SatO_2/FiO_2$ e do índice de saturação de O_2 (ISO), por sua vez, podem ser utilizadas como substitutas para as medidas baseadas na PaO_2 e mostram-se preditores de mortalidade tão eficazes quanto estas ^(176, 177, 181).

Além da oxigenação, medidas de ventilação também se correlacionam com os desfechos de SDRA em crianças, refletindo o comprometimento de perfusão pulmonar secundário à lesão endotelial e à coagulação intravascular. Tanto o índice de ventilação como a medida da fração de espaço morto alveolar revelam-se bons preditores de mortalidade de SDRA em crianças ^(178, 182-184).

7.10 Causas de óbito em pacientes com SDRA

Neste estudo, hipoxemia refratária, IMOS e choque refratário foram os eventos finais considerados como determinantes do óbito com maior frequência. Estes achados vão de encontro com os dados da literatura que mostram, conforme discutido acima, que a presença de disfunções extrapulmonares e o grau de hipoxemia são os principais preditores de mortalidade em crianças. Sepse extrapulmonar é também relatada como

fator de risco para mortalidade ⁽⁶⁶⁾. Mas, estudos pediátricos não relatam o evento final causador de óbito. Neste estudo, deve-se considerar o pequeno número de mortes como limitante para a análise da causa final de óbito em crianças com SDRA.

7.11 Análise de sobrevida de acordo com a definição de Berlim

Em artigos publicados até o momento, a análise da correlação da gravidade da SDRA com a sobrevida mostra resultados conflitantes. Caser ⁽¹⁷²⁾ não demonstrou diferenças de sobrevida entre as três categorias de gravidade em adultos; ao passo que nos estudos de Bellani ⁽⁵¹⁾ e Hernu ⁽¹⁷¹⁾, a redução progressiva na sobrevida foi observada nas três categorias de gravidade; neste último, no entanto, esta associação não se manteve após a análise multivariada.

O único estudo pediátrico que avaliou a associação entre sobrevida e gravidade de acordo com Berlim foi publicado por De Luca ⁽¹⁵⁷⁾, que demonstrou menor sobrevida para pacientes com SDRA grave em relação aos outros dois grupos, diferença esta que permaneceu significativa após a análise ajustada. No presente estudo, também se observou menor sobrevida para os pacientes com SDRA grave, embora esta associação não tenha persistido após a análise multivariada.

7.12 Impacto do momento de classificação nos desfechos

Estudos (54, 176, 177, 185, 186) realizados em crianças e adultos mostram que o momento da classificação de gravidade de acordo com a definição de Berlim influencia a correlação com a mortalidade; assim, alguns pacientes evoluem com piora da $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ durante as primeiras 24 horas após o diagnóstico, sendo reclassificados em categorias de maior gravidade, enquanto outros apresentam melhora da oxigenação, sendo classificados em categorias de menor gravidade ou mesmo não mais preenchendo critérios de oxigenação para o diagnóstico de SDRA. Estes dados sugerem que pacientes que apresentam melhora expressiva na oxigenação podem, na realidade, não apresentar SDRA, uma vez que é pouco provável que a inflamação pulmonar grave e generalizada, característica dessa condição, apresente melhora significativa em 24 horas.

Em adultos, a estratificação de gravidade após 24 horas do diagnóstico de SDRA, tanto para a definição da AECC como para Berlim, mostra melhor correlação com mortalidade em comparação à classificação realizada no momento do diagnóstico (185, 186). Alguns autores (20, 187, 188) sugerem ainda que a classificação de gravidade seja realizada não só após 24 horas, mas também sob parâmetros ventilatórios padronizados, minimizando assim a influência da pressão média das vias aéreas na medida de oxigenação.

Estudos pediátricos também revelam melhor performance de ambas as definições (AECC e Berlim) no prognóstico de mortalidade quando a classificação é feita após 24 horas do diagnóstico. Lopez-Fernandes

observou em seu estudo ⁽⁵⁴⁾ que, após 24 horas do diagnóstico, 20% das crianças não mais preenchiam critérios de hipoxemia para LPA/SDRA e que a classificação nesse momento, feita sob parâmetros ventilatórios padronizados, mostrou mortalidade crescente entre pacientes com SDRA leve, moderada e grave. Outros dois estudos recentes ^(175, 176) mostraram que, embora a classificação de gravidade no primeiro dia tenha mostrado maior mortalidade apenas para pacientes com SDRA grave, a categorização de gravidade após 24 horas mostrou aumento crescente de mortalidade entre os grupos leve, moderado e grave, tanto quando classificados de acordo com Berlim como pelos novos critérios de SDRA pediátrica propostos pelo consenso PALLIC.

Neste estudo, a análise da mortalidade de acordo com as categorias de Berlim nos primeiro e segundo dias do diagnóstico mostrou diferenças significativas apenas para os pacientes com SDRA grave. Devemos considerar que esta foi uma análise *post hoc* com baixo poder estatístico, possivelmente, pouco elucidativa a respeito da influência do momento de classificação na predição de mortalidade.

7.13 Parâmetros ventilatórios e de gasometria entre as categorias de SDRA de acordo com a definição de Berlim

Neste estudo, além das esperadas diferenças na relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ e no IO, não foram observadas diferenças nos distúrbios de ventilação entre as três categorias, conforme demonstrado pelos valores semelhantes de pH e PCO_2 . Também é interessante notar que o IO nas três categorias vai de

encontro à classificação de gravidade proposta pelo consenso PALLIC ⁽⁴⁶⁾: SDRA leve, $4 < IO < 8$; moderada, $8 < IO < 16$ e grave, $IO > 16$.

Observou-se também aumento crescente do PEEP de acordo com a gravidade, achado também esperado, uma vez que a otimização do PEEP representa uma das principais estratégias ventilatórias para melhorar o déficit de oxigenação na SDRA, promovendo recrutamento alveolar e evitando a exposição a concentrações tóxicas de O_2 . Os níveis de PEEP empregados neste estudo mostram-se inferiores aos atualmente recomendados pelo consenso PALLIC ⁽⁷⁹⁾, que sugere valores de PEEP entre 10 e 15 cm H_2O na maioria dos pacientes e acima de 15 cm H_2O naqueles com SDRA grave.

Enquanto pacientes com SDRA leve e moderada foram ventilados com PPI semelhantes, o maior PPI empregado em pacientes com SDRA grave resultou em maiores valores de gradiente de pressão ($\Delta P = PPI - PEEP$). Em adultos, a análise de dados individuais de 3.562 pacientes com SDRA mostrou que o incremento de 7 cm de H_2O na *driving pressure* ($P_{Plat} - PEEP$) relacionou-se ao aumento de 41% na mortalidade. ⁽⁷⁸⁾ Panico ⁽⁵⁹⁾ também observou que maior gradiente de pressão nos primeiros 7 dias de ventilação relacionou-se à maior frequência de óbitos em crianças. Outro estudo pediátrico recente ⁽¹⁸⁹⁾ não observou qualquer correlação entre o gradiente de pressão e mortalidade. Os achados deste estudo não permitem inferir relação de causalidade entre o gradiente de pressão e maior mortalidade observados em pacientes com SDRA grave, porém acreditamos que esta correlação deva ser melhor explorada em estudos futuros.

Outro achado interessante refere-se ao uso de VC entre 6 e 8 ml/Kg nas três categorias, refletindo as recomendações de ventilação de adultos com SDRA, prática esta, porém, não baseada em dados pediátricos. Na verdade, uma metanálise ⁽¹⁹⁰⁾ de estudos observacionais pediátricos não identificou qualquer associação entre VC e mortalidade; mas, dois outros estudos ^(63, 66) relataram relação inversa entre o VC e a mortalidade em crianças. Um aspecto relevante é que nesses dois estudos os modos ventilatórios controlados à pressão foram utilizados na maioria dos pacientes. A relação entre maior VC e menor mortalidade, portanto, pode refletir a melhor complacência pulmonar em alguns pacientes quando ventilados com limitação de pressão. Outro estudo pediátrico ⁽⁶⁰⁾ que utilizou modos controlados à pressão em mais de 90% dos pacientes não mostrou diferenças de mortalidade ou no NDLVM entre pacientes ventilados com VC < 6 ml/Kg ou > 10 ml/Kg.

Por fim, chama a atenção a semelhança entre os valores de Csr entre as três categorias de gravidade da definição de Berlim. Estes achados são compatíveis com os relatados por Yehya ⁽¹⁸⁹⁾, que analisou a relação entre oxigenação e mecânica pulmonar em crianças com SDRA e não observou qualquer relação entre Csr e mortalidade, após ajuste para os valores de PaO₂/FiO₂. Os achados referentes ao VC e à Csr deste estudo devem ser interpretados judiciosamente pois, apesar da compensação do circuito ser uma prática rotineira na maior parte das UTIP participantes, este procedimento não foi padronizado, o que pode ter influenciado os resultados.

7.14 Práticas ventilatórias utilizadas nos pacientes com SDRA neste estudo

Os modos de VM convencional mais utilizados nos pacientes com SDRA deste estudo foram os modos controlados à pressão seguidos do modo de duplo controle (PRVC). A análise da literatura ^(60, 65, 168, 189) mostra grande variabilidade nas práticas ventilatórias de crianças com SDRA, com relatos de utilização de modos à pressão entre 13% e 98% dos casos, modos a volume entre 0% e 43% e PRVC entre 2,7 e 79%. Até o momento nenhum modo ventilatório específico demonstrou relação com melhores desfechos de SDRA em crianças, não existindo nenhuma recomendação a esse respeito ⁽⁷⁹⁾.

A VAFO foi usada apenas em 2,1% dos dias de ventilação analisados. Este modo ventilatório é frequentemente utilizado em pediatria, com relatos de uso em até 38% dos pacientes com SDRA. ⁽⁵⁴⁾ O uso frequente da VAFO em crianças baseia-se sobretudo nos relatos de segurança, não tendo sido avaliada sua eficácia em ensaios clínicos. Esse panorama difere dos dados mostrados em adultos, onde os estudos OSCAR ⁽⁸²⁾ e OSCILLATE ⁽⁸¹⁾ mostraram ineficácia ou piores desfechos de mortalidade em pacientes que utilizaram VAFO. Apesar da falta de evidências de benefício em crianças, a publicação do consenso PALLIC ⁽⁷⁹⁾ em 2015 recomenda que a VAFO seja considerada em pacientes não responsivos à VM convencional. Três estudos publicados após o consenso acrescentaram novas informações a respeito dos efeitos da VAFO na SDRA pediátrica. O único ensaio clínico pediátrico ⁽¹⁹¹⁾ publicado até o momento, que comparou os desfechos de 18

crianças com SDRA grave ventiladas com VM convencional e VAFO, mostrou melhora da hipoxemia em pacientes ventilados com VAFO, porém, sem diferenças na mortalidade ou na ocorrência de complicações. Melhora da hipoxemia também foi relatada em um estudo observacional ⁽⁸³⁾ realizado na China que mostrou que pacientes ventilados com VAFO tiveram maior tempo de VM, maior tempo de internação em UTIP e uso mais frequente de drogas vasoativas. Outro estudo ⁽⁸⁴⁾ realizado com 353 crianças com insuficiência respiratória aguda demonstrou piores desfechos em crianças submetidas à VAFO nas primeiras 24 horas do diagnóstico, com maior duração de VM, maior uso de sedativos e bloqueadores neuromusculares e, possivelmente, maior mortalidade. No presente estudo, embora 15 pacientes tenham recebido indicação de VAFO, apenas seis efetivamente usaram esse modo ventilatório. É possível que a baixa utilização da VAFO observada neste estudo não se deva à falta de evidências na literatura, porém à escassez de recursos, pois durante o período da coleta de dados apenas um dos centros participantes dispunha de aparelho de VAFO.

Merece destaque o fato que 30% dos pacientes com SDRA não tiveram ventilação com estratégias protetoras indicadas pela equipe médica. Desde a publicação do estudo ARDSNET ⁽⁷⁴⁾, em 2000, que demonstrou significativa redução de mortalidade em pacientes ventilados com VC de 6 ml/Kg e P_{Plat} até 30 cm H₂O, o uso de estratégias protetoras vem sendo consistentemente recomendado para adultos. No entanto, nenhum ensaio clínico até o momento investigou o efeito das estratégias de ventilação protetora nos desfechos de SDRA pediátrica. Um estudo observacional ⁽⁶⁵⁾

que avaliou o desfecho de crianças com SDRA em dois períodos distintos - antes e após a publicação do estudo ARDSNET - mostrou que pacientes tratados após a adoção de estratégias de ventilação protetora, apresentaram redução de 40% da mortalidade e aumento significativo de NDLM em relação aos pacientes admitidos no período anterior. Por estes motivos, as estratégias de ventilação com limitação de VC e do PPlat vêm sendo recomendadas nos protocolos de ventilação de SDRA, tanto em adultos como em crianças ^(77, 79). Uma pesquisa ⁽¹⁹²⁾ realizada com 54 pediatras intensivistas em 12 países relatou que a quase totalidade dos médicos indicaria ventilação com estratégias protetoras para seus pacientes com SDRA. Tais dados contrastam com os observados em nosso estudo, onde estratégias de ventilação protetora foram indicadas em apenas 70% dos casos. Os motivos para a baixa indicação de ventilação protetora neste estudo não foram investigados.

Apesar da ventilação protetora ter sido indicada em 70% dos casos, apenas 33% dos pacientes foram efetivamente ventilados dessa forma. Outros estudos ^(51, 61, 193) realizados tanto em adultos como em crianças também documentaram baixa aderência às estratégias protetoras de ventilação. Os dados obtidos não permitem identificar as razões para a baixa aderência às estratégias protetoras nos pacientes deste estudo, mas, é possível que este achado possa estar relacionado à pouca tolerância à hipercapnia, conforme demonstrado pelos valores normais de pH em todos os subgrupos de SDRA.

7.15 Terapêuticas adjuvantes utilizadas em pacientes com SDRA

Embora com pouco respaldo na literatura pediátrica, terapêuticas adjuvantes foram utilizadas com frequência nos pacientes deste estudo. Esta prática vai de encontro às relatadas em estudos internacionais ^(57, 192). Uma pesquisa sobre as práticas terapêuticas utilizadas por pediatras em crianças com SDRA não responsiva ao tratamento convencional relatou que NOi e posição prona eram utilizados por até 87% dos médicos, ECMO por 65% a 70%, surfactante pulmonar por 42% a 61% e corticosteroides por 30% a 35% ⁽¹⁹²⁾.

Algumas particularidades na prática terapêutica foram observadas nos centros participantes. Constatou-se alta frequência no uso de manobras de recrutamento pulmonar (indicada em 56% dos casos e efetuada em 35%) e de posição prona (indicada em 51% e realizada em 44%). Ambos os tratamentos são respaldados pelo consenso PALLIC ^(79, 97) para tratamento de casos graves de SDRA. Mas, chama a atenção a alta frequência de uso de corticosteroides (47% dos pacientes), sendo esta terapêutica não recomendada na SDRA pediátrica ⁽¹⁰⁴⁾.

Outra observação interessante refere-se à indicação de insuflação de gás traqueal (*tracheal gas insufflation* - TGI) em 9% dos pacientes. A TGI pode melhorar a oxigenação e eliminação de CO₂ por meio de vários mecanismos: lavagem (ou *washout*) de CO₂ do espaço morto anatômico, aumento da complacência e do volume pulmonar. A experiência com uso de TGI em crianças é muito limitada, não existindo estudos que a tenham utilizado no tratamento da SDRA. Pode-se especular que o uso de TGI nos

pacientes deste estudo esteja relacionado à baixa aderência às recomendações de hipercapnia permissiva e à falta de modos ventilatórios alternativos à VM convencional, tais como VAFO e ECMO.

Nesta amostra, apenas 5% dos pacientes receberam indicação de ECMO e nenhum deles efetivamente recebeu a terapêutica indicada, uma vez que nenhum dos centros participantes dispunha deste serviço. Em crianças com insuficiência respiratória de diversas causas, incluindo SDRA, taxas de sobrevida com uso de ECMO variam entre 51% e 69%, sendo o tratamento indicado em crianças não responsivas à VM com estratégias protetoras ⁽¹²⁶⁾. É provável, portanto, que esta limitação tenha contribuído para a mortalidade observada em pacientes com SDRA neste estudo.

As discrepâncias observadas entre a indicação e a administração das terapêuticas adjuvantes podem relacionar-se às condições do paciente ou às limitações de cada serviço. Enquanto a posição prona e as manobras de recrutamento sejam tratamentos que não necessitem de recursos adicionais, seu uso pode ser limitado frente às condições clínicas do paciente, tais como instabilidade hemodinâmica ou presença de cateteres. Por outro lado, a não realização de ECMO e o uso de TGI observados neste estudo podem estar associados à escassez de recursos mais avançados em hospitais públicos.

7.16 Considerações Finais

As principais críticas ao uso das definições da AECC e de Berlim em crianças referem-se à menor utilização de gasometria arterial nesta faixa etária, resultando em subdiagnóstico e à não consideração do efeito da

pressão média das vias aéreas na relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Além disso, particularidades referentes a aspectos radiológicos, fatores de risco e condições específicas da faixa etária pediátrica não são contempladas nas definições anteriores. Por esses motivos, em 2015, o Consenso PALLIC definiu critérios para o diagnóstico e classificação de SDRA pediátrica ⁽⁴⁶⁾. As principais modificações na definição de SDRA pediátrica (Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome - PARDS) referem-se à utilização do IO e ISO (ao invés da $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) na estratificação de gravidade, à falta de necessidade de alterações radiológicas bilaterais e à inclusão de critérios para subgrupos pediátricos específicos: crianças com cardiopatia congênita cianogênica, com disfunção ventricular esquerda e com displasia broncopulmonar. Até o momento, estudos ⁽¹⁷⁵⁻¹⁷⁷⁾ que compararam a performance dos novos critérios PALLIC e dos critérios de Berlim não mostraram diferenças significativas na predição de mortalidade entre as duas definições.

Muito recentemente, membros de entidades europeias e americanas de terapia intensiva pediátrica e neonatal publicaram pela primeira vez critérios para diagnóstico e estratificação de gravidade de SDRA neonatal, entidade nunca antes descrita. Os critérios diagnósticos da chamada definição de Montreux ainda necessitam de validação. ⁽¹⁹⁴⁾

Vários desafios foram encontrados ao longo da realização deste estudo. O primeiro deles refere-se a seu aspecto multicêntrico, prática ainda pouco comum entre serviços de terapia intensiva pediátrica no Brasil. A coordenação entre os centros só foi possível graças ao planejamento prévio

junto aos responsáveis pelas UTIP, que apontaram possíveis dificuldades a serem encontradas em seus centros, sugerindo soluções para superá-las. Ainda, a uniformização das informações coletadas entre os diversos centros ocorreu graças às sessões de treinamentos realizadas antes do início de coleta de dados, à disponibilidade dos pesquisadores responsáveis para esclarecimento de dúvidas e análise das radiografias e à utilização de métodos atuais de comunicação, com envio de imagens pelos celulares e disponibilização de videoaula no canal You Tube. Outra dificuldade verificada diz respeito à escassez de recursos financeiros, contornada com a utilização de recursos audiovisuais já disponíveis na Universidade de São Paulo e apoio financeiro do departamento de Pediatria para impressão dos formulários de pesquisa e manuais de procedimentos. A mesma escassez de recursos impediu a contratação de pesquisadores para a realização da coleta e inserção de dados, que foram realizadas voluntariamente pelos intensivistas e pesquisadores, com o objetivo comum de fazer uma pesquisa de alta qualidade e acrescentar à literatura informações inéditas e relevantes ao capítulo de SDRA pediátrica. Finalmente, a demora da aprovação do protocolo do estudo pelos Comitês de Ética em pesquisa nos diferentes centros resultou em recrutamento de menor número de pacientes do que o esperado.

Alguns aspectos referentes a este estudo merecem destaque. Este foi o primeiro estudo prospectivo que utilizou a definição de Berlim em crianças com SDRA em uma ampla faixa etária pediátrica. Foi também o primeiro estudo multicêntrico que avaliou a prevalência e os desfechos de crianças

com SDRA no Brasil. A acurácia dos resultados observados pode ser inferida pela análise dos processos de controle de qualidade adotados na metodologia. Também apontamos para a possível insuficiência de recursos no tratamento de crianças com SDRA em nosso meio. Além da publicação dos resultados deste estudo na revista *Critical Care Medicine* (Anexo F), os dados referentes aos pacientes incluídos serão utilizados em uma metanálise internacional que avaliará os efeitos dos parâmetros ventilatórios nos desfechos de crianças com SDRA (Anexo G).

Entre as limitações deste estudo, podemos destacar: a. o pequeno tamanho amostral, que pode não ter possibilitado a detecção de diferenças de mortalidade entre SDRA leve e moderada, ou entre SDRA moderada e grave; b. a não padronização das práticas ventilatórias entre os centros e c. a classificação das categorias de gravidade no momento da pior $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ durante a evolução, não permitindo descartar a influência das práticas de VM nos resultados.

8 Conclusão

8 CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo permitem concluir que:

- 8.1 A prevalência de SDRA observada na população estudada foi elevada (10%,3 e 10,1%, de acordo com as definições da AECC e Berlim, respectivamente), entre as mais altas já relatadas na literatura.
- 8.2 A mortalidade de crianças com SDRA de acordo com a definição de Berlim foi alta (24,5%), porém, semelhante à reportada na literatura.
- 8.3 A definição de Berlim mostrou ter a capacidade de melhor diferenciar gravidade quando comparada à definição da AECC, fato demonstrado pela maior mortalidade e menor NDLMV entre pacientes com SDRA grave.
- 8.4 Presença de duas ou mais comorbidades e maior gravidade à admissão relacionaram-se à ocorrência de SDRA, enquanto a escolaridade materna e o status nutricional não apresentaram associação com o desenvolvimento de SDRA.
- 8.5 Houve baixa aderência à adoção de estratégias protetoras de VM em crianças com SDRA.
- 8.6 A escassez de recursos pode ter influenciado as práticas terapêuticas e os desfechos na população estudada.

9 Anexos

9.2 Anexo B – Formulário de registro de dados

I. Centro Nº		Caso nº	
II. IDENTIFICAÇÃO			
1. Matrícula / RH:			
2. Idade: ____ anos ____ meses			
3. Sexo			
3.1. ☐ Masculino		3.2. ☐ Feminino	
4. Data Internação Hosp. ____/____/____	5. Data de Alta Hosp. ____/____/____	6. Data de Internação UTI ____/____/____	7. Data Alta da UTI ____/____/____
III. DADOS DEMOGRAFICOS			
8. Dados Antropométricos			
8.1. Peso: _____g		8.2. Altura: _____cm	
9. Status nutricional			
9.1 ☐ Eutrófico	9.2 ☐ Obeso	9.3 ☐ Desnutrido	9.4 ☐ Desnutrido grave
10. PRISM II	10.1. Total:	10.2. Risco _____%	
11. Diagnóstico de Admissão: CID		Por extenso:	
12. Doença Crônica prévia à admissão			
12.1. ☐ Nenhum		12.2. ☐ Malformação Congênita	
12.3. ☐ Síndrome Genética		12.4. ☐ Prematuridade ____ semanas	
12.5. ☐ Doença Neuromuscular		12.6. ☐ Cardiovascular	
12.7. ☐ Respiratório		12.8. ☐ Oncológica	
12.9. ☐ Renal		12.10. ☐ Gastrointestinal	
12.11. ☐ Imunológica		12.12. ☐ Metabólica	
13. Escolaridade materna			
13.1. ☐ Desconhecido	13.2. ☐ Nenhum	13.3. ☐ Fundamental 1 incompleto	
13.4. ☐ Fundamental 1 completo	13.5. ☐ Fundamental 2 incompleto	13.6. ☐ Fundamental 2 completo	
13.7. ☐ Ensino médio incompleto	13.8. ☐ Ensino médio completo	13.9. ☐ Superior	

IV. DADOS DA INTERNAÇÃO					
14. Tipo de Internação					
14.1. ☐ Clínica		14.2. ☐ Cirúrgica eletiva		14.3. Cirúrgica de urgência	
15. Principal fator predisponente da SDRA					
15.1. ☐ Desconhecido		15.2. ☐ Infecção pulmonar sem sepse		15.3. ☐ Sepse grave	
15.4. ☐ Choque séptico		15.5. ☐ Politraumatismo		15.6. ☐ Contusão pulmonar	
15.7. ☐ Afogamento		15.8. ☐ Pancreatite		15.9. ☐ Aspiração	
15.10. ☐ PCR		15.11. ☐ Transfusão		15.12. ☐ Grande queimado	
15.13. ☐ Choque hemorrágico		15.14. ☐ By pass Cardiopulmonar		15.15. ☐ Outros:	
16. Tempo entre fator precipitante e ocorrência de SDRA: _____ dias					
17. Foco infeccioso					
17.1. Infecção como causa de internação		17.1.a. Foco infeccioso		17.1.b. Data de cultura	17.1.c. Agente isolado
☐ Não	☐ Sim	☐ Pulmonar	☐ SNC		
		☐ Gastrointestinal	☐ Corr. sanguínea		
		☐ Cateter	☐ Gêrito urinário		
		☐ Ósteo articular	☐ Pele/subcutâneo		
		☐ Desconhecido			
17.2. Origem:		☐ Comunitária	☐ Hospitalar		
17.3. Infecção como predisponente de SDRA		17.3.a. Foco infeccioso		17.3.b. Data de cultura	17.3.c. Agente isolado
☐ Não	☐ Sim	☐ Pulmonar	☐ SNC		
		☐ Gastrointestinal	☐ Corr. sanguínea		
		☐ Cateter	☐ Gêrito urinário		
		☐ Ósteo articular	☐ Pele/subcutâneo		
		☐ Desconhecido			
14.4. Origem:		☐ Comunitária	☐ Hospitalar		

V. TRATAMENTO				
15. Tipo de ventilação				
15.1. ☐ Invasiva: N° dias: _____		15.2. ☐ Não invasiva: N° dias: _____		
15.3. Dia de início do suporte ventilatório: ____/____/____		15.4. Dia de retirada do suporte ventilatório: ____/____/____		
16. Modalidades de tratamento				
	Indicado		Recebido	
	Não	Sim	Não	Sim
16..1. Corticosteróides				☐ Meduri ☐ Outra dose
16.2. Surfactante				
16.3. NO				
16.4. Ventilação protetora				
16.5. Vent. Alta Frequência				
16.6. Posição prona				
16.7. ECMO				
16.8. TGI				
16.9. Manobras de recrutamento				
VI. DESFECHOS				
17. Condição na alta da UTI				
17.1. ☐ Vivo	17.2. ☐ Transferido	17.3. ☐ Óbito	17.4. ☐ Óbito não reanimado por doença terminal	

VIII. VENTILAÇÃO E RX										
Data										
18.1. IPAP										
18.2. EPAP										
18.3. FiO ₂										
19.1. Modo #										
19.2. FiO ₂										
19.3. P plateau										
19.4. PEEP										
19.5. VC										
19.7. MAP										
20.1. Resist										
20.2. Compl.est										
20.3. AutoPEEP										
21.1. PaO ₂										
21.2. FiO ₂ da gaso										
21.3. pH										
21.4. PaCO ₂										
22. RX compatível com SDRA? *										
	S/ N/ NR	S/ N/ NR	S/ N/ NR	S/ N/ NR	S/ N/ NR	S/ N/ NR	S/ N/ NR	S/ N/ NR	S/ N/ NR	S/ N/ NR
23. Tem SDRA hoje?										
	☐ Não ☐ AECC ☐ Berlin	☐ Não ☐ AECC ☐ Berlin	☐ Não ☐ AECC ☐ Berlin	☐ Não ☐ AECC ☐ Berlin	☐ Não ☐ AECC ☐ Berlin	☐ Não ☐ AECC ☐ Berlin	☐ Não ☐ AECC ☐ Berlin	☐ Não ☐ AECC ☐ Berlin	☐ Não ☐ AECC ☐ Berlin	☐ Não ☐ AECC ☐ Berlin

Tipo de ventilação: 1. Pressão Controlada; 2. Pressão Assistida; 3. SIMV Pressão; 4. SIMV Pressão + Pressão Suporte; 5. Volume Controlado; 6. Volume Assistido; 7. SIMV Volume; 8. PRVC; 9. SIMV PRVC + OS

* S: Sim; N: Não; NR: não realizado

9.3 Anexo C: Manual de procedimentos do estudo

PROTOCOLO DE ESTUDO **APLICABILIDADE DAS NOVAS DEFINIÇÕES DE BERLIN NO** **DIAGNÓSTICO DE SDRA EM CRIANÇAS CRITICAMENTE DOENTES**

OBSERVAÇÃO: Por motivo de brevidade a parte I deste Manual de Procedimentos foi excluída, por já ter seu conteúdo apresentado nos itens 1 a 5 desta tese.

PARTE 2 – ORIENTAÇÕES PARA O PREENCHIMENTO DO FORMULÁRIO

I. IDENTIFICAÇÃO DO CENTRO

Número	Centro
1.	Hospital Universitário da USP
2.	Hospital Central da Santa Casa de São Paulo
3.	Hospital Cruz Azul
4.	Hospital das Clínicas da UNICAMP
5.	Hospital Dr Moisés Deutch
6.	Hospital Infantil Sabará
7.	Hospital Israelita Albert Einstein
8.	Hospital Estadual de Sumaré
9.	Hospital Samaritano
10.	Hospital A C Camargo
11.	Instituto da Criança da USP

II. IDENTIFICAÇÃO

1. Matrícula

Número de registro do prontuário do paciente

2.Data de nascimento

Dia/mês/ano

3. Gênero

Masculino ou Feminino

4, 5, 6 e 7. Datas de Internação e alta

Todas as datas deverão ser registradas no formato: Dia/ Mês/ Ano

III. DADOS DEMOGRÁFICOS

8. Dados Antropométricos

8.1. Peso: Será considerado o peso do dia da internação na UTI; o peso deverá ser registrado em gramas. As balanças deverão ser calibradas diariamente de acordo com a orientação do fabricante.

8.2. Altura: A altura será registrada em centímetros. Para crianças que não possam ficar em pé a altura deverá ser determinada usando-se um antropômetro com o paciente em decúbito dorsal horizontal. Para aqueles que puderem ficar em pé, deverá ser utilizado o antropômetro anexo à balança.

9. Status nutricional

9.1. Eutrófico

9.2. Obesidade: Em pacientes de zero a 24 meses, obesidade será definida como relação peso para altura acima do percentil 95 para a idade, de acordo com o gráfico da Organização Mundial de Saúde (Suplemento I).⁽¹³⁸⁾ Para pacientes acima de 2 anos será definida como Índice de Massa Corpórea (IMC) acima do percentil 95 para a idade, de acordo com o gráfico do CDC (Suplemento II).⁽¹³⁹⁾

9.3. e 9.4. Desnutrição: Será utilizada a classificação adotada pela Organização Mundial de Saúde de Desnutrição Energético – Protéica. Através do Z Score a OMS considera desnutridas crianças com índices inferiores a -2 escores Z abaixo da mediana de referência. Crianças abaixo de -3 escores Z ou menos de 70% de adequação em relação à mediana, ou ainda na presença de edema comprovadamente nutricional, são consideradas desnutridas graves. (Vide Suplemento III).⁽¹³⁸⁾

10. Scores de gravidade

Cada centro deverá registrar o score de gravidade usado rotineiramente no serviço.

10.1. PRISM: O pesquisador deverá registrar o valor total do PRISM e o percentual de risco. ⁽¹³⁵⁾ Para cálculo do PRISM, vide Suplemento IV.

10.2. PIM 2: Para cálculo do PIM⁽¹³⁶⁾ o pesquisador deverá utilizar o programa disponível no site da Société Française d'Anesthésie et de Réanimation: www.sfar.org/score2/pim2/html

11. Diagnóstico de Admissão na UTI:

Deverá ser registrado o diagnóstico e o CID-10 correspondente. Para consulta aos CIDs mais frequentes em UTI Pediátrica, vide Suplemento V.

12. Doença Crônica prévia à admissão

O pesquisador deverá assinalar o tipo de doença crônica do paciente e especificá-la por escrito. Mais do que uma condição poderá ser assinalada. Não há necessidade de registro do CID.

13. Escolaridade Materna:

A escolaridade materna deverá ser registrada usando-se a seguinte classificação:

13.1. Desconhecido

13.2. Nenhum

13.3. e 13.4. Fundamental 1: o ensino fundamental 1 é considerado como o período que vai da 1º à 4º série, ou do 1º até o 5º ano de acordo com a nova determinação do Ministério da Educação a partir de 2008.

13.5. e 13.6 Fundamental 2; o ensino fundamental 2 é considerado como o período que vai da 5º à 8º série, ou do 6º até o 9º ano de acordo com a nova determinação do Ministério da Educação a partir de 2008.

13.7. e 13.8. Ensino médio: compreende o período do 1º ao 3º colegial

13.9. e 13.10. Ensino superior completo e incompleto

IV. DADOS CLÍNICOS

14. Tipo de Internação

Deverá ser assinalado o motivo da internação na UTI como Clínica ou Cirúrgica, sem necessidade descritiva.

14.1. Clínica

14.2. e 14.3. Cirúrgica: Em casos de internação cirúrgica deverá ser registrado o tipo de cirurgia, eletiva ou urgência, sem necessidade descritiva.

15. Principal Fator predisponente de SDRA

Apenas um fator predisponente poderá ser assinalado. Na presença de mais do que um fator predisponente deverá ser assinalado aquele que a equipe assistencial considerar ser o principal.

15.1. Desconhecido

15.2. Infecção pulmonar: Inclui todos os casos de infecção do trato respiratório inferior, virais ou bacterianas, incluindo pneumonias, coqueluche e bronquiolite. Não é necessário o isolamento de um agente etiológico para que o paciente seja classificado como tendo infecção pulmonar.

15.3. a 15.6. Sepses grave e Choque Séptico: serão definidos de acordo com os critérios publicados na 2005 International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics.⁽¹³⁷⁾ Assinalar se a causa da sepsis é pulmonar ou extra-pulmonar

15.7. Politraumatismo: Trauma é o resultado final de agressão ao organismo da vítima, por uma série de agentes conhecidos como causas externas. Caracteriza-se por lesões que podem acertar partes moles, ossos, articulações e vísceras, podendo ser isoladas ou associadas. O politraumatismo ocorre quando o paciente apresenta múltiplos traumas de segmentos corpóreos simultaneamente, acarretando várias repercussões sistêmicas complexas.⁽¹⁹⁵⁾

15.8. Contusão pulmonar: A contusão pulmonar é um dano ao parênquima pulmonar com ruptura da interface alvéolo-capilar que leva a edema e extravasamento de sangue para os espaços alveolares. A principal causa é o trauma torácico, principalmente com mecanismo de compressão e decompressão rápida do tórax. A insuficiência respiratória geralmente se instala 24 a 48 horas a partir do trauma, levando a piora das trocas gasosas, aumento da resistência vascular pulmonar e diminuição da complacência pulmonar. A suspeita de contusão pulmonar pode ser feita ao exame físico com fratura de costelas, hemoptise ou sangue em tubo endotraqueal são

sinais de contusão pulmonar. O diagnóstico de contusão pulmonar pode ser feito com radiografia de tórax ou Tomografia Computadorizada.⁽¹⁹⁶⁾

15.9. Afogamento: Em 2002 a Organização Mundial de Saúde definiu afogamento como processo de experiência de comprometimento respiratório por imersão/submersão em líquidos. Considera-se como submersão quando a via aérea encontra-se abaixo da superfície líquida e imersão quando o líquido respinga na face. Se em qualquer momento o indivíduo é resgatado o processo de afogamento é interrompido, sendo classificado como afogamento não fatal. Se ocorrer óbito em consequência ao afogamento define-se como afogamento fatal. Qualquer submersão ou imersão sem evidência de comprometimento respiratório deve ser considerada como “resgate da água” ou “não – afogamento”. Termos como “quase-afogamento”, “afogamento seco ou úmido”, “afogamento ativo ou passivo” não devem ser utilizados.⁽¹⁹⁷⁾

15.10. Pancreatite aguda: A pancreatite aguda é definida como um processo inflamatório agudo do pâncreas com envolvimento variável de outros tecidos regionais ou sistemas orgânicos. Caracteriza-se pela presença de dor abdominal aguda e intensa no andar superior do abdomen com piora ao ingerir alimentos, podendo estar associada a vômitos e náuseas. O diagnóstico de pancreatite aguda será estabelecido a partir de critérios clínicos e/ou radiológicos, associados ao aumento dos níveis séricos de enzimas pancreáticas: amilase e/ou lipase, ou a partir do diagnóstico cirúrgico e/ou histológico.⁽¹⁹⁸⁾

15.11. Transfusão: A lesão pulmonar aguda associada à transfusão (transfusion-related acute lung injury, TRALI) foi reconhecida como entidade clínica em 1985. Embora não haja consenso definitivo, a TRALI é considerada uma séria complicação relacionada à transfusão de hemocomponentes que contêm plasma. O diagnóstico dessa reação é feito em pacientes com ocorrência de angústia respiratória aguda durante ou dentro de 6 h da transfusão, sem sinal de sobrecarga circulatória, evidência de edema pulmonar bilateral e ausência de fatores de risco adicionais para a insuficiência pulmonar aguda. O diagnóstico diferencial de pacientes com insuficiência pulmonar aguda, não relacionada à TRALI, inclui sobrecarga circulatória associada à transfusão, edema cardiogênico, reações

transfusionais alérgicas e anafiláticas e transfusão de componentes sanguíneos contaminados por bactérias.^(199, 200)

15.12. Grande queimado: Considera-se como grande queimado o paciente com queimaduras de 1º e 2º graus, com área corporal atingida maior do que 26% em adultos, ou queimaduras de 1º e 2º graus, com área corporal atingida maior do que 20% em crianças, ou queimaduras de 3º grau com mais de 10% da área corporal atingida, ou queimadura de períneo.

Será igualmente considerado grande queimado o paciente que for vítima de queimadura de qualquer extensão que tenha associada à esta queimadura uma ou mais das seguintes situações: lesão inalatória, politrauma, trauma craniano, trauma elétrico, choque insuficiência renal, insuficiência cardíaca, insuficiência hepática, distúrbios de hemostasia, embolia pulmonar, infarto agudo do miocárdio, quadros infecciosos graves decorrentes ou não da queimadura, síndrome compartimental e doenças consumptivas.⁽²⁰¹⁾

15.13. Choque hemorrágico: O Suporte Avançado de Vida em Pediatria define choque hemorrágico como choque hipovolêmico causado por perda sanguínea.⁽²⁰²⁾ O choque é uma condição de distribuição inadequada de oxigênio e nutrientes aos tecidos para as demandas metabólicas teciduais. Choque hipovolêmico é resultado de uma deficiência absoluta de volume sanguíneo intravascular.

15.14. Bypass Cardipulmonar: É uma forma de circulação extracorpórea em que durante cirurgias com abertura de cavidades cardíacas há desvio da circulação para uma bomba que mantém o fluxo sanguíneo e a oxigenação para o corpo. As principais complicações deste procedimento são hemólise, extravasamento capilar, coagulação de sangue no sistema, SDRA e síndrome pós perfusional.

15.15. Parada cárdio respiratória

15.16. Aspiração

15.17. Outros: especificar

16. Tempo entre fator precipitante e ocorrência de SDRA:

Deverá ser registrado o intervalo de tempo entre a ocorrência do fator precipitante considerado principal e o primeiro dia de diagnóstico de SDRA.

17. Foco infeccioso:

Em casos de infecção presente deverão ser registrados os agentes etiológicos considerados responsáveis pela admissão na UTI e também aqueles considerados como causadores da infecção que predispõe à SDRA, caso estes sejam diferentes. Por exemplo, criança é admitida por bronquiolite causada por VSR, e quando já estável, desenvolve pneumonia relacionada à ventilação por *K. pneumoniae* que é considerada como fator predisponente da SDRA. Neste caso deverá ser feito o seguinte registro:

17.1. Infecção como causa de internação		17.2. Foco infeccioso	17.3. Data da cultura	17.4. Agente isolado	17.5. Origem
a() Não	b(X) Sim	a(X) Pulmonar b() SNC c() Gastrointestinal d() Cateter e() Corr. sanguínea f() Gêrito urinário g() Pele ou SC h() Ósteo articular i() Desconhecido	02/08/2012	VSR	a.(X) Comunitária b. () Hospitalar
17.6. Infecção como predisponente de SDRA		17.7. Foco infeccioso	17.8. Data de coleta da cultura	17.9. Agente isolado	17.10. Origem
a() Não	b(X) Sim	a(X) Pulmonar b() SNC c() Gastrointestinal d() Cateter e() Corr. sanguínea f() Gêrito urinário g() Pele ou SC h() Ósteo articular i() Desconhecido	06/08/2012	K. pneumoniae	a.() Comunitária b. (X) Hospitalar

17.5. e 17.10. Origem da Infecção: ^(140, 203)

a. Infecção Comunitária: É a infecção constatada ou em incubação no ato da admissão do paciente, desde que não relacionada com internação anterior no hospital.

São também comunitárias:

- A infecção que está associada com complicações ou extensão da infecção já presente na admissão, a menos que haja troca de microrganismos, com sinais e sintomas fortemente sugestivos da aquisição de nova infecção.

- A infecção em recém-nascido adquirida por via transplacentária, que se torna evidente logo após o nascimento (ex: herpes simples, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, sífilis e AIDS).

- A infecção de recém-nascido associada com bolsa rota superior a 24 horas.

b. Infecção hospitalar: É qualquer infecção adquirida após a internação do paciente e que se manifesta durante a internação ou mesmo após a alta, quando puder ser relacionada com a internação ou procedimentos hospitalares.

Alguns critérios para caracterizar infecção hospitalar:

- Quando se desconhecer o período de incubação do microrganismo e não houver evidência clínica ou dado laboratorial de infecção no momento da internação, convencionou-se infecção hospitalar toda manifestação clínica de infecção que se apresentar a **partir de 72 horas após a admissão**.

- São também convencionadas infecções hospitalares aquelas manifestadas antes de 72 (setenta e duas) horas da internação, quando associadas a procedimentos diagnósticos e/ou terapêuticos, realizados durante este período;

- As infecções recém-nascido são hospitalares, com exceção das transmitidas de forma transplacentária ou como consequência à ruptura precoce de membranas.

- Os pacientes provenientes de outro hospital que se internam com infecção, são considerados portadores de infecção hospitalar do hospital de origem

infecção hospitalar

V. TRATAMENTO

18. Tipo de ventilação

18.1 e 18.2. Será considerada ventilação não invasiva qualquer tipo de suporte ventilatório oferecido sem o auxílio de uma prótese traqueal, independente do modo ventilatório utilizado – CPAP ou BIPAP. Os dois tipos de ventilação não são excludentes, pois o paciente poderá ter recebido mais do que um tipo de ventilação. Deverá ser registrado o número total de dias que o paciente permaneceu em cada tipo de suporte ventilatório. Para pacientes que receberem ventilação não invasiva, será considerada a data de retirada da VNI o dia em que o paciente permaneceu por mais de 12 horas sem suporte ventilatório.

18.3 e 18.4. Deverá ser registrada a data em que o paciente iniciou e a data em que ficou livre qualquer tipo de suporte ventilatório.

19. Modalidades de tratamento:

A indicação e prescrição das modalidades de tratamento ficarão a critério de cada equipe médica dos centros participantes. Este protocolo de estudo não tem o objetivo de sugerir ou normatizar o tratamento dos pacientes com SDRA. Para eventual consulta a respeito das estratégias de ventilação ou outras modalidades de tratamento, as recomendações do Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica encontram-se no anexo VIII.

O observador deve registrar se o paciente teve indicação de determinada modalidade de tratamento, mesmo que não as tenha recebido por falta de recursos locais, e se o paciente recebeu o tratamento proposto. Este item visa registrar as deficiências nos recursos necessários para o melhor tratamento dos pacientes com SDRA.

19. 1. Glucocorticóide: Como SDRA é uma síndrome que cursa com inflamação difusa com estágio final de processo fibroproliferativo, há grande interesse no uso de glucocorticóide na terapêutica, tendo em vista a sua ação em ambos os processos. Dois estudos mais citados em relação à eficácia dessa terapêutica são o de Bernard (1987), em que foi realizado uso de altas doses de metilprednisolona (30mg/kg a cada 6 horas por 4 doses) em comparação com grupo controle (placebo); e o de Meduri (2007) que estudou os benefícios tardios do uso prolongado e em doses baixas de metilprednisolona (1-2mg/kg/dia por 1 mês). O primeiro estudo não mostrou diferença entre os grupos (mortalidade em 45 dias, critérios radiográficos e gasométricos, shunt, complacência e gradiente artério-alveolar) e o segundo mostrou diferença (mortalidade e diminuição de mediadores inflamatórios), apesar das críticas referentes ao método do estudo. Nessa linha, um último estudo do ARDS Network Group pretendia esclarecer essa questão através da introdução de metilprednisolona ou placebo em pacientes com diagnóstico de SDRA que persistiu por 7 dias, mantendo-se o tratamento por 21 dias, o que demonstrou que não há diferença na mortalidade, mas que o grupo que recebeu corticóide apresentou mais dias livres de ventilação, melhora de oxigenação, complacência e padrão hemodinâmico. Ainda assim, não há evidência para o

uso rotineiro de glucocorticóide, pois não há estudo que demonstre um benefício claro no tratamento de ARDS.

Esquema sugerido por Meduri para uso de glicocorticóide em SDRA (Metilprednisolona):(114)

- 1mg/kg/dia do dia 1-14
- 0,5mg/kg/dia do dia 15-21
- 0,25mg/kg/dia do dia 22-25
- 0,125mg/kg/dia do dia 26-28

Caso o paciente seja extubado entre os dias 1-14, o tratamento deverá avançar para o dia 15 da terapêutica

19.2. Surfactante: para consulta vide Suplemento VI⁽²⁰⁴⁾

19.3. Recrutamento: para consulta vide Suplemento VI

19.4. Ventilação protetora: para consulta vide Suplemento VI

19.5. Posição prona: para consulta vide Suplemento VI

19.6. Ventilação de alta frequência: Modalidade de ventilação mecânica no qual se emprega baixos volumes correntes associados à frequência respiratória supra fisiológica, entre 3 a 15 Hz (180 a 900 movimentos respiratórios por minuto). A inspiração e a expiração ocorrem de forma ativa, sendo decorrentes da ação de diafragma ou pistão acoplado a sistema de fluxo contínuo. As indicações clínicas incluem Síndrome do desconforto respiratório agudo, pneumonia grave, hemorragia pulmonar, deficiência de surfactante, nos quais a ventilação convencional protetora falha e os parâmetros ventilatórios empregados são considerados lesivos ($FiO_2 > 0,6$ e/ou $Pisnp > 34$)⁽²⁰⁵⁾

19.7. Circulação Extra corpórea por Membrana (ECMO): para consulta vide Suplemento VI

19.8. TGI: Consiste na injeção de gás dentro das vias aéreas centrais, através de um cateter secundário, visando melhorar a ventilação do paciente com conseqüente eliminação de gás carbônico. Constitui terapia adjuvante à ventilação mecânica, aumentando as trocas gasosas e reduzindo as necessidades pressóricas no paciente com insuficiência respiratória. A aplicação na prática clínica é, particularmente, em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo; ventilados com hipercapnia permissiva e acidose. Pode apresentar complicações como aumento inadvertido da pressão

expiratória final (auto-peep), lesão de mucosa brônquica, prejuízo na aspiração da via aérea, entre outras.⁽²⁰⁵⁾

19.9. Óxido Nítrico inalatório: para consulta vide Suplemento VI.

VI. DESFECHOS

20. Condição na alta da UTI:

Deverá ser registrada a condição do paciente no momento da alta na UTI. Pacientes que forem transferidos para outra UTI para dar continuidade ao tratamento deverão ser registrados como transferência. Se transferência para enfermaria do mesmo serviço do centro, anotar “vivo alta por melhora”. Se transferência para outra UTI anotar “vivo, alta por transferência”.

21. Motivo do óbito:

21.1. Hipoxemia

21.2. Choque refratário

21.3. DMOS

21.4. Morte encefálica

21.5. Não reanimado por doença terminal

21.6. Outros: especificar

VIII. VENTILAÇÃO E RX:

O tipo de ventilação e os parâmetros ventilatórios deverão ser registrados diariamente. Caso os parâmetros ventilatórios tenham sido modificados várias vezes durante o dia, deverão ser registrados os parâmetros em que foi colhida a gasometria com a melhor relação PaO_2/FiO_2 no dia, e os resultados desta gasometria.

22. VNI

22.1. IPAP: Pressão inspiratória positiva em pacientes em ventilação não invasiva.

22.2. EPAP: Pressão expiratória positiva em pacientes em ventilação não invasiva.

22.3. FiO_2 : Fração inspirada de oxigênio na ventilação não invasiva

23. Ventilação Invasiva

23.1. Modo ventilatório: Deverá ser colocado na tabela o tipo de ventilação de acordo com a legenda em anexo à tabela. Para consultas a respeito dos tipos de ventilação, vide Suplemento VI.

23.2. FiO₂: Fração inspirada de Oxigênio na ventilação invasiva.

23.3. Pressão de plateau: Nos modos limitados à pressão, a pressão de plateau corresponde à pressão de pico. Nos modos limitados a volume, deverá ser aplicada pausa inspiratória para determinação da pressão de plateau.

23.4. PEEP: Pressão expiratória final na ventilação invasiva.

23.5. VC: Volume corrente, refere-se ao volume corrente **expiratório**.

23.6. MAP: Pressão média de vias aéreas: deverá ser anotada a MAP indicada pelo aparelho. Para pacientes ventilados em aparelhos que não calculem o valor da MAP, esta deverá ser calculada de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{MAP} = (\text{PIP} \times \text{Ti}) + (\text{PEEP} \times \text{Te}) / \text{Te} + \text{Ti}$$

24. Mecânica Pulmonar:

A participação no estudo não exige a realização de mecânica pulmonar diária. Quando a equipe optar pela realização da mecânica pulmonar para auxiliar a adequação dos parâmetros ventilatórios, esta deverá ser registrada.

24.1. Resistência: Medida da resistência após pausa expiratória.

24.2. Complacência: Refere-se à complacência estática.

24.3. Auto PEEP: Deverá ser registrado o valor referente ao PEEP zero. Se a medida não for realizada em PEEP zero, deverá ser descontado o valor do PEEP que estava sendo aplicado no momento da realização da mecânica pulmonar.

25. Gasometria

Caso o paciente tenha mais do que uma gasometria realizada no dia, deverá ser registrado o exame com melhor relação PaO₂/FiO₂.

25.1. PaO₂

25.2. FiO₂: anotar a FiO₂ da gasometria em que foram anotados os parâmetros ventilatórios.

25.3. pH

25.4. PaCO₂**26. Raio X:**

O pesquisador deverá anotar se RX é compatível com SDRA diariamente de acordo com treinamento prévio para avaliação dos exemplos radiológicos.⁽³⁸⁾
Responder: sim, não, duvidoso ou não realizado.

27. Tem SDRA hoje?

O pesquisador deverá registrar se o paciente preenche ou não critérios para SDRA de acordo com as definições da AECC e Berlim.

SUPLEMENTO I: VALORES DE REFERÊNCIA DE PESO X ALTURA PARA MENORES 2 ANOS

Percentis de peso para altura, meninos, 0 a 24 meses (OMS)

SUPLEMENTO I: VALORES DE REFERÊNCIA DE PESO X ALTURA PARA MENORES 2 ANOS

Percentis de peso para altura, meninas, 0 a 24 meses (OMS)

Referência: World Health Organization. Management of severe malnutrition: a manual for physicians and other senior health workers. Geneva: WHO, 1999

SUPLEMENTO II: VALORES DE REFERÊNCIA DE IMC PARA MAIORES DE 2 ANOS

Percentis do índice de Massa Corpórea (IMC) para a idade, meninos, 2 a 20 anos (CDC growth charts: United States)

SUPLEMENTO II: VALORES DE REFERÊNCIA DE IMC PARA MAIORES DE 2 ANOS

Percentis do índice de Massa Corpórea (IMC) para a idade, meninas, 2 a 20 anos (CDC growth charts: United States)

SUPLEMENTO III: CLASSIFICAÇÃO DE DESNUTRIÇÃO

Boys' weight (kg)					Length* (cm)	Girls' weight (kg)				
-4 SD	-3 SD	-2 SD	-1 SD	Median		Median	-1 SD	-2 SD	-3 SD	-4 SD
1.8	2.1	2.5	2.8	3.1	49	3.3	2.9	2.6	2.2	1.8
1.8	2.2	2.5	2.9	3.3	50	3.4	3.0	2.6	2.3	1.9
1.8	2.2	2.6	3.1	3.5	51	3.5	3.1	2.7	2.3	1.9
1.9	2.3	2.8	3.2	3.7	52	3.7	3.3	2.8	2.4	2.0
1.9	2.4	2.9	3.4	3.9	53	3.9	3.4	3.0	2.5	2.1
2.0	2.6	3.1	3.6	4.1	54	4.1	3.6	3.1	2.7	2.2
2.2	2.7	3.3	3.8	4.3	55	4.3	3.8	3.3	2.8	2.3
2.3	2.9	3.5	4.0	4.6	56	4.5	4.0	3.5	3.0	2.4
2.5	3.1	3.7	4.3	4.8	57	4.8	4.2	3.7	3.1	2.6
2.7	3.3	3.9	4.5	5.1	58	5.0	4.4	3.9	3.3	2.7
2.9	3.5	4.1	4.8	5.4	59	5.3	4.7	4.1	3.5	2.9
3.1	3.7	4.4	5.0	5.7	60	5.5	4.9	4.3	3.7	3.1
3.3	4.0	4.6	5.3	5.9	61	5.8	5.2	4.6	3.9	3.3
3.5	4.2	4.9	5.6	6.2	62	6.1	5.4	4.8	4.1	3.5
3.8	4.5	5.2	5.8	6.5	63	6.4	5.7	5.0	4.4	3.7
4.0	4.7	5.4	6.1	6.8	64	6.7	6.0	5.3	4.6	3.9
4.3	5.0	5.7	6.4	7.1	65	7.0	6.3	5.5	4.8	4.1
4.5	5.3	6.0	6.7	7.4	66	7.3	6.5	5.8	5.1	4.3
4.8	5.5	6.2	7.0	7.7	67	7.5	6.8	6.0	5.3	4.5
5.1	5.8	6.5	7.3	8.0	68	7.8	7.1	6.3	5.5	4.8
5.3	6.0	6.8	7.5	8.3	69	8.1	7.3	6.5	5.8	5.0
5.5	6.3	7.0	7.8	8.5	70	8.4	7.6	6.8	6.0	5.2
5.8	6.5	7.3	8.1	8.8	71	8.6	7.8	7.0	6.2	5.4
6.0	6.8	7.5	8.3	9.1	72	8.9	8.1	7.2	6.4	5.6
6.2	7.0	7.8	8.6	9.3	73	9.1	8.3	7.5	6.6	5.8
6.4	7.2	8.0	8.8	9.6	74	9.4	8.5	7.7	6.8	6.0
6.6	7.4	8.2	9.0	9.8	75	9.6	8.7	7.9	7.0	6.2
6.8	7.6	8.4	9.2	10.0	76	9.8	8.9	8.1	7.2	6.4
7.0	7.8	8.6	9.4	10.3	77	10.0	9.1	8.3	7.4	6.6
7.1	8.0	8.8	9.7	10.5	78	10.2	9.3	8.5	7.6	6.7
7.3	8.2	9.0	9.9	10.7	79	10.4	9.5	8.7	7.8	6.9
7.5	8.3	9.2	10.1	10.9	80	10.6	9.7	8.8	8.0	7.1
7.6	8.5	9.4	10.2	11.1	81	10.8	9.9	9.0	8.1	7.2
7.8	8.7	9.6	10.4	11.3	82	11.0	10.1	9.2	8.3	7.4
7.9	8.8	9.7	10.6	11.5	83	11.2	10.3	9.4	8.5	7.6
8.1	9.0	9.9	10.8	11.7	84	11.4	10.5	9.6	8.7	7.7

SD: standard deviation score (or Z-score). Although the interpretation of a fixed percent-of-median value varies across age and height, and generally the two scales cannot be compared, the approximate percent-of-median values for -1 and -2SD are 90% and 80% of median, respectively (Corstijn J et al. Issues in the assessment of nutritional status using anthropometry. *Bulletin of the World Health Organization*, 1994, 72:273-283).

* Length is measured for children below 85 cm. For children 85 cm or more, height is measured. Recumbent length is on average 0.5 cm greater than standing height; although the difference is of no importance to individual children, a correction may be made by subtracting 0.5 cm from all lengths above 84.9 cm if standing height cannot be measured.

SUPLEMENTO III: CLASSIFICAÇÃO DE DESNUTRIÇÃO

Boys' weight (kg)					Height* (cm)	Girls' weight (kg)				
-4 SD	-3 SD	-2 SD	-1 SD	Median		Median	-1 SD	-2 SD	-3 SD	-4 SD
7.8	8.9	9.9	11.0	12.1	85	11.8	10.8	9.7	8.6	7.6
7.9	9.0	10.1	11.2	12.3	86	12.0	11.0	9.9	8.8	7.7
8.1	9.2	10.3	11.5	12.6	87	12.3	11.2	10.1	9.0	7.9
8.3	9.4	10.5	11.7	12.8	88	12.5	11.4	10.3	9.2	8.1
8.4	9.6	10.7	11.9	13.0	89	12.7	11.6	10.5	9.3	8.2
8.6	9.8	10.9	12.1	13.3	90	12.9	11.8	10.7	9.5	8.4
8.8	9.9	11.1	12.3	13.5	91	13.2	12.0	10.8	9.7	8.5
8.9	10.1	11.3	12.5	13.7	92	13.4	12.2	11.0	9.9	8.7
9.1	10.3	11.5	12.8	14.0	93	13.6	12.4	11.2	10.0	8.8
9.2	10.5	11.7	13.0	14.2	94	13.9	12.6	11.4	10.2	9.0
9.4	10.7	11.9	13.2	14.5	95	14.1	12.9	11.6	10.4	9.1
9.6	10.9	12.1	13.4	14.7	96	14.3	13.1	11.8	10.6	9.3
9.7	11.0	12.4	13.7	15.0	97	14.6	13.3	12.0	10.7	9.5
9.9	11.2	12.6	13.9	15.2	98	14.9	13.5	12.2	10.9	9.6
10.1	11.4	12.8	14.1	15.5	99	15.1	13.8	12.4	11.1	9.8
10.3	11.6	13.0	14.4	15.7	100	15.4	14.0	12.7	11.3	9.9
10.4	11.8	13.2	14.6	16.0	101	15.6	14.3	12.9	11.5	10.1
10.6	12.0	13.4	14.9	16.3	102	15.9	14.5	13.1	11.7	10.3
10.8	12.2	13.7	15.1	16.6	103	16.2	14.7	13.3	11.9	10.5
11.0	12.4	13.9	15.4	16.9	104	16.5	15.0	13.5	12.1	10.6
11.2	12.7	14.2	15.6	17.1	105	16.7	15.3	13.8	12.3	10.8
11.4	12.9	14.4	15.9	17.4	106	17.0	15.5	14.0	12.5	11.0
11.6	13.1	14.7	16.2	17.7	107	17.3	15.8	14.3	12.7	11.2
11.8	13.4	14.9	16.5	18.0	108	17.6	16.1	14.5	13.0	11.4
12.0	13.6	15.2	16.8	18.3	109	17.9	16.4	14.8	13.2	11.6
12.2	13.8	15.4	17.1	18.7	110	18.2	16.6	15.0	13.4	11.9

SD: standard deviation score (or Z-score). Although the interpretation of a fixed percent-of-median value varies across age and height, and generally the two scales cannot be compared, the approximate percent-of-median values for -1 and -2SD are 90% and 80% of median, respectively (Goetsen J et al. Issues in the assessment of nutritional status using anthropometry. *Bulletin of the World Health Organization*, 1994, 72:273-283).

* Length is measured for children below 85 cm. For children 85 cm or more, height is measured. Recumbent length is on average 0.5 cm greater than standing height; although the difference is of no importance to individual children, a correction may be made by subtracting 0.5 cm from all lengths above 84.9 cm if standing height cannot be measured.

Referência: World Health Organization. Management of severe malnutrition: a manual for physicians and other senior health workers. Geneva: WHO, 1999

SUPLEMENTO IV: PRISM E PIM

Tabela 1: Variáveis para cálculo do PRISM. Os dados referem-se aos valores obtidos nas primeiras 24 horas de internação

Variáveis	Variação de acordo com a idade		Pontos
PA sistólica (mmHg)	Lactente	Crianças	
	130 – 160	150 – 200	2
	55 – 65	65 – 75	2
	> 160	> 200	6
	40 – 54	50 – 64	6
	< 40	< 50	7
PA diastólica (mmHg)	Todas as idades > 110		6
Frequência cardíaca (bpm)	> 160	> 150	4
	< 90	< 80	4
Frequência respiratória (rpm)	61 – 90	51 – 90	1
	> 90	> 90	5
	apnéia	apnéia	5
PaO ₂ / FiO ₂ ^a	Todas as idades		
	200 – 300		2
	< 200		3
PaCO ₂ (mmHg) ^b	Todas as idades		
	51 – 65		1
	> 65		5
EC Glasgow ^c	Todas as idades		
	< 8		6
Reações pupilares	Todas as idades		
	Anisocóricas ou dilatadas		4
	Fixas e dilatadas		10
TP / TTPA	Todas as idades		
	> 1,5 x controle		2
Bilirrubina total (mg/dL)	Maiores que 1 mês		
	> 3,5		6
Potássio (mg/dL)	Todas as idades		
	3,0 – 3,5		1
	6,5 – 7,5		1
	< 3,0		5
	> 7,5		5
Cálcio (mg/dL)	Todas as idades		
	7,0 – 8,0		2
	12 – 15		2
	< 7,0		6
	> 15		6
Glicemia (mg/dL)	Todas as idades		
	40 – 60		4
	250 – 400		4
	< 40		8
	> 400		8
Bicarbonato (mEq/L) ^d	Todas as idades		
	< 16		3
	> 32		3

a – Não deve ser realizado em pacientes com shunt intracardíaco ou insuf. respiratória crônica; existe necessidade de amostra arterial.

b – Pode ser realizado com amostra de sangue capilar.

c – Não pode ser realizado em pacientes com sedação, paralisia, anestesia ou disfunção neurológica crônica.

d – Pode-se utilizar os valores medidos.

Total: _____ Risco: _____ %

Tabela 2. Variáveis para cálculo do PIM. As variáveis referem-se aos valores obtidos na primeira hora de internação

<p>O PIM é calculado baseado nas informações obtidas no momento da admissão na UCI pediátrica, durante a primeira hora de internação.</p> <ol style="list-style-type: none"> Pressão arterial sistólica, mmHg. Considerar 0 se PCR, 30 se choque e não for possível medi-la e 120 se desconhecida. Resposta pupilar à luz (ambas >3mm e fixas = 1, outra ou desconhecida = 0) PaO₂, mmHg (desconhecido = 0) FiO₂ no momento da PaO₂ (desconhecido = 0) Excesso de base arterial ou capilar, mmol/L (desconhecido = 0) Ventilação mecânica na primeira hora da internação na UCI (SIM = 1, NÃO = 0) Admissão na UCI após cirurgia eletiva ou após procedimento eletivo, por exemplo, passagem de cateter central ou avaliação da ventilação domiciliar (NÃO = 0, SIM = 1) A principal razão para a admissão na UCI é após uma cirurgia ou procedimento (NÃO = 0, SIM = 1) Admissão após cirurgia com circulação extracorpórea (SIM = 1, NÃO = 0) Patologia de alto risco (SIM = 1, NÃO = 0): <ol style="list-style-type: none"> Nenhuma Parada cardíaca antes da admissão na UCI Imunodeficiência combinada severa Leucemia/Linfoma antes da 1ª indução Hemorragia Cerebral espontânea Cardiomiopatia ou miocardite Síndrome do Ventrículo esquerdo hipoplásico Infecção pelo HIV Insuficiência hepática, quando for a razão para admissão na UCI Desordens neurodegenerativas Patologias de baixo risco (SIM = 1, NÃO = 0): <ol style="list-style-type: none"> Nenhuma Asma é a principal razão para admissão na UCI Bronquiolite é a principal razão para admissão na UCI Crupe é a principal razão para admissão na UCI Apnéia obstrutiva é a principal razão para admissão na UCI Cetoacidose diabética é a principal razão para a admissão na UCI <p>A sobrevida após a internação na UCI (Alta da UCI=0, Óbito na UCI = 1)</p>				
Parâmetros	Sim/Não/Valor	Pontos	Coefficiente	Total
1. PAS – 120 (valor absoluto)			0,01395	
2. Resposta pupilar			3,0791	
3. PaO ₂				
4. FiO ₂				
5. 100 x FiO ₂ / PaO ₂			0,2888	
6. Excesso de base (valor absoluto)			0,104	
7. Ventilação Mecânica			1,3352	
8. Admissão eletiva			- 0,9282	
9. Recuperação pós cirúrgica			- 1,0244	

SUPLEMENTO V: CIDs FREQUENTES EM UTI PEDIÁTRICA

DOENÇA	CID
Abdome Agudo	R10.0
Afogamento	W74.9
Anemia Falciforme	D57
Apendicite	K38.8
Arritmia cardíaca	I49.9
Asma	J 45.0
Bronquiolite por VRS	J 21.0
Bronquiolite por outros microorganismos	J 21.8
Cetoacidose diabética	E14.1
Choque Cardiogênico	R57.0
Choque Hipovolêmico	R57.1
Choque não especificado	R57.9
Choque tóxico	A 48.3
Convulsão	R56.8
Deficiência de múltiplos nutrientes	E 61.7
Dengue (febre hemorrágica)	A91
Dependência de respirador	Z99.1
Diarréia ou gastroenterite	A09
Doença aparelho digestivo não especificada	K92.9
Doença degenerativa do SNC	G31.9
Doença refluxo gastro esofágico	K21.9
Dor não especificada	R52.9
Encefalite viral	A86
Encefalopatia hipertensiva	I67.4
Endocardite	I33.9
Epilepsia e síndromes epilépticas	G40.4
Estridor	R06.1
Hematêmese	K92.0
Hemorragia das vias respiratórias	R04.9
Hemorragia intracraniana	I62.9
Hemorragia gastrointestinal	K92.2
Hidrocefalia	G91.9
Hipertensão Arterial Primária	I10
Hipertensão Arterial Secundária	I15.9
Hipertensão Portal	K76.6
Hipertensão Pulmonar Primária	I27.0
HIV	B24
Imunodeficiência	D84.9
Infarto do miocárdio	I21.9
Infarto cerebral	I63.9
Infecção bacteriana não especificada	A49.9
Infecção estafilocócica	A49.0
Infecção estreptocócica	A49.1
Infecção trato urinário	N39.0
Infecção viral não especificada	B34.9
Insuficiência Cardíaca Congestiva	I50.0
Insuficiência Renal Aguda	N17.9
Insuficiência Renal Crônica	N18.9
Insuficiência Respiratória Aguda	J96.0
Insuficiência Respiratória Crônica	J96.1
Insuficiência Hepática Aguda e Subaguda	K72.0
Insuficiência Hepática Crônica	K72.1

Insuficiência ou rejeição de órgãos ou tecidos transplantados	T86.8
Intoxicação	Y19.9
Laringite	J04.0
Mal formação congênita do trato respiratório	Q34.9
Meningite não especificada	G03.9
Meningite Meningococcica	A39.0
Meningococcemia	A39.9
Miocardite aguda	I40.9
Neoplasia Maligna tecido linfático ou hematopoético	C96.9
Neoplasia Maligna sem especificação de localização	C80
Obstrução vias aéreas por objeto	W80.9
Pancreatite aguda	K85.9
Parada respiratória	R09.2
Pericardite	I30.9
Pneumonia	J18.9
Pneumotórax	J93.9
Queimadura	T30.0
Queimadura trato respiratório	T27.3
Síndrome de Arnold Chiari	Q07.0
Síndrome de Down	Q90.9
Síndromes com mal formações congênitas afetando face	Q87.0
Síndromes com mal formações congênitas afetando membros	Q87.2
Síndrome com mal formação congênita não especificada	Q87.8
Síndrome Desconforto Respiratório Agudo	U04.9
Síndrome Nefrítica	N04.9
Síndrome Nefrótica	N05.9
Síndrome secreção inapropriada ADH	E22.2
Traumatismo abdome, dorso e pelve	S39.9
Traumatismo craniano	S09.9
Traumatismo tórax	S29.9

SUPLEMENTO VI: III CONSENSO BRASILEIRO DE VENTILAÇÃO MECÂNICA

III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica

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

Coordenador: Marcelo B. P. Amato

Relator: Carlos R. R. Carvalho

Participantes: Alexandre Ísola, Sílvia Vieira, Vivian Rotman, Marcelo Moock,
Anderson José, Suelene Franca

Introdução

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-Americana,^[1] 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 $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 200$; 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 ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 300$), 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.

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 anos.^[2] A mortalidade da SDRA é alta, estimada entre 34% e 60%.^[3] Os pacientes que sobrevivem têm uma permanência prolongada na unidade de terapia intensiva (UTI) e apresentam significantes limitações funcionais, afetando principalmente a atividade muscular, que reduzem a qualidade de vida e persistem por, pelo menos, um ano após a alta hospitalar.^[4]

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 (exemplo: aspiração de conteúdo gástrico, pneumonia, lesão inalatória, contusão pulmonar) ou indiretos (exemplo: sepse, traumatismo, pancreatite, politransfusão). Ocorre lesão à 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 tipo I e tipo II, levando à redução da quantidade e à alteração da funcionalidade do surfactante, com o consequente aumento da tensão superficial alveolar, ocorrência de atelectasias e redução da complacência pulmonar. Lesão ao endotélio capilar é associada com numerosos 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 ventilação com volume-controlado ou com pressão-controlada diferem em seus efeitos sobre a morbidade ou mortalidade de pacientes com SDRA. Quando da

S 120

utilização do volume controlado, deve-se preferir a utilização de onda de fluxo decrescente, pois essa propicia uma 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 um 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 proporção.⁽⁷⁾

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 mais é recomendada atualmente. Quando comparada à ventilação em pressão controlada convencional (com relações I:E $\leq 1:1$) associada a valores altos 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 numa maior pressão média de vias aéreas (com maior prejuízo hemodinâmico), sem benefício claro em termos de oxigenação ou proteção pulmonar.⁽⁷⁾ Além disto, a utilização de PEEP intrínseco, normalmente presente durante a inversão da relação I:E, continua cercada de incertezas em termos de estabilidade alveolar.⁽⁷⁾ Ensaios clínicos sugerindo uma vantagem do uso da pressão controlada são poucos e controversos. Um pequeno ensaio clínico randomizado com 27 pacientes com insuficiência respiratória aguda hipoxêmica grave ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 150$) sugeriu que pacientes ventilados com pressão-controlada tiveram um menor tempo de VM comparado com pacientes de mesma gravidade ventilados com volume-controlado.⁽⁸⁾ Outro ensaio clínico randomizado multicêntrico de 79 pacientes com SDRA, definida de acordo com a Conferência de Consenso Européia-Americana, mostrou que a mortalidade hospitalar (78% vs. 51%), o número de órgãos em insuficiência (além do pulmão) (mediana de 4 vs. 2) e a incidência de insuficiência renal (64% vs. 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 mortalidade.⁽⁹⁾ 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 - possa ter impacto no prognóstico dos pacientes.⁽⁷⁾ 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.

Volume corrente 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 randomizados 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 alveolar.⁽¹⁰⁻¹⁵⁾ 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 uma 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 de que a possibilidade de um benefício clinicamente relevante não pode ser excluída. A comparação entre a utilização de volume corrente baixo 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 tratamento.⁽¹⁷⁾

Hipercapnia permissiva

Recomendação: Hipercapnia (permitir que o PaCO_2 se eleve acima do normal, denominada “hipercapnia permissiva”) pode ser tolerada em pacientes com LPA, se necessário para minimizar 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 sobrevida, apesar de a hipercapnia não ser um objetivo primário e sim uma consequência da estratégia utilizada.^(10,14) Em um estudo randomizado de 48 pacientes, dos quais 25 desenvolveram hipercapnia 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 hipercapnia é bem tolerada.⁽¹⁶⁾ Não se tem estabelecido o limite superior para o PaCO_2 , existindo algumas recomendações não-validadas de se manter o $\text{pH} > 7,20$ – $7,25$. Infusão de bicarbonato de sódio pode ser considerada em pacientes selecionados, para facilitar a aplicação da hipercapnia permissiva, apesar de faltarem estudos sobre o assunto. Quando utilizado, deve ser ministrado em infusão lenta. O uso da hipercapnia é limitado em pacientes com acidose metabólica preexistente e é contra-indicado naqueles com hipertensão intracraniana. Da mesma forma, são contra-indicações para a hipercapnia: insuficiência coronariana e arritmias agudas.

Pressão positiva ao final da expiração (PEEP)

Recomendação: Pressão positiva ao final da expiração (PEEP) deve ser sempre utilizada em pacientes com LPA/SDRA, para minimizar 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” vs. PEEP “baixa”). No Apêndice 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 cmH₂O acima do ponto de inflexão inferior – Pflex – da curva pressão-volume do sistema respiratório, com média de PEEP = 16 cmH₂O), observou uma taxa de mortalidade aos 28 dias quase duas vezes menor nesse grupo em comparação com os 24 pacientes ventilados com um volume corrente de 12 mL/kg e PEEP ajustada para se manter a $\text{FIO}_2 < 60\%$ (média de PEEP = 8 cmH₂O).⁽¹⁰⁾ Em um estudo semelhante com 37 pacientes, a mesma estratégia protetora, com PEEP baseada na curva pressão-volume (média = 14,8 cmH₂O), resultou em uma grande redução de citocinas no lavado bronco-alveolar e no plasma.⁽¹⁹⁾ Um ensaio clínico espanhol prospectivo e randomizado, utilizando o mesmo delineamento (50 ventilação convencional X 53 estratégia protetora – PEEP pelo Pflex), demonstrou redução significativa na mortalidade hospitalar (25 de 45 [55,5%] vs. 17 de 50 [34%], $p = .041$).⁽¹⁵⁾ Entretanto, em outro ensaio clínico multicêntrico com 549 pacientes ventilados com volume corrente baixo (6 mL/kg) e pressão de platô limitada (≤ 30 cmH₂O), randomizados para receber PEEP “elevada” (média de 13 cmH₂O) vs. “baixa” (média de 8 cmH₂O), 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 grupos.⁽²⁰⁾ Apesar de sugerir que o valor de PEEP seja indiferente, esse estudo apresentou alguns problemas metodológicos, que foram discutidos e reconhecidos pelos próprios autores: os pacientes randomizados 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 mecânica.^[21] 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 cmH₂O) ou pressões inspiratórias elevadas (até 50-60 cmH₂O) 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 Apêndice 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 h) na oxigenação e mecânica pulmonar, com exceção de um estudo mais recente.^[22] A realização de manobras de recrutamento em pacientes ventilados com baixos volumes correntes e elevado nível de PEEP permanece um tema em debate. Em um ensaio clínico randomizado do tipo *crossover*, 72 pacientes com LPA/SDRA ventilados com volume corrente baixo e PEEP elevada (média de 14 cmH₂O) foram submetidos à manobra de recrutamento (CPAP de 35 a 40 cmH₂O por 30 segundos), com respostas variáveis, sugerindo que a melhora na troca gasosa em respondedores parece ser de curta duração.^[23] Em um ensaio clínico randomizado de 30 pacientes com LPA/SDRA ventilados com baixo VT e PEEP elevada (≈ 15 cmH₂O), a realização de uma manobra de recrutamento (insuflação sustentada de 50 cmH₂O mantida por 30 s) resultou em melhora da oxigenação ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$) e do *shunt* (Qs/Qt) aos 3 min após a manobra, porém com retorno aos valores basais após 30 min.^[24] 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 – ver Apêndice 1), os efeitos da manobra de recrutamento 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 (FIO_2)

Recomendação: Os objetivos da oxigenoterapia incluem manter a $\text{PaO}_2 \geq 60$ mmHg e/ou a $\text{SaO}_2 \geq 90\%$. Na obtenção desses objetivos, a FIO_2 deve ser mantida abaixo de 60%, sempre que possível.

Grau de recomendação: D

Comentário: Apesar de não ser bem definido o limite superior de FIO_2 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 randomizados para receber ventilação mecânica convencional ou ventilação oscilatória de alta frequência (HFOV).^[27] Apesar de uma melhora inicial na oxigenação no grupo da HFOV, essa diferença não se manteve após 24 h, 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 a uma 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 mecânica.^[28] Um ensaio controlado e

randomizado, com 61 pacientes, não demonstrou diferença significativa de mortalidade comparando ventilação convencional com HFOV (38% X 32%, respectivamente). Porém, uma análise posterior sugeriu que os pacientes mais hipoxêmicos apresentaram uma tendência a se beneficiar com a HFOV.⁽²⁸⁾

Posição prona

Recomendação: Posição prona deve ser considerada em pacientes necessitando de elevados valores de PEEP e FIO_2 para manter uma adequada SaO_2 (exemplo: necessidade de $\text{PEEP} > 10 \text{ cmH}_2\text{O}$ a uma $\text{FIO}_2 \geq 60\%$ para manter $\text{SaO}_2 \geq 90\%$) ou pacientes com LPA/SDRA grave (complacência estática do sistema respiratório $< 40 \text{ mL/cmH}_2\text{O}$), a menos que o paciente seja de alto risco para consequências 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 supina.⁽³⁰⁾ Um ensaio clínico multicêntrico com 304 pacientes, dos quais 152 foram randomizados para utilizarem posição prona por, no mínimo, 6 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 convencional.⁽³¹⁾ 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 grave.⁽³¹⁾ 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 prona.⁽³²⁾ Em um estudo multicêntrico europeu prospectivo e randomizado em que foram estudados 136 pacientes sendo 60 mantidos em posição supina e 76 colocados em posição prona por cerca de 10 dias (17 h/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 graves.⁽³³⁾

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 um ensaio clínico randomizado 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 VPL.⁽³⁴⁾ Em outro estudo, com 90 pacientes, aqueles randomizados 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 dos pacientes que receberam ventilação mecânica convencional.⁽³⁵⁾ Em uma análise crítica deste estudo, realçou-se, além de problemas com a descrição dos resultados do trabalho, 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 uma metanálise de nove ensaios clínicos randomizados 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 uma piora inicial imediata, seguida de uma melhora transitória das trocas gasosas, que costuma durar apenas de 12 a

S 124

24 h. Não houve benefícios de mortalidade ou nos dias livres de ventilação mecânica.^[37] Entretanto, é possível que novas preparações de surfactante venham a mudar esse cenário em breve, como recentemente demonstrado em um estudo de pacientes pediátricos e adolescentes.^[38]

Óxido nítrico (NO) inalatório

Recomendação: O óxido nítrico inalatório pode ser útil como uma terapia de resgate em casos de hipoxemia grave não responsiva a medidas mais convencionais.

Grau de recomendação: A

Comentário: Essa recomendação é baseada em 5 estudos prospectivos e randomizados^[39-43] e em uma metanálise^[44] desses trabalhos, que demonstraram que o uso de óxido nítrico (NO) inalatório para pacientes adultos com LPA/SDRA ocasionou melhora transitória (primeiras 72 h) 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 significantes, 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 70, pacientes com hipoxemia refratária eram frequentemente tratados com oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), em uma 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 randomizado de ECMO,^[45] 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 70 era a redução da FIO₂ em detrimento da redução das pressões nas vias aéreas e do volume corrente.^[32] Outra técnica de suporte extracorpóreo objetivando "proteção pulmonar", a ventilação com pressão positiva em baixa frequência associada à remoção extracorpórea de CO₂ (LFPPV-ECCO₂R), foi comparada à ventilação mecânica convencional em um ensaio clínico,^[46] sem diferenças na mortalidade dos pacientes entre os dois grupos.

Referências

1. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3Pt 1):818-24.
2. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1685-93.
3. Rubenfeld GD. Epidemiology of acute lung injury. *Crit Care Med*. 2003;31(4 Suppl):S276-84.
4. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(8):683-93.
5. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1334-49.
6. Ware LB. Pathophysiology of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006;27(4):337-49.
7. Amato MBP, Marini JJ. Pressure-Controlled and Inverse-Ratio Ventilation. In: Tobin M, ed. *Principles and Practice of Mechanical Ventilation*. Second edition ed: Mc Graw-Hill; 2006:251-72. New York, EUA.
8. Rappaport SH, Shipiner R, Yoshihara G, Wright J, Chang P, Abraham E. Randomized, prospective trial of pressure-limited versus volume-controlled ventilation in severe respiratory failure. *Crit Care Med*. 1994;22(1):22-32.
9. Esteban A, Alia J, Gordo F, de Pablo R, Suarez J, Gonzalez G, 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(6):1690-6.
10. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338(6):347-54.
11. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, Granton JT, Hodder RV, Lapinsky SE, 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(6):355-61.
12. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez-Mondejar 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(6):1831-8.

13. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, Shade DM, White P, Wiener CM, 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(8):1492-8.
14. 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(18):1301-8.
15. Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med*. 2006;34(5):1311-8.
16. Villar J. Low vs high positive end-expiratory pressure in the ventilatory management of acute lung injury. *Minerva Anestesiol*. 2006;72(6):357-62.
17. 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.
18. Carvalho CR, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Lorenzi Filho G, Kairalla RA, et al. Temporal hemodynamic effects of permissive hypercapnia associated with ideal PEEP in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(5):1458-66.
19. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;282(1):54-61.
20. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351(4):327-36.
21. 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(1):69-76.
22. Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Caraméz MP, Arantes PR, Barros F, et al. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(3):268-78.
23. Brower RG, Morris A, MacIntyre N, Matthay MA, Hayden D, Thompson T, 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(11):2592-7.
24. Oczenski W, Hornmann C, Keller C, Lorenzl N, Kepka A, Schwarz S, 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(3):620-5.
25. Oczenski W, Hornmann C, Keller C, Lorenzl N, Kepka A, Schwarz S, et al. Recruitment maneuvers during prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2005;33(1):54-61; quiz 2.
26. Okamoto VN, Borges JB, Amato MBP. Recruitment Maneuvers in the Acute Respiratory Distress Syndrome. In: Slutsky AS, Brochard L, eds. *Update in Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin, Heidelberg, New York, Hong-Kong, London, Milan, Paris, Tokyo: Springer-Verlag; 2003: 335-52.
27. Derdak S, Mehta S, Stewart TE, Smith T, Rogers M, Buchman TG, 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(6):801-8.
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, Beale RJ, Shah S, Findlay G, et al. High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in adult respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial [SRCTN24242669]. *Crit Care*. 2005;9(4):R430-9.
30. Ward NS. Effects of prone position ventilation in ARDS. An evidence-based review of the literature. *Crit Care Clin*. 2002;18(1):35-44.
31. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 2001;345(8):568-73.
32. Kallet RH. Evidence-based management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Respir Care*. 2004;49(7):793-809.
33. Mancebo J, Fernandez R, Blanch L, Rialp G, Gordo F, Ferrer M, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(11):1233-9.
34. Croce MA, Fabian TC, Patton JH, Jr, Melton SM, Moore M, Trentham LL. Partial liquid ventilation decreases the inflammatory response in the alveolar environment of trauma patients. *J Trauma*. 1998;45(2):273-80; discussion 80-2.
35. Hirschl RB, Croce M, Gore D, Wiedemann H, Davis K, Zwischenberger J, 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(6):781-7.
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. Wilson DF, Thomas NJ, Markovitz BP, Bauman LA, DiCarlo JV, Pon S, et al. Effect of exogenous surfactant (calfactant) in pediatric acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293(4):470-6.
39. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, Straube RC. Placebo and inhaled nitric oxide mortality the same in ARDS clinical trial. *Crit Care Med*. 1998;26(3):619.
40. Michael JR, Barton RG, Saffie JR, Mone M, Markewitz BA, Hillier K, et al. Inhaled nitric oxide versus conventional therapy: effect on oxygenation in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(5Pt1):1372-80.
41. Troncy E, Collet JP, Shapiro S, Guimond JG, Blair L, Ducruet T, et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: a pilot randomized controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(5Pt1):1483-8.
42. Lundin S, Mang H, Smithies M, Stenqvist O, Frostell C. 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(9):911-9.

S 126

43. Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, Straube RC, Criner GJ, Davis K Jr, et al. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *Jama*. 2004;291(13):1603-9.
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(4):272-85.
46. Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, Clemmer TP, Orme JF Jr, Weaver LK, 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(2Pt1):295-305.
47. Dries DJ, Marini AL. A rationale for lung recruitment in acute respiratory distress syndrome. *J Trauma*. 2003;54(2):326-8.
48. Borges JB, Carvalho CR, Amato MB. Lung recruitment in patients with ARDS. *N Engl J Med*. 2006;355(3):319-20; author reply 21-2.
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(1):69-78.
50. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, 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(1):134-8.

Apêndice 1

Titulação da PEEP pela curva PEEP X complacência (PEEP decrescente) Após manobra de recrutamento

Antes de iniciarmos a descrição da proposta da manobra de recrutamento, queremos relembrar que esta 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 (rever item 7 desse tópico). 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 de literatura e na experiência particular de pesquisadores brasileiros.^(47,48)

Por outro lado, devemos estar cientes de que existe uma série de evidências experimentais e clínicas, porém de desfecho fisiológico, e o estudo realizado em dois centros de nosso país,⁽¹⁰⁾ que dão suporte a essa proposta e ao desenvolvimento de

ensaios clínicos prospectivos e randomizados (em curso no momento) para testar 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-máximo.⁽⁴⁹⁾ 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 abaixo.

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 (ΔPP) 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 ΔPP, recomendamos a rápida infusão de colóides antes da manobra. Notar que a avaliação da ΔPP está validada para pacientes ventilados com volumes correntes ≥ 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 (exemplo: aplicação por 1 a 2 min 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 $\text{FiO}_2 = 1$;
- Iniciar com PEEP = 25 cmH₂O, com decrementos de 2 cmH₂O, mantendo por aproximadamente 10 ciclos;
- Calcular o valor da complacência estática do sistema respiratório ($C_{\text{STAT-SR}} = \text{VT}/[\text{pressão de platô} - \text{PEEP}]$) 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 considerado ótimo – Ver exemplo abaixo;
- Aguardar de 20 a 30 min e coletar sangue arterial para avaliar os gases sanguíneos. Se a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 350$, manter o paciente nesses ajustes do ventilador; se a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$, 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 8 h para observar se o paciente não consegue recrutar áreas de pulmão com o passar do tempo e manutenção das pressões das vias aéreas.

Exemplo de titulação da PEEP em um paciente com SDRA:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Com estes dados, conduziu-se que a máxima complacência foi alcançada com um PEEP de 17 cmH₂O, escolhendo-se uma PEEP ótima de 19-20 cmH₂O para este paciente.

O raciocínio por trás desta escolha é simples: a queda da complacência observada para valores de PEEP de 15 ou 13 cmH₂O 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 cmH₂O, 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.

9.4 Anexo D. Registro do projeto de pesquisa na Plataforma Brasil

COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: APLICABILIDADE DAS NOVAS DEFINIÇÕES DE BERLIN NO DIAGNÓSTICO DE SDRA EM CRIANÇAS CRITICAMENTE DOENTES

Pesquisador: Eliane Roseli Barreira

Versão: 5

CAAE: 07129712.3.0000.0076

Instituição Proponente: Hospital Universitário da Universidade de São Paulo

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 026370/2013

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Informamos que o projeto APLICABILIDADE DAS NOVAS DEFINIÇÕES DE BERLIN NO DIAGNÓSTICO DE SDRA EM CRIANÇAS CRITICAMENTE DOENTES que tem como pesquisador responsável Eliane Roseli Barreira, foi recebido para análise ética no CEP USP - Hospital Universitário da Universidade de São Paulo - HU/USP em 25/04/2013 às 12:35.

Endereço: Av. Profº Lineu Prestes, 2565

Bairro: Cidade Universitária

UF: SP

Município: SAO PAULO

CEP: 05.508-000

Telefone: (11)3091-9457

E-mail: cep@hu.usp.br

9.5 Anexo E. TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

1. **Título da pesquisa:** APLICABILIDADE DAS NOVAS DEFINIÇÕES DE BERLIN NO DIAGNÓSTICO DE SDRA EM CRIANÇAS CRITICAMENTE DOENTES

Nº Registro CEP-HU/SP: CAAE r0 7129712.3.0000.0076

2. **JUSTIFICATIVA E OS OBJETIVOS DA PESQUISA:**

Seu filho (a) está sendo convidado a participar de uma pesquisa intitulada APLICABILIDADE DAS NOVAS DEFINIÇÕES DE BERLIN NO DIAGNÓSTICO DE SDRA EM CRIANÇAS CRITICAMENTE DOENTES.

A Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) é uma doença respiratória que pode ter várias causas, tanto pulmonares (pneumonia, bronquiolite), como extra-pulmonares (infecções graves, como sepse, queimaduras, traumatismos, etc). Esta doença caracteriza-se pelo aparecimento de alterações ao RX de tórax, associada ao aparecimento ou agravamento de insuficiência respiratória e comprometimento da oxigenação do sangue. A SDRA é uma doença grave, pouco frequente e ainda pouco estudada em pediatria. Recentemente os critérios para o diagnóstico de SDRA foram modificados, e essas modificações foram baseadas em estudos realizados com adultos. Ainda não se sabe se estes novos critérios podem ser utilizados em crianças. Este estudo visa analisar se esses novos critérios diagnósticos também podem ser utilizados em crianças, e também observar as diferenças entre as crianças que desenvolvem a doença ou não. A participação neste estudo não significa que seu filho (a) tem SDRA, pois é sabido que apenas uma pequena parcela das crianças internadas em UTI irão desenvolver esta doença.

2. **O QUE SERÁ FEITO NESTE ESTUDO**

Neste estudo, todas as crianças internadas nas UTIs participantes serão monitorizadas diariamente quanto aos critérios diagnósticos para SDRA. Isto será feito através do preenchimento de um questionário, onde serão anotados dados referentes a; idade, sexo, peso, causa de admissão, doenças anteriores,

escolaridade materna, tipo de internação (clínica ou cirúrgica), presença de infecção, tipo e duração do suporte ventilatório, tratamentos utilizados, condições de alta. Os resultados de exames de sangue (gasometria) e RX que tiverem sido solicitados pelo médico responsável por seu filho também serão anotados.

3. DESCONFORTOS E RISCOS ESPERADOS

A participação neste estudo não representa nenhum risco, não requer nenhum procedimento adicional nem realização de exames além daqueles que o médico responsável considerar necessário para o tratamento do seu filho (a).

4. BENEFÍCIOS QUE PODERÃO SER OBTIDOS

A participação neste estudo também não trará nenhum benefício adicional ao seu filho(a), mas poderá no futuro ajudar outras crianças que se encontrem em situação semelhante a ele(a), pois teremos maiores informações sobre quais crianças têm maior risco de desenvolver SDRA.

5. PROCEDIMENTOS ALTERNATIVOS EXISTENTES

A participação do seu filho (a) neste estudo é voluntária. Caso o senhor (a) não autorize a participação dele (a) isto não trará nenhuma mudança no seu tratamento.

7. ACESSO AS INFORMAÇÕES E PROCEDIMENTOS

Durante a participação no estudo o senhor (a) terá acesso, a qualquer momento, as informações que desejar. Os pesquisadores estarão sempre disponíveis para fornecer qualquer tipo de informação ou esclarecimento que julguem necessários.

8. LIBERDADE DE RETIRAR O CONSENTIMENTO A QUALQUER MOMENTO

Os pais ou responsáveis têm o direito de recusar a participação no estudo. Isto não trará nenhuma modificação ou prejuízo no tratamento do seu filho (a).

Também podem suspender a autorização de participação do seu filho (a) no estudo a qualquer momento que desejarem.

9. SALVAGUARDA DA CONFIDENCIALIDADE, SIGILO E PRIVACIDADE

Os resultados obtidos neste estudo serão utilizados apenas para fins de pesquisa e serão discutidos e apresentados apenas em reuniões médico-científicas e em provável publicação em revista médico-científica. Em nenhum momento seu filho (a) será identificado (a) por nome, sexo, idade ou por qualquer outra forma de identificação.

10. FORMAS DE RESSARCIMENTO, AO SUJEITO DA PESQUISA, DECORRENTES DA PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA

Nenhum tipo de auxílio financeiro será dado ao senhor (a) pela participação do seu filho (a) neste estudo.

11. DURAÇÃO PREVISTA DO ESTUDO

Este estudo será realizado no período de 6 meses. Seu filho participará deste estudo durante o tempo de internação na UTI.

12. INFORMAÇÕES PARA CONTATO COM O PESQUISADOR RESPONSÁVEL POR ESTE ESTUDO

Pesquisador responsável pela pesquisa: Dra Eliane Roseli Barreira
Médica assistente da UTI Pediátrica do Hospital Universitário da USP
Inscrição no conselho regional: CRM 70618
Telefone para contato: 11 3091 9248/ 11 3091 9458/ 11 97592 3049
E-mail: eliane@hu.usp.br

**13. COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HU USP
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA USP**

AV. PROF. LINEU PRESTES, 2565 – CIDADE UNIVERSITÁRIA
CEP: 05508-000 – SÃO PAULO – SP
TEL.: (11) 3091-9457 FAX: (11) 3091-9479 E-MAIL: CEP@HU.USP.BR

14. IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA

Sujeito da pesquisa: _____

Nome do responsável legal pelo sujeito da pesquisa:

Grau de parentesco: _____ Documento de identidade: _____

Sexo: _____ Data de nascimento: _____ Telefone: _____

Endereço: _____

16. "Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em que o menor identificado acima participe do presente projeto de pesquisa."

São Paulo, _____ de _____ de _____

Assinatura do Responsável legal

Assinatura do Pesquisador Responsável

9.6 Anexo F. Artigo publicado na Critical Care Medicine

Epidemiology and Outcomes of Acute Respiratory Distress Syndrome in Children According to the Berlin Definition: A Multicenter Prospective Study

Eliane R. Barreira, MD^{1,2}; Gabriela O. C. Munoz, MD^{1,3}; Priscila O. Cavalheiro, MD^{1,3}; Adriana S. Suzuki, MD^{1,3}; Natalia V. Degaspere, MD^{1,3}; Huei H. Shieh, MD¹; João A. D. S. Martinez, MD¹; Juliana C. Ferreira, MD, PhD⁴; Christianne Lane, PhD⁵; Werther B. Carvalho, MD, PhD³; Alfredo E. Gilio, MD, PhD¹; Alexander R. Precioso, MD, PhD^{3,6}; the Brazilian Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome Study Group

Objectives: In 2012, a new acute respiratory distress syndrome definition was proposed for adult patients. It was later validated for infants and toddlers. Our objective was to evaluate the prevalence, outcomes, and risk factors associated with acute respiratory distress syndrome in children up to 15 years according to the Berlin definition.

Design: A prospective, multicenter observational study from March to September 2013.

Setting: Seventy-seven PICU beds in eight centers: two private hospitals and six public academic hospitals in Brazil.

Patients: All children aged 1 month to 15 years admitted to the participating PICUs in the study period.

Interventions: None.

Measurements and Main Results: All children admitted to the PICUs were daily evaluated for the presence of acute respiratory distress syndrome according to the American-European

Consensus Conference and Berlin definitions. Of the 562 patients included, acute respiratory distress syndrome developed in 57 patients (10%) and 58 patients (10.3%) according to the Berlin definition and the American-European Consensus Conference definition, respectively. Among patients with acute respiratory distress syndrome according to the Berlin definition, nine patients (16%) were mild, 21 (37%) were moderate, and 27 (47%) were severe. Compared with patients without acute respiratory distress syndrome, patients with acute respiratory distress syndrome had significantly higher severity scores, longer PICU and hospital length of stay, longer duration of mechanical ventilation, and higher mortality ($p < 0.001$). The presence of two or more comorbidities and admission for medical reasons were associated with development of acute respiratory distress syndrome. Comparisons across the three the Berlin categories showed significant differences in the number of ventilator-free days (21, 20, and 5 d, $p = 0.001$) and mortality for severe acute respiratory distress syndrome (41%) in comparison with mild (0) and moderate (15%) acute respiratory distress syndrome ($p = 0.02$). No differences in PICU or hospital stay were observed across the groups.

Conclusions: The Berlin definition can identify a subgroup of patients with distinctly worse outcomes, as shown by the increased mortality and reduced number of ventilator-free days in pediatric patients with severe acute respiratory distress syndrome. (*Crit Care Med* 2014; XX:00–00)

Key Words: critical care; epidemiology; pediatrics; respiration, artificial; respiratory distress syndrome, adults; respiratory insufficiency

¹Pediatrics Division, Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

²Emergency Department, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brazil.

³Department of Pediatrics, Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

⁴Pulmonary Division, Heart Institute (InCor), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

⁵Pulmonary Division, Keck School of Medicine, Preventive Medicine, Division of Biostatistics, University of Southern California, Los Angeles, CA.

⁶Division of Biostatistics, Instituto Butantan, São Paulo, Brazil.

Dr. Ferreira received support for travel from Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo—a Brazilian government agency (FAPESP) (support to present posters at international meetings and related to the grants the agency supports in her institution). Her institution received grants to support research projects from FAPESP (Brazilian government agency). The remaining authors have disclosed that they do not have any potential conflicts of interest.

For information regarding this article, E-mail: eliane@hu.usp.br

Copyright © 2015 by the Society of Critical Care Medicine and Wolters Kluwer Health, Inc. All Rights Reserved.

DOI: 10.1097/CCM.0000000000000866

Since first described by Ashbaugh et al (1) in 1967, acute respiratory distress syndrome (ARDS) has been recognized as a burden for critically ill patients, as demonstrated by the increased ventilatory requirements and high mortality. In 1994, the American-European Consensus Conference (AECC)

first defined the diagnostic criteria for ARDS, which has been widely used by pediatric and adult critical care clinicians and has led to major advances in the understanding of the epidemiology, outcomes, and treatment of the disease (2). In 2012, American and European Intensive Care Societies reviewed the AECC criteria to address some of its limitations. The new criteria, named as the Berlin definition, was established through a consensus of experts and validated using patient-level meta-analysis of 4,188 adult patients with ARDS (3). It classified patients with ARDS into three mutually exclusive categories—mild, moderate, and severe—and showed a clear distinction in severity across them.

Although the epidemiology of ARDS has been well documented for adults, few epidemiological studies have been conducted with children. Studies that used the AECC definition have shown prevalence from 0.86% to 7.8% of PICU admissions (4–10) and 5% to 20.5% of ventilated patients (5, 8, 9, 11–13), with mortality rates ranging from 14% to 61% (4, 14). Higher mortality rates have been reported in developing countries (4, 6, 7, 10).

Despite the fact that the data used in the Berlin study did not include pediatric patients, its validity for infants and toddlers has recently been demonstrated in a study conducted by the European Society for Pediatric and Neonatal Intensive Care (13). The applicability of the Berlin definition for children older than 18 months, however, has not been evaluated yet.

The main objective of this study was to evaluate whether the use of the Berlin definition can better discriminate the severity of the disease in comparison with the AECC definition, by analyzing the differences in mortality, number of ventilator-free days (VFD), and hospital and PICU length of stay (LOS) in a population of children from 1 month to 15 years old. We also aimed to evaluate the prevalence of ARDS, to evaluate the importance of selected risk factors for its development, and to report the ventilatory practices and rescue therapies used in our population of critically ill children in a developing country.

METHODS

We conducted a prospective, multicenter cohort study from March to September 2013. The study protocol was approved by the Committee of Ethics on Research at each participating center, and informed consent was obtained from the parents or legal guardians of all the participants.

Eight centers participated in the study, comprising a total of 77 PICU beds. All the centers were located in two metropolitan cities in the state of Sao Paulo, Brazil. Among the participating centers, two were private tertiary hospitals and six were public academic hospitals—two secondary and four tertiary centers. All consecutive children from 1 month to 15 years old admitted to the participating PICUs during the study period were eligible for the study. Patients who died within the first 24 hours of PICU admission, who had cyanogenic heart defect, or who did not consent to participate were excluded.

Data Collection

Clinical and demographic data, severity scores (Pediatric Risk of Mortality [PRISM] and Pediatric Index of Mortality [PIM] 2), type of admission (medical or surgical), maternal years of

schooling (used as a surrogate for socioeconomic status), and presence of infection were registered at PICU admission. Data on the presence of pulmonary edema on chest radiograph, ventilator settings, blood gas analysis, and the presence of the diagnostic criteria for ARDS according to the Berlin and AECC definitions were registered daily, from the day of admission to PICU discharge or death. Additional data on the etiologic agent of infection, duration of mechanical ventilation, length of PICU and hospital stay, and mortality were registered at PICU and hospital discharge. For patients in whom ARDS developed, we also recorded information about the risk factor for ARDS, presence and etiologic agent of infection that led to ARDS, rescue therapies, and number of VFD. We used the worst Pao_2/FiO_2 registry during PICU stay to categorize ARDS according to both definitions, along with the positive end-expiratory pressure (PEEP), peak inspiratory pressure, tidal volume (V_T), pH, and Pco_2 values recorded at the same moment. Comorbidity was defined as the presence of any chronic condition prior to PICU admission and classified according to the affected system as malformations, genetic syndromes, neuromuscular, cardiovascular, respiratory, gastrointestinal, renal, immunologic, metabolic, oncohematologic disease, and prematurity. Respiratory system compliance (Cr_s) was calculated according to the formula: V_T divided by the driving pressure (peak inspiratory pressure – PEEP), and oxygenation index (OI) was calculated as follows: Mean airway pressure $\times FiO_2$ divided by Pao_2 . V_T was registered as mL/kg of actual body weight. Although compensation of the circuit is a current practice among the participating PICUs, it was not compulsory. Prevalence of ARDS was computed as the ratio of the number of patients diagnosed as ARDS to the number of patients admitted to the study. Protective ventilation was defined as ventilation with V_T up to 6 mL/kg and plateau pressure up to 30 cm H₂O. Sepsis and septic shock were defined according to the 2005 International Pediatric Sepsis Consensus Conference (15). Malnutrition was classified according to the Bulletin of the World Health Organization (16) and obesity according to the Centers for Disease Control and Prevention growth charts (17).

Quality Control

Investigators were trained by the study team in the published clinical vignettes to evaluate the primary cause of respiratory failure (18). A radiologist provided training on the interpretation of chest radiographs for the diagnosis of pulmonary edema according to the original Berlin publication and added some pediatric radiographic examples of pulmonary edema to the training. In the beginning of the study, the researchers provided a report of all the chest radiographs performed in their PICU in a prespecified date, regarding the presence of pulmonary edema. The results were compared to the same assessment provided by a blinded radiologist. If the difference between a specific center and the radiologist's report was at least 20%, all the researchers from that center were asked to repeat the training on the interpretation of the chest radiographs. The κ coefficient of the chest radiograph reads by the radiologist and the researchers was 0.853.

Statistical Analysis

Clinical and demographic data are described for all patients included in the study. Continuous variables are expressed as median and interquartile ranges (IQRs) and categorical variables as frequencies and percentages. Continuous data were compared using Mann-Whitney or Kruskal-Wallis tests and categorical data by the Pearson chi-square or Fisher exact test. Variables showing significant associations were analyzed by tests of multiple comparisons corrected by Bonferroni. Survival analysis was done using Kaplan-Meier curves and log-rank test, whereas survival at 60 days after PICU admission was analyzed using a Cox proportional hazards regression model. A two-sided p value up to 0.05 was considered significant. Statistical analysis was performed using SPSS (SPSS Statistics for Windows, V17; Chicago, IL).

RESULTS

During the study period, 661 patients were admitted to the participating PICUs and 562 were included in the study, as shown in Figure 1. Of the 562 included patients, 315 (56%) were male patients, with median age of 12.6 months (4.8–58.8 mo). Four hundred and fifty patients (80%) had normal weight for height, whereas 92 (16%) had malnutrition and 3.6% were obese. PRISM score and PIM 2 risk were 7 (4–11) and 1.3% (0.7–4), respectively. Most of the patients (65%) had at least one prior comorbidity and 435 (77%) were admitted for medical reasons. Infectious conditions were responsible for 337 PICU admissions (60%), and in 280 of them (83%), the source of the infection was the respiratory system. A total of 343 patients (61%) underwent ventilatory support, either invasive or noninvasive. Mechanical ventilation was used in 295 (52%) patients, with median duration of 2 days.

Among the 562 included patients, the prevalence of ARDS according to the Berlin definition at any time of PICU stay was 10% (57 ARDS cases). Among mechanically ventilated patients, the prevalence of ARDS at any time during PICU stay was 19.3%. Thirty-two patients fulfilled the ARDS criteria at admission and 25 developed ARDS after the first day.

Comparisons between ARDS and non-ARDS patients using the Berlin definition are shown in Table 1. Compared with patients without ARDS, patients with ARDS had higher severity scores, longer PICU and hospital LOS, longer duration of mechanical ventilation, and higher mortality ($p < 0.001$). The presence of two or more comorbidities and admission for medical reasons were associated with the occurrence of ARDS ($p < 0.03$).

When patients were classified according to both definitions, 58 met the AECC criteria for acute lung injury (ALI)/ARDS and 57 met the Berlin criteria. One patient with ALI could not be diagnosed as ARDS according to the Berlin definition due to the lack of PEEP/continuous airway positive pressure at least 5 cm H₂O. The distribution of the patients according both definitions is shown in Table 2. Significant differences in VFD were observed using both classifications, whereas differences in mortality were observed only for the Berlin classification.

Figure 1. Flow chart of the admitted patients. *Acute respiratory distress syndrome (ARDS); according to the Berlin definition.

Comparisons Across the Berlin Categories

Comparisons across the Berlin categories are shown in Table 3. We did not observe any difference in PICU or hospital LOS across the three ARDS categories. Significant differences were observed in the number of VFD and OI for severe ARDS in comparison to mild and moderate ARDS ($p = 0.001$). Mortality was also higher for patients with severe ARDS when compared with patients with mild ARDS ($p = 0.02$). Because there were no deaths in the mild ARDS group, Cox model was adjusted by grouping the mild and moderate patients into one category and comparing them with the severe patients. Kaplan-Meier curves for mortality at 60 days after PICU admission are shown in Figure 2. Comparisons using the log-rank test showed significant survival differences between the patients with mild/moderate ARDS in comparison with patients with severe ARDS ($p = 0.02$). Unadjusted analysis using Cox regression showed lower survival at 60 days for patients with severe ARDS compared with patients with mild/moderate ARDS (hazard ratio [HR] = 3.85; 95% CI, 1.07–13.84; $p = 0.039$). After adjustment for covariates, statistically significant differences were no longer observed, but there was a trend toward lower survival for severe ARDS, with HR = 3.34 (95% CI = 0.88–12.67; $p = 0.07$).

Characteristics of Patients With ARDS

For patients with ARDS, the most frequent reported comorbidities were respiratory conditions (26%), prematurity (19.3%), gastrointestinal disorders (12.3%), and genetic diseases (10.5%). Reported risk factors for ARDS included pulmonary sepsis/septic shock in 26 patients (46%), pulmonary infection without sepsis in 19 patients (33%), and nonpulmonary sepsis/septic shock in six patients (11%). Median time from the occurrence of the risk factor and the development of ARDS was 3 days (IQR, 2–5 d). Fifty-one ARDS episodes (89%) had infectious etiology, 45 of them (79%) from pulmonary source. For patients with moderate ARDS, causes of death

TABLE 1. Clinical and Demographic Characteristics and Outcomes in Patients With and Without Acute Respiratory Distress Syndrome According to the Berlin Definition

	Non-ARDS (n = 505)	ARDS (n = 57)	p
Age in months*	12.5 (5–59)	14.4 (1–21)	
< 12 mo (%)	247 (49)	26 (46)	0.99
12–60 mo	132 (26)	19 (33)	
> 60 mo	125 (25)	12 (21)	
Male, n (%)	284 (56)	31 (54)	0.77
Nutritional status, n (%)			
Normal weight	409 (81)	41 (72)	0.12
Malnutrition/severe malnutrition	80 (16)	12 (21)	
Obesity	16 (3)	4 (7)	
Pediatric Risk of Mortality*	6.5 (4–9)	12.5 (8–15)	< 0.001
Pediatric Index of Mortality 2*	1.2 (0.6–3.3)	4.0 (1.3–8.7)	< 0.001
Comorbidities			
None	185 (37)	14 (25)	0.03
1 comorbidity	279 (55)	33 (58)	
2 or more comorbidities	41 (8)	10 (18)	
Nature of admission (%)			
Medical	379 (75)	56 (98)	< 0.001
Scheduled surgery	102 (20)	0 (0)	
Urgent surgery	24 (5)	1 (2)	
Mother schooling (%)			
Unknown	100 (20)	12 (21)	0.98
1–8 yr	187 (37)	20 (35)	
9–11 yr	162 (32)	18 (32)	
≥ 12 yr	55 (11)	7 (12)	
PICU LOS, days*	5 (3–9)	12 (9–19)	< 0.001
Hospital LOS, days	13 (7–23)	22.5 (14–36)	< 0.001
Duration of mechanical ventilation*	1 (0–5)	10 (16–17.2)	< 0.001
Mortality (%)	20 (3.9)	14 (24.5)	< 0.001

ARDS = acute respiratory distress syndrome, LOS = length of stay.

*Values are expressed in medians and interquartile range.

were multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in one patient and brain death in two patients, whereas for patients with severe ARDS, the causes of death were refractory hypoxemia in five patients, refractory shock in three patients, and

MODS in three patients. Mortality was higher in tertiary hospitals in comparison with secondary hospitals (38% and 10%, respectively, $p = 0.04$).

Ventilatory Practices and Adjunctive Therapies

Ventilatory practices were analyzed on days 1, 3, 5, and 7 of the ARDS diagnosis and on the day of extubation. Of the 235 ventilator days analyzed, the ventilatory modes most frequently used were as follows: pressure control in 194 ventilator days (82.5%), pressure-regulated volume control in 27 ventilator days (11.4%), volume control in 5 ventilator days (2.1%), high-frequency oscillatory ventilation (HFOV) in 4 ventilator days (1.7%), and others in 5 ventilator days (2.1%). Pulmonary recruitment maneuvers were used in 20 of the patients (35%) and prone position in 25 (43%). Thirty-six patients (63%) received corticosteroids: three (5.2%) for treatment of the ARDS and 33 (57%) for treatment of the primary disease. Protective ventilation was indicated by the medical staff in 40 patients (70%), but only 19 patients (33%) were ventilated with protective strategies. Five patients received HFOV during any time of the ventilation period. Therapies such as pulmonary surfactant, HFOV, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), tracheal gas insufflation, and inhaled nitric oxide were considered necessary by the attending physicians in 33 occasions, but actually administered in 22. One possible reason for the nonadministration of the prescribed treatments could be the lack of resources—nitric oxide was available in seven centers, HFOV in one center, and none of the centers had an ECMO service.

DISCUSSION

Our study shows that although the use of the Berlin definition did not significantly change the number of cases diagnosed as ARDS in critically ill children in comparison with the AECC definition, it better discriminates the differences in severity of the disease among patients with ARDS. This was shown by the higher mortality and the reduced number of VFD in the subgroup of patients with Pao_2/FiO_2 less than 100. The differences in severity did not influence PICU and hospital LOS. We also observed a high prevalence of ARDS in our population of critically ill children.

While in the population included in the Berlin study, the increase in severity of ARDS was consistently associated with increased mortality, duration of mechanical ventilation, and reduced number of VFD, we observed significant differences in survival and VFD only for severe ARDS group when compared with the mild and mild/moderate groups. In a recent study that evaluated the validity of the Berlin definition in infants and toddlers, the authors also showed an increased mortality and need for ECMO only for patients with severe ARDS when compared with patients with mild and moderate ARDS (13). As in our study, they did not find any difference PICU LOS across the three groups. Differences in mortality only for patients with severe ARDS have also been reported in a prospective study conducted with adults (19). These results suggest that the Berlin definition can identify a subgroup of

TABLE 2. Distribution and Outcomes of the Patients According to the American-European Consensus Conference and the Berlin Definitions

	American-European Consensus Conference (n =58)			Berlin Definition (n =57)			
	Acute Lung Injury	Acute Respiratory Distress Syndrome	p	Mild	Moderate	Severe	p
n (%)	10 (17)	48 (83)		9 (16)	21 (37)	27 (47)	
Ventilator-free days	22 (20–24)	14 (0–20)	0.003 ^a	22 (20–23)	20 (14–21)	5 (0–17)	0.001 ^b
Mortality (%)	0 (0)	14 (29)	0.098 ^c	0 (0)	3 (14)	11 (41)	0.002 ^c

^aMann-Whitney test.^bKruskal-Wallis test.^cFisher exact test.

Values expressed in medians and interquartile range.

patients—those with severe ARDS—with clearly worse outcomes than the mild and moderate ARDS.

Previous studies that used the AECC definition have shown variable prevalence rates of pediatric ALI/ARDS. Few epidemiological data on pediatric ARDS in developing countries, however, have been published so far. Four studies conducted in China showed prevalence of ARDS from 0.9% to 7.8% of PICU patients, with mortality ranging from 44.8% to 61% (4, 6, 7, 10). Our study showed a higher prevalence of ARDS (10%) at any stage of PICU stay. We speculate that some characteristics of our hospitals and population may have contributed to the high prevalence of ARDS among our patients. First, due to the shortage of PICU beds in the two academic tertiary centers that most contributed with ARDS cases, some less severe patients could be ventilated in other areas than the PICU, such as the emergency department or step down units,

which may have selected more severe patients to be admitted to the PICUs. Second, the daily register of blood gas results and chest radiographs of all the admitted patients, instead of only those who were diagnosed with ARDS by the medical staff, may have prevented the underdiagnosis of ARDS, which has been shown to represent up to 73% of pediatric ARDS cases (9). Finally, the high frequency of infectious diseases (60% of the total PICU population, 90% of the patients with ARDS) may have contributed for the high prevalence of ARDS. In spite of the differences in the prevalence rates reported in previous studies, we believe that the attention to quality control and the similarities with previously reported outcomes assure the reliability of our data.

This is, to our knowledge, the first prospective study that applied the Berlin definition to evaluate the prevalence and outcomes of pediatric ARDS in children older than 18 months,

TABLE 3. Comparisons Across the Berlin Categories

	Mild (n = 9)	Moderate (n = 21)	Severe (n = 27)	p
Hospital LOS	19 (13–21)	20 (18–36)	26 (15–37)	0.667
PICU LOS	11 (8–19)	12 (9–15)	15 (11–20)	0.538
Ventilator-free days	22 (20–23)	20 (14–21)	5 (0–17) ^{ab}	<0.001
Mortality (%)	0 (0)	3 (15)	11 (41) ^a	0.026
Pao ₂ /Fio ₂	228 (211–235)	127 (109–144) ^a	70 (56–80) ^{ab}	<0.001
Oxygenation index	5.6 (4.7–7.6)	9.6 (7.5–13.1)	26 (17.1–37) ^{ab}	<0.001
pH	7.4 (7.2–7.4)	7.4 (7.3–7.4)	7.4 (7.3–7.4)	0.103
Pco ₂	52 (49–55)	52 (45–57)	51 (49–69)	0.967
Positive end-expiratory pressure (cm H ₂ O)	7 (6–7)	8 (7–10) ^a	10 (9–14) ^{ab}	<0.001
Peak inspiratory pressure (cm H ₂ O)	26 (22–28)	25 (21–29)	32 (28–35) ^{ab}	0.001
Tidal volume (mL/kg actual body weight)	6.0 (4.8–7.0)	8 (6.0–9.0) ^a	7.0 (6.0–8.0)	0.044
Respiratory system compliance	0.35 (0.31–0.46)	0.44 (0.36–0.57)	0.35 (0.31–0.53)	0.354

LOS = length of stay.

^aBonferroni $p < 0.05$, compared with mild.^bBonferroni $p < 0.05$, compared with moderate.

Values are expressed in median and interquartile range.

Barreira et al

Figure 2. Kaplan-Meier curves showing survival at 60 d after PICU admission for mild/moderate and severe acute respiratory distress syndrome.

adding new information on the validity of the Berlin definition in a wider age group. We also showed a very high prevalence of ARDS in our population of critically ill children in the southeast of Brazil. As discussed by other authors, multicenter and maybe international collaborative studies are still necessary to elucidate the similarities and regional differences in the epidemiology and outcomes of ARDS in different pediatric populations all over the world (20).

Some limitations of this study, however, should be acknowledged. First, the small sample size made our study underpowered to rule out differences in survival across the three groups. Second, in our study, the compensation of the ventilator circuit was not standardized. This must be taken into account when interpreting the comparisons in V_t and C_{rs} across the Berlin categories. Third, due to its strictly observational nature, it is possible that not only the ARDS severity but also the different ventilation strategies and monitoring policies across the centers may have influenced the outcomes. Finally, this study was conducted during the autumn and winter seasons, when there is a marked increase in the prevalence of respiratory infections in the Southeast of Brazil, mainly of respiratory syncytial virus bronchiolitis and pneumonia, which may have influenced the prevalence of ARDS in our sample.

CONCLUSIONS

Our study suggests that the Berlin definition can better discriminate the severity of ARDS in children in comparison with the AECC definition, as shown by the decreased survival and reduced number of VFD in patients with severe ARDS compared with patients with mild and moderate ARDS. It also demonstrated a high prevalence of ARDS in this sample of critically ill children in the southeast of Brazil. Further studies are necessary to better understand the applicability of the

Berlin definition in the pediatric population, as well as the epidemiology of pediatric ARDS and the impact of the distribution of health services resources in the outcome of ARDS children in developing countries.

ACKNOWLEDGMENTS

We acknowledge and thank the American Thoracic Society Methods in Epidemiologic, Clinical and Operations Research (ATS MECOR) Program and specifically the faculty of the ATS MECOR Global Course, for their invaluable help in the development of our research skills and our love for research.

The Brazilian Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome Study Group: Researchers and Institutions: *Hospital Universitário da USP*: Albert Bousso, Lilian Yoshimura Fernandes, Marcela Batan Alith; *Instituto da Criança da USP*: Artur Figueiredo Delgado; *Santa Casa de Misericórdia de São Paulo*: Regina Grigolli Cesar, Fábio Henrique de Nuncio, Adriana Coppini; *Hospital A C Camargo*: Thaís Netto de Mello Cesar, Isaura Rodrigues Cesar, Regina Grigolli Cesar; *Hospital Municipal Infantil Menino Jesus*: Toshio Matsumoto, Eliana Regina Marques Zlochevsky, Andreza Holanda de Oliveira Pinheiro, Ariane Moreira Carvalho da Silva, Maitê Ribeiro; *Hospital das Clínicas da UNICAMP*: Carlos Eduardo Lopes, Ricardo Vilela, Anita Moreno Garcia, Camila Antunes Bastos Silva, Clarice Lasneaux Barboza, Marcela Santos Leite, Júlia Sara Giovelli Da Silveira, Fernanda Favali Kruger; *Hospital Estadual de Sumaré*: Marcelo Barciela Brandão, Marina Nicolau Portas, Mariana de Freitas Fedato Valente, Patrícia da Silva, Angélica Cristina Lima; *Hospital Cruz Azul*: Camila Dall'Antonia Santiago, Laura Fonseca Darmaros.

REFERENCES

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al: Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2:319-323
2. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al: The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:818-824
3. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al: ARDS Definition Task Force: Acute respiratory distress syndrome: The Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307:2526-2533
4. Yu WL, Lu ZJ, Wang Y, et al: Collaborative Study Group of Pediatric Respiratory Failure: The epidemiology of acute respiratory distress syndrome in pediatric intensive care units in China. *Intensive Care Med* 2009; 35:136-143
5. López-Fernández Y, Azagra AM, de la Oliva P, et al: Pediatric Acute Lung Injury Epidemiology and Natural History (PED-ALIEN) Network: Pediatric Acute Lung Injury Epidemiology and Natural History study: Incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome in children. *Crit Care Med* 2012; 40:3238-3245
6. Hu X, Qian S, Xu F, et al: Chinese Collaborative Study Group for Pediatric Respiratory Failure: Incidence, management and mortality of acute hypoxemic respiratory failure and acute respiratory distress syndrome from a prospective study of Chinese paediatric intensive care network. *Acta Paediatr* 2010; 99:715-721
7. Zhu YF, Xu F, Lu XL, et al: Chinese Collaborative Study Group for Pediatric Hypoxemic Respiratory Failure: Mortality and morbidity of acute hypoxemic respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in infants and young children. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125:2265-2271

Clinical Investigation

8. Dahlem P, van Aalderen WM, Hamaker ME, et al: Incidence and short-term outcome of acute lung injury in mechanically ventilated children. *Eur Respir J* 2003; 22:980-985
9. Kneyber MC, Brouwers AG, Caris JA, et al: Acute respiratory distress syndrome: Is it underrecognized in the pediatric intensive care unit? *Intensive Care Med* 2008; 34:751-754
10. Li Y, Wang Q, Chen H, et al: Epidemiological features and risk factor analysis of children with acute lung injury. *World J Pediatr* 2012; 8:43-46
11. Erickson S, Schibler A, Numa A, et al; Paediatric Study Group; Australian and New Zealand Intensive Care Society: Acute lung injury in pediatric intensive care in Australia and New Zealand: A prospective, multicenter, observational study. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8:317-323
12. Bindl L, Dresbach K, Lentze MJ: Incidence of acute respiratory distress syndrome in German children and adolescents: A population-based study. *Crit Care Med* 2005; 33:209-312
13. De Luca D, Piastra M, Chidini G, et al; Respiratory Section of the European Society for Pediatric Neonatal Intensive Care (ESPNIC): The use of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome during infancy and early childhood: Multicenter evaluation and expert consensus. *Intensive Care Med* 2013; 39:2083-2091
14. Zimmerman JJ, Akhtar SR, Caldwell E, et al: Incidence and outcomes of pediatric acute lung injury. *Pediatrics* 2009; 124:87-95
15. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis: International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:2-8
16. World Health Organization: Management of Severe Malnutrition: A Manual for Physicians and Other Senior Health Workers. Geneva, WHO, 1999
17. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, et al: 2000 CDC Growth Charts for the United States: Methods and development. *Vital Health Stat* 11 2002; (246):1-190
18. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al: The Berlin definition of ARDS: An expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 2012; 38:1573-1582
19. Hernu R, Wallet F, Thiollère F, et al: An attempt to validate the modification of the American-European consensus definition of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition in a university hospital. *Intensive Care Med* 2013; 39:2161-2170
20. De Luca D, Kneyber M, Rimensberger PC: International collaborative research for pediatric and neonatal lung injury: The example of an ESPNIC initiative to validate definitions and formulate future research questions. *J Pediatr (Rio J)* 2014; 90:209-211

9.7 Anexo G. Convite para participação em estudo de meta-análise

Dear Dr. E.R. Barreira,

Hope this e-mail finds you well.

My name is Laura Schouten and I'm a researcher from the Netherlands / Amsterdam. Recently our group reported on a systematic review and meta-analysis summarizing the incidence and mortality of the acute respiratory distress syndrome in children (Crit Care Med 2015; Oct 27. [Epub ahead of print]).

Now, we are planning to conduct a meta-analysis of individual patient data to analyze the effects of ventilation settings on the outcomes of pediatric patients with ARDS. Your paper entitled "Epidemiology and Outcomes of Acute Respiratory Distress Syndrome in Children According to the Berlin Definition: A Multicenter Prospective Study" is of significant importance in this topic.

On behalf of my group, Dr. Roelie M. Wösten-van Asperen, and of Prof. Dr. Marcus J. Schultz, and of Prof. Dr. Anton H.L.C. van Kaam we kindly invite you to participate in this project; your assignments will be to provide the individual data of your study for the calculations, review and drafting of the paper and, in the final, joining us as a co-author of the paper.

Your help is of great importance, and the results of the meta-analysis may be useful for future studies.

Kindest regards,

Laura R.A. Schouten, MD, MSc

Marcus J. Schultz, MD, PhD

Anton H.L.C van Kaam, MD, PhD

Ary Serpa Neto, MD, PhD

Roelie M. Wösten-van Asperen, MD, PhD

9 Referências

9. REFERÊNCIAS

1. R.T.H. L. A treatise on the diseases of the chest, in which they are described according to their anatomical characters, and their diagnosis established by a new principle of acoustic instruments.: Translated by Forbes. Birmingham, Al: Classics of Medicine Library.; 1979.
2. Sternbach G. William Osler: narcotic-induced pulmonary edema. J Emerg Med. 1983;1(2):165-7.
3. LA B, B B, PC S. The "wet lung" in war casualties. Annals of Surgery. March, 1946.
4. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. Lancet. 1967;2(7511):319-23.
5. Petty TL, Ashbaugh DG. The adult respiratory distress syndrome. Clinical features, factors influencing prognosis and principles of management. Chest. 1971;60(3):233-9.
6. RJ W. Progress in critical care medicine, Vol I. Multiple trauma. Oklahoma City: Basel New York, Karger; 1985
7. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis. 1988;138(3):720-3.
8. Heffner JE, Brown LK, Barbieri CA, Harpel KS, DeLeo J. Prospective validation of an acute respiratory distress syndrome predictive score. Am J Respir Crit Care Med. 1995;152(5 Pt 1):1518-26.

9. Zilberberg MD, Epstein SK. Acute lung injury in the medical ICU: comorbid conditions, age, etiology, and hospital outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(4 Pt 1):1159-64.
10. Doyle RL, Szaflarski N, Modin GW, Wiener-Kronish JP, Matthay MA. Identification of patients with acute lung injury. Predictors of mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(6 Pt 1):1818-24.
11. Bone RC, Francis PB, Pierce AK. Intravascular coagulation associated with the adult respiratory distress syndrome. *Am J Med.* 1976;61(5):585-9.
12. Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, Hudson LD, Carrico CJ. Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Surg.* 1982;144(1):124-30.
13. Fowler AA, Hamman RF, Good JT, Benson KN, Baird M, Eberle DJ, et al. Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions. *Ann Intern Med.* 1983;98(5 Pt 1):593-7.
14. Phua J, Stewart TE, Ferguson ND. Acute respiratory distress syndrome 40 years later: time to revisit its definition. *Crit Care Med.* 2008;36(10):2912-21.
15. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(3 Pt 1):818-24.
16. P A, GA PJ, F M, M A, S B, A BF. Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA). *Medicina, Ribeirão Preto.* 1998;31:493-506.

17. P AMB, R. CCR, Ísola A, Sílvia V, Vivian R, Marcelo M, et al. Ventilação mecânica na Lesão Pulmonar Aguda (LPA)/Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). . *Jornal brasileiro de pneumologia*. 2007;33(Supl 2):119-27.
18. Gowda MS, Klocke RA. Variability of indices of hypoxemia in adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 1997;25(1):41-5.
19. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, Canales HS, Sáenz G, Moseinco M, et al. Impact of positive end-expiratory pressure on the definition of acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2003;29(11):1936-42.
20. Ferguson ND, Kacmarek RM, Chiche JD, Singh JM, Hallett DC, Mehta S, et al. Screening of ARDS patients using standardized ventilator settings: influence on enrollment in a clinical trial. *Intensive Care Med*. 2004;30(6):1111-6.
21. Beards SC, Jackson A, Hunt L, Wood A, Frerk CM, Brear G, et al. Interobserver variation in the chest radiograph component of the lung injury score. *Anaesthesia*. 1995;50(11):928-32.
22. Rubenfeld GD, Caldwell E, Granton J, Hudson LD, Matthay MA. Interobserver variability in applying a radiographic definition for ARDS. *Chest*. 1999;116(5):1347-53.
23. Meade MO, Cook RJ, Guyatt GH, Groll R, Kachura JR, Bedard M, et al. Interobserver variation in interpreting chest radiographs for the diagnosis of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(1):85-90.
24. O'Quin R, Marini JJ. Pulmonary artery occlusion pressure: clinical physiology, measurement, and interpretation. *Am Rev Respir Dis*. 1983;128(2):319-26.

-
25. Ferguson ND, Meade MO, Hallett DC, Stewart TE. High values of the pulmonary artery wedge pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2002;28(8):1073-7.
 26. Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Schoenfeld D, Wiedemann HP, deBoisblanc B, et al. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006;354(21):2213-24.
 27. Komadina KH, Schenk DA, LaVeau P, Duncan CA, Chambers SL. Interobserver variability in the interpretation of pulmonary artery catheter pressure tracings. *Chest.* 1991;100(6):1647-54.
 28. Connors AF, Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Wagner D, et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *JAMA.* 1996;276(11):889-97.
 29. Wiener RS, Welch HG. Trends in the use of the pulmonary artery catheter in the United States, 1993-2004. *JAMA.* 2007;298(4):423-9.
 30. Esteban A, Fernández-Segoviano P, Frutos-Vivar F, Aramburu JA, Nájera L, Ferguson ND, et al. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med.* 2004;141(6):440-5.
 31. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Aramburu JA, Nájera L, et al. Acute respiratory distress syndrome: underrecognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions. *Crit Care Med.* 2005;33(10):2228-34.
 32. Angus DC. The acute respiratory distress syndrome: what's in a name? *JAMA.* 2012;307(23):2542-4.

33. Villar J, Pérez-Méndez L, Kacmarek RM. Current definitions of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome do not reflect their true severity and outcome. *Intensive Care Med.* 1999;25(9):930-5.
34. Lewandowski K. Epidemiological data challenge ARDS/ALI definition. *Intensive Care Med.* 1999;25(9):884-6.
35. Abraham E, Matthay MA, Dinarello CA, Vincent JL, Cohen J, Opal SM, et al. Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome: time for a reevaluation. *Crit Care Med.* 2000;28(1):232-5.
36. Ferguson ND, Davis AM, Slutsky AS, Stewart TE. Development of a clinical definition for acute respiratory distress syndrome using the Delphi technique. *J Crit Care.* 2005;20(2):147-54.
37. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526-33.
38. 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.
39. Sivan Y, Mor C, al-Jundi S, Newth CJ. Adult respiratory distress syndrome in severely neutropenic children. *Pediatr Pulmonol.* 1990;8(2):104-8.
40. Nussbaum E. Adult-type respiratory distress syndrome in children. Experience with seven cases. *Clin Pediatr (Phila).* 1983;22(6):401-6.

41. Hotez PJ, Goldstein B, Ziegler J, Doveikis SA, Pasternack MS. Adult respiratory distress syndrome associated with parainfluenza virus type 1 in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1990;9(10):750-2.
42. Timmons OD, Dean JM, Vernon DD. Mortality rates and prognostic variables in children with adult respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 1991;119(6):896-9.
43. Davis SL, Furman DP, Costarino AT. Adult respiratory distress syndrome in children: associated disease, clinical course, and predictors of death. *J Pediatr*. 1993;123(1):35-45.
44. Pfenninger J, Gerber A, Tschäppeler H, Zimmermann A. Adult respiratory distress syndrome in children. *J Pediatr*. 1982;101(3):352-7.
45. Lyrene RK, Truog WE. Adult respiratory distress syndrome in a pediatric intensive care unit: predisposing conditions, clinical course, and outcome. *Pediatrics*. 1981;67(6):790-5.
46. Group PALICC. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(5):428-39.
47. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1685-93.
48. Villar J, Blanco J, Añón JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambrós A, et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med*. 2011;37(12):1932-41.

-
49. Linko R, Okkonen M, Pettilä V, Perttilä J, Parviainen I, Ruokonen E, et al. Acute respiratory failure in intensive care units. FINNALL: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2009;35(8):1352-61.
50. Group ICCT. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in Ireland: a prospective audit of epidemiology and management. *Crit Care.* 2008;12(1):R30.
51. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA.* 2016;315(8):788-800.
52. Kneyber MC, Brouwers AG, Caris JA, Chedamni S, Plötz FB. Acute respiratory distress syndrome: is it underrecognized in the pediatric intensive care unit? *Intensive Care Med.* 2008;34(4):751-4.
53. Zimmerman JJ, Akhtar SR, Caldwell E, Rubenfeld GD. Incidence and outcomes of pediatric acute lung injury. *Pediatrics.* 2009;124(1):87-95.
54. López-Fernández Y, Azagra AM, de la Oliva P, Modesto V, Sánchez JI, Parrilla J, et al. Pediatric Acute Lung Injury Epidemiology and Natural History study: Incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome in children. *Crit Care Med.* 2012;40(12):3238-45.
55. Li Y, Wang Q, Chen H, Gao HM, Zhou T, Qian SY. Epidemiological features and risk factor analysis of children with acute lung injury. *World J Pediatr.* 2012;8(1):43-6.
56. Schouten LR, Veltkamp F, Bos AP, van Woensel JB, Serpa Neto A, Schultz MJ, et al. Incidence and Mortality of Acute Respiratory Distress Syndrome in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2016;44(4):819-29.

-
57. Wong JJ, Loh TF, Testoni D, Yeo JG, Mok YH, Lee JH. Epidemiology of pediatric acute respiratory distress syndrome in singapore: risk factors and predictive respiratory indices for mortality. *Front Pediatr*. 2014;2:78.
58. Wong JJ, Jit M, Sultana R, Mok YH, Yeo JG, Koh JWJC, et al. Mortality in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Intensive Care Med*. 2017;885066617705109.
59. Panico FF, Troster EJ, Oliveira CS, Faria A, Lucena M, João PR, et al. Risk Factors for Mortality and Outcomes in Pediatric Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2015.
60. Zhu YF, Xu F, Lu XL, Wang Y, Chen JL, Chao JX, et al. Mortality and morbidity of acute hypoxemic respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in infants and young children. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125(13):2265-71.
61. Santschi M, Jouvett P, Leclerc F, Gauvin F, Newth CJ, Carroll CL, et al. Acute lung injury in children: therapeutic practice and feasibility of international clinical trials. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11(6):681-9.
62. Hu X, Qian S, Xu F, Huang B, Zhou D, Wang Y, et al. Incidence, management and mortality of acute hypoxemic respiratory failure and acute respiratory distress syndrome from a prospective study of Chinese paediatric intensive care network. *Acta Paediatr*. 2010;99(5):715-21.
63. Khemani RG, Conti D, Alonzo TA, Bart RD, Newth CJ. Effect of tidal volume in children with acute hypoxemic respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2009;35(8):1428-37.
64. Yu WL, Lu ZJ, Wang Y, Shi LP, Kuang FW, Qian SY, et al. The epidemiology of acute respiratory distress syndrome in pediatric intensive care units in China. *Intensive Care Med*. 2009;35(1):136-43.

-
65. Albuali WH, Singh RN, Fraser DD, Seabrook JA, Kavanagh BP, Parshuram CS, et al. Have changes in ventilation practice improved outcome in children with acute lung injury? *Pediatr Crit Care Med*. 2007;8(4):324-30.
66. Erickson S, Schibler A, Numa A, Nuthall G, Yung M, Pascoe E, et al. Acute lung injury in pediatric intensive care in Australia and New Zealand: a prospective, multicenter, observational study. *Pediatr Crit Care Med*. 2007;8(4):317-23.
67. Bindl L, Dresbach K, Lentze MJ. Incidence of acute respiratory distress syndrome in German children and adolescents: a population-based study. *Crit Care Med*. 2005;33(1):209-312.
68. Flori HR, Glidden DV, Rutherford GW, Matthay MA. Pediatric acute lung injury: prospective evaluation of risk factors associated with mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(9):995-1001.
69. Dahlem P, van Aalderen WM, Hamaker ME, Dijkgraaf MG, Bos AP. Incidence and short-term outcome of acute lung injury in mechanically ventilated children. *Eur Respir J*. 2003;22(6):980-5.
70. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(6):646-55.
71. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2010;303(9):865-73.
72. Phoenix SI, Paravastu S, Columb M, Vincent JL, Nirmalan M. Does a higher positive end expiratory pressure decrease mortality in acute

respiratory distress syndrome? A systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology*. 2009;110(5):1098-105.

73. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338(6):347-54.

74. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-8.

75. Petrucci N, De Feo C. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(2):CD003844.

76. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-77.

77. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1253-63.

78. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015;372(8):747-55.

79. Rimensberger PC, Cheifetz IM, Group PALICC. Ventilatory support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from

the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(5 Suppl 1):S51-60.

80. Sud S, Sud M, Friedrich JO, Meade MO, Ferguson ND, Wunsch H, et al. High frequency oscillation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS): systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:c2327.

81. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, Mehta S, Hand L, Austin P, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(9):795-805.

82. Young D, Lamb SE, Shah S, MacKenzie I, Tunnicliffe W, Lall R, et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(9):806-13.

83. Guo YX, Wang ZN, Li YT, Pan L, Yang LF, Hu Y, et al. High-frequency oscillatory ventilation is an effective treatment for severe pediatric acute respiratory distress syndrome with refractory hypoxemia. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:1563-71.

84. Bateman ST, Borasino S, Asaro LA, Cheifetz IM, Diane S, Wypij D, et al. Early High-Frequency Oscillatory Ventilation in Pediatric Acute Respiratory Failure. A Propensity Score Analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(5):495-503.

85. Richard JC, Maggiore SM, Jonson B, Mancebo J, Lemaire F, Brochard L. Influence of tidal volume on alveolar recruitment. Respective role of PEEP and a recruitment maneuver. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1609-13.

86. Grasso S, Mascia L, Del Turco M, Malacarne P, Giunta F, Brochard L, et al. Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory

distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy. *Anesthesiology*. 2002;96(4):795-802.

87. Póvoa P, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H. Evaluation of a recruitment maneuver with positive inspiratory pressure and high PEEP in patients with severe ARDS. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48(3):287-93.

88. Cruces P, Donoso A, Valenzuela J, Díaz F. Respiratory and hemodynamic effects of a stepwise lung recruitment maneuver in pediatric ARDS: a feasibility study. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(11):1135-43.

89. Douglas WW, Rehder K, Beynen FM, Sessler AD, Marsh HM. Improved oxygenation in patients with acute respiratory failure: the prone position. *Am Rev Respir Dis*. 1977;115(4):559-66.

90. Curley MA, Thompson JE, Arnold JH. The effects of early and repeated prone positioning in pediatric patients with acute lung injury. *Chest*. 2000;118(1):156-63.

91. Kornecki A, Frndova H, Coates AL, Shemie SD. 4A randomized trial of prolonged prone positioning in children with acute respiratory failure. *Chest*. 2001;119(1):211-8.

92. Relvas MS, Silver PC, Sagy M. Prone positioning of pediatric patients with ARDS results in improvement in oxygenation if maintained > 12 h daily. *Chest*. 2003;124(1):269-74.

93. Sud S, Sud M, Friedrich JO, Adhikari NK. Effect of prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome and high Simplified Acute Physiology Score II. *Crit Care Med*. 2008;36(9):2711-2; author reply 2-3.

-
94. Curley MA, Hibberd PL, Fineman LD, Wypij D, Shih MC, Thompson JE, et al. Effect of prone positioning on clinical outcomes in children with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294(2):229-37.
95. Casado-Flores J, Martínez de Azagra A, Ruiz-López MJ, Ruiz M, Serrano A. Pediatric ARDS: effect of supine-prone postural changes on oxygenation. *Intensive Care Med*. 2002;28(12):1792-6.
96. Sud S, Friedrich JO, Adhikari NK, Taccone P, Mancebo J, Polli F, et al. Effect of prone positioning during mechanical ventilation on mortality among patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2014;186(10):E381-90.
97. Tamburro RF, Kneyber MC, Group PALICC. Pulmonary specific ancillary treatment for pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(5 Suppl 1):S61-72.
98. Luchetti M, Casiraghi G, Valsecchi R, Galassini E, Marraro G. Porcine-derived surfactant treatment of severe bronchiolitis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998;42(7):805-10.
99. Willson DF, Zaritsky A, Bauman LA, Dockery K, James RL, Conrad D, et al. Instillation of calf lung surfactant extract (calfactant) is beneficial in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. Members of the Mid-Atlantic Pediatric Critical Care Network. *Crit Care Med*. 1999;27(1):188-95.
100. Luchetti M, Ferrero F, Gallini C, Natale A, Pigna A, Tortorolo L, et al. Multicenter, randomized, controlled study of porcine surfactant in severe respiratory syncytial virus-induced respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2002;3(3):261-8.

-
101. Möller JC, Schaible T, Roll C, Schiffmann JH, Bindl L, Schrod L, et al. Treatment with bovine surfactant in severe acute respiratory distress syndrome in children: a randomized multicenter study. *Intensive Care Med.* 2003;29(3):437-46.
102. Thomas NJ, Guardia CG, Moya FR, Cheifetz IM, Markovitz B, Cruces P, et al. A pilot, randomized, controlled clinical trial of lucinactant, a peptide-containing synthetic surfactant, in infants with acute hypoxemic respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(6):646-53.
103. Willson DF, Thomas NJ, Markovitz BP, Bauman LA, DiCarlo JV, Pon S, et al. Effect of exogenous surfactant (calfactant) in pediatric acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;293(4):470-6.
104. Willson DF, Thomas NJ, Tamburro R, Truemper E, Truwit J, Conaway M, et al. Pediatric calfactant in acute respiratory distress syndrome trial. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14(7):657-65.
105. Day RW, Allen EM, Witte MK. A randomized, controlled study of the 1-hour and 24-hour effects of inhaled nitric oxide therapy in children with acute hypoxemic respiratory failure. *Chest.* 1997;112(5):1324-31.
106. Dobyns EL, Cornfield DN, Anas NG, Fortenberry JD, Tasker RC, Lynch A, et al. Multicenter randomized controlled trial of the effects of inhaled nitric oxide therapy on gas exchange in children with acute hypoxemic respiratory failure. *J Pediatr.* 1999;134(4):406-12.
107. Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J, Afshari A. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(6):CD002787.

108. Bronicki RA, Fortenberry J, Schreiber M, Checchia PA, Anas NG. Multicenter randomized controlled trial of inhaled nitric oxide for pediatric acute respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 2015;166(2):365-9.e1.
109. Peter JV, John P, Graham PL, Moran JL, George IA, Bersten A. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis. *BMJ*. 2008;336(7651):1006-9.
110. Tang BM, Craig JC, Eslick GD, Seppelt I, McLean AS. Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2009;37(5):1594-603.
111. Martinot A, Fourier C, Cremer R, Hue V, Deschildre A, Leclerc F. Short-course, high-dose corticosteroid treatment in six children with late ARDS. *Pediatr Pulmonol*. 1997;23(4):314-6.
112. Goh AY, Sekaran D, Roziah M. Corticosteroid rescue in late paediatric acute respiratory distress syndrome. *Respirology*. 1999;4(3):295-7.
113. Guglani L, Jain S, Lodha R. Methylprednisolone therapy in a child with unresolving ARDS. *Indian Pediatr*. 2006;43(7):639-42.
114. Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, Zaman M, Carson SJ, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest*. 2007;131(4):954-63.
115. Foster JR. Steroids for early acute respiratory distress syndrome: critical appraisal of Meduri GU, Golden E, Freire AX, et al: Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest* 2007; 131:954-963. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11(3):404-7.

116. Yoshida T, Uchiyama A, Matsuura N, Mashimo T, Fujino Y. Spontaneous breathing during lung-protective ventilation in an experimental acute lung injury model: high transpulmonary pressure associated with strong spontaneous breathing effort may worsen lung injury. *Crit Care Med*. 2012;40(5):1578-85.
117. Yoshida T, Torsani V, Gomes S, De Santis RR, Beraldo MA, Costa EL, et al. Spontaneous effort causes occult pendelluft during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(12):1420-7.
118. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1107-16.
119. Forel JM, Roch A, Marin V, Michelet P, Demory D, Blache JL, et al. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2006;34(11):2749-57.
120. Valentine SL, Nadkarni VM, Curley MA, Group PALICC. Nonpulmonary treatments for pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(5 Suppl 1):S73-85.
121. Mugford M, Elbourne D, Field D. Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(3):CD001340.
122. Combes A, Pesenti A, Ranieri VM. Fifty Years of Research in ARDS. Is Extracorporeal Circulation the Future of Acute Respiratory Distress Syndrome Management? *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1161-70.

123. Peek GJ, Elbourne D, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, et al. Randomised controlled trial and parallel economic evaluation of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR). *Health Technol Assess.* 2010;14(35):1-46.
124. Green TP, Timmons OD, Fackler JC, Moler FW, Thompson AE, Sweeney MF. The impact of extracorporeal membrane oxygenation on survival in pediatric patients with acute respiratory failure. *Pediatric Critical Care Study Group. Crit Care Med.* 1996;24(2):323-9.
125. Spear RM, Fackler JC. Extracorporeal membrane oxygenation and pediatric acute respiratory distress syndrome: we can afford it, but we don't need it. *Crit Care Med.* 1998;26(9):1486-7.
126. Dalton HJ, Macrae DJ, Group PALICC. Extracorporeal support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med.* 2015;16(5 Suppl 1):S111-7.
127. Sibbald WJ, Short AK, Warshawski FJ, Cunningham DG, Cheung H. Thermal dye measurements of extravascular lung water in critically ill patients. Intravascular Starling forces and extravascular lung water in the adult respiratory distress syndrome. *Chest.* 1985;87(5):585-92.
128. Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA.* 1991;266(9):1242-5.
129. de Oliveira CF, de Oliveira DS, Gottschald AF, Moura JD, Costa GA, Ventura AC, et al. ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med.* 2008;34(6):1065-75.

-
130. Kuzkov VV, Kirov MY, Sovershaev MA, Kuklin VN, Suborov EV, Waerhaug K, et al. Extravascular lung water determined with single transpulmonary thermodilution correlates with the severity of sepsis-induced acute lung injury. *Crit Care Med*. 2006;34(6):1647-53.
131. Lubrano R, Cecchetti C, Elli M, Tomasello C, Guido G, Di Nardo M, et al. Prognostic value of extravascular lung water index in critically ill children with acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2011;37(1):124-31.
132. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2564-75.
133. Willson DF, Thomas NJ, Tamburro R, Truemper E, Truwit J, Conaway M, et al. The relationship of fluid administration to outcome in the pediatric calfactant in acute respiratory distress syndrome trial. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(7):666-72.
134. Valentine SL, Sapru A, Higginson RA, Spinella PC, Flori HR, Graham DA, et al. Fluid balance in critically ill children with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2012;40(10):2883-9.
135. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med*. 1988;16(11):1110-6.
136. Slater A, Shann F, Pearson G, Group PloMPS. PIM2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive Care Med*. 2003;29(2):278-85.
137. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, Sepsis ICCoP. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(1):2-8.

138. Organization WH. Management of severe malnutrition: a manual for physicians and other senior health workers. Geneva, WHO.1999.
139. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 11. 2002(246):1-190.
140. (CDC) CfDC. Public health focus: surveillance, prevention, and control of nosocomial infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1992;41(42):783-7.
141. Flori H, Dahmer MK, Sapru A, Quasney MW, Group PALICC. Comorbidities and assessment of severity of pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(5 Suppl 1):S41-50.
142. Tripathi S, Kaur H, Kashyap R, Dong Y, Gajic O, Murthy S. A survey on the resources and practices in pediatric critical care of resource-rich and resource-limited countries. *J Intensive Care*. 2015;3:40.
143. Manzano F, Yuste E, Colmenero M, Aranda A, García-Horcajadas A, Rivera R, et al. Incidence of acute respiratory distress syndrome and its relation to age. *J Crit Care*. 2005;20(3):274-80.
144. Grippa RB, Silva PS, Barbosa E, Bresolin NL, Mehta NM, Moreno YM. Nutritional status as a predictor of duration of mechanical ventilation in critically ill children. *Nutrition*. 2017;33:91-5.
145. de Souza Menezes F, Leite HP, Koch Nogueira PC. Malnutrition as an independent predictor of clinical outcome in critically ill children. *Nutrition*. 2012;28(3):267-70.

-
146. Leite HP, de Lima LF, de Oliveira Iglesias SB, Pacheco JC, de Carvalho WB. Malnutrition may worsen the prognosis of critically ill children with hyperglycemia and hypoglycemia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37(3):335-41.
147. Delgado AF, Okay TS, Leone C, Nichols B, Del Negro GM, Vaz FA. Hospital malnutrition and inflammatory response in critically ill children and adolescents admitted to a tertiary intensive care unit. *Clinics (Sao Paulo).* 2008;63(3):357-62.
148. Chen MY, Yang YJ. Being Underweight Is an Independent Risk Factor for Poor Outcomes Among Acutely Critically Ill Children. *Nutr Clin Pract.* 2017;884533617712225.
149. Gong MN, Bajwa EK, Thompson BT, Christiani DC. Body mass index is associated with the development of acute respiratory distress syndrome. *Thorax.* 2010;65(1):44-50.
150. Garcia LP, Santana LR. [Evolution of socioeconomic inequalities in infant and child mortality in Brazil, 1993-20]. *Cien Saude Colet.* 2011;16(9):3717-28.
151. Barry MS, Auger N, Burrows S. Portrait of socio-economic inequality in childhood morbidity and mortality over time, Québec, 1990-2005. *J Paediatr Child Health.* 2012;48(6):496-505.
152. Sonogo M, Pellegrin MC, Becker G, Lazzerini M. Risk factors for mortality from acute lower respiratory infections (ALRI) in children under five years of age in low and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2015;10(1):e0116380.

-
153. Wardlaw TM, Johansson EW, Hodge M, Organization WH, UNICEF. Pneumonia: the forgotten killer of children. Geneva: World Health Organization; 2006. 40 p.
154. Gardinassi LG, Marques Simas PV, Salomão JB, Durigon EL, Zanetta Trevisan DM, Cordeiro JA, et al. Seasonality of viral respiratory infections in southeast of Brazil: the influence of temperature and air humidity. *Braz J Microbiol.* 2012;43(1):98-108.
155. Freitas AR, Donalisio MR. Respiratory syncytial virus seasonality in Brazil: implications for the immunisation policy for at-risk populations. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2016;111(5):294-301.
156. Nye S, Whitley RJ, Kong M. Viral Infection in the Development and Progression of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Front Pediatr.* 2016;4:128.
157. De Luca D, Piastra M, Chidini G, Tissieres P, Calderini E, Essouri S, 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 Med.* 2013;39(12):2083-91.
158. Schene KM, van den Berg E, Wösten-van Asperen RM, van Rijn RR, Bos AP, van Woensel JB. FiO₂ predicts outcome in infants with respiratory syncytial virus-induced acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49(11):1138-44.
159. Farias JA, Fernández A, Monteverde E, Vidal N, Arias P, Montes MJ, et al. Critically ill infants and children with influenza A (H1N1) in pediatric intensive care units in Argentina. *Intensive Care Med.* 2010;36(6):1015-22.

-
160. Kinikar AA, Kulkarni RK, Valvi CT, Mave V, Gupte N, Khadse S, et al. Predictors of mortality in hospitalized children with pandemic H1N1 influenza 2009 in Pune, India. *Indian J Pediatr.* 2012;79(4):459-66.
161. Kawachi S, Luong ST, Shigematsu M, Furuya H, Phung TT, Phan PH, et al. Risk parameters of fulminant acute respiratory distress syndrome and avian influenza (H5N1) infection in Vietnamese children. *J Infect Dis.* 2009;200(4):510-5.
162. Rao S, Messacar K, Torok MR, Rick AM, Holzberg J, Montano A, et al. Enterovirus D68 in Critically Ill Children: A Comparison With Pandemic H1N1 Influenza. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17(11):1023-31.
163. Hung KH, Lin LH. Adenovirus pneumonia complicated with acute respiratory distress syndrome: a case report. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(20):e776.
164. Sun B, He H, Wang Z, Qu J, Li X, Ban C, et al. Emergent severe acute respiratory distress syndrome caused by adenovirus type 55 in immunocompetent adults in 2013: a prospective observational study. *Crit Care.* 2014;18(4):456.
165. Hasvold J, Sjoding M, Pohl K, Cooke C, Hyzy RC. The role of human metapneumovirus in the critically ill adult patient. *J Crit Care.* 2016;31(1):233-7.
166. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(8):523-34.
167. Khemani RG, Markovitz BP, Curley MA. Characteristics of children intubated and mechanically ventilated in 16 PICUs. *Chest.* 2009;136(3):765-71.

168. Silva D, Shibata A, Farias J, Troster E. How is mechanical ventilation employed in a pediatric intensive care unit in Brazil? *Clinics*. 2009;64(12):1161-6.
169. Herasevich V, Yilmaz M, Khan H, Hubmayr RD, Gajic O. Validation of an electronic surveillance system for acute lung injury. *Intensive Care Med*. 2009;35(6):1018-23.
170. Rettig JS, Smallwood CD, Walsh BK, Rimensberger PC, Bachman TE, Bollen CW, et al. High-Frequency Oscillatory Ventilation in Pediatric Acute Lung Injury: A Multicenter International Experience. *Crit Care Med*. 2015;43(12):2660-7.
171. Hernu R, Wallet F, Thiollière F, Martin O, Richard JC, Schmitt Z, et al. An attempt to validate the modification of the American-European consensus definition of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition in a university hospital. *Intensive Care Med*. 2013;39(12):2161-70.
172. Caser EB, Zandonade E, Pereira E, Gama AM, Barbas CS. Impact of distinct definitions of acute lung injury on its incidence and outcomes in Brazilian ICUs: prospective evaluation of 7,133 patients*. *Crit Care Med*. 2014;42(3):574-82.
173. Choi WI, Shehu E, Lim SY, Koh SO, Jeon K, Na S, et al. Markers of poor outcome in patients with acute hypoxemic respiratory failure. *J Crit Care*. 2014;29(5):797-802.
174. Kushimoto S, Endo T, Yamanouchi S, Sakamoto T, Ishikura H, Kitazawa Y, et al. Relationship between extravascular lung water and severity categories of acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition. *Crit Care*. 2013;17(4):R132.

-
175. Parvathaneni K, Belani S, Leung D, Newth CJ, Khemani RG. Evaluating the Performance of the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(1):17-25.
176. Yehya N, Servaes S, Thomas NJ. Characterizing degree of lung injury in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2015;43(5):937-46.
177. Khemani RG, Rubin S, Belani S, Leung D, Erickson S, Smith LS, et al. Pulse oximetry vs. PaO₂ metrics in mechanically ventilated children: Berlin definition of ARDS and mortality risk. *Intensive Care Med*. 2015;41(1):94-102.
178. Ben-Abraham R, Weinbroum AA, Augerten A, Toren A, Harel R, Vardi A, et al. Acute respiratory distress syndrome in children with malignancy--can we predict outcome? *J Crit Care*. 2001;16(2):54-8.
179. Nichols DG, Walker LK, Wingard JR, Bender KS, Bezman M, Zahurak ML, et al. Predictors of acute respiratory failure after bone marrow transplantation in children. *Crit Care Med*. 1994;22(9):1485-91.
180. Rowan CM, Smith LS, Loomis A, McArthur J, Gertz SJ, Fitzgerald JC, et al. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome in Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplants: A Multicenter Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(4):304-9.
181. Khemani RG, Thomas NJ, Venkatachalam V, Scimeme JP, Berutti T, Schneider JB, et al. Comparison of SpO₂ to PaO₂ based markers of lung disease severity for children with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2012;40(4):1309-16.

182. Paret G, Ziv T, Barzilai A, Ben-Abraham R, Vardi A, Manisterski Y, et al. Ventilation index and outcome in children with acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 1998;26(2):125-8.
183. Ghuman AK, Newth CJ, Khemani RG. The association between the end tidal alveolar dead space fraction and mortality in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(1):11-5.
184. Yehya N, Bhalla AK, Thomas NJ, Khemani RG. Alveolar Dead Space Fraction Discriminates Mortality in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(2):101-9.
185. Villar J, Pérez-Méndez L, Blanco J, Añón JM, Blanch L, Belda J, et al. A universal definition of ARDS: the PaO₂/FiO₂ ratio under a standard ventilatory setting--a prospective, multicenter validation study. *Intensive Care Med*. 2013;39(4):583-92.
186. Bos LD, Cremer OL, Ong DS, Caser EB, Barbas CS, Villar J, et al. External validation confirms the legitimacy of a new clinical classification of ARDS for predicting outcome. *Intensive Care Med*. 2015;41(11):2004-5.
187. Villar J, Fernández RL, Ambrós A, Parra L, Blanco J, Domínguez-Berrot AM, et al. A clinical classification of the acute respiratory distress syndrome for predicting outcome and guiding medical therapy*. *Crit Care Med*. 2015;43(2):346-53.
188. Villar J, Blanco J, del Campo R, Andaluz-Ojeda D, Díaz-Domínguez FJ, Muriel A, et al. Assessment of PaO₂/FiO₂ for stratification of patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open*. 2015;5(3):e006812.

189. Yehya N, Thomas NJ. Disassociating Lung Mechanics and Oxygenation in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med*. 2017;45(7):1232-9.
190. de Jager P, Burgerhof JG, van Heerde M, Albers MJ, Markhorst DG, Kneyber MC. Tidal volume and mortality in mechanically ventilated children: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. *Crit Care Med*. 2014;42(12):2461-72.
191. Samransamruajkit R, Rassameehirun C, Pongsanon K, Huntrakul S, Deerojanawong J, Sritippayawan S, et al. A comparison of clinical efficacy between high frequency oscillatory ventilation and conventional ventilation with lung volume recruitment in pediatric acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *Indian J Crit Care Med*. 2016;20(2):72-7.
192. Santschi M, Randolph AG, Rimensberger PC, Juvet P, Investigators PALIMV, Network PALIASI, et al. Mechanical ventilation strategies in children with acute lung injury: a survey on stated practice pattern*. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(7):e332-7.
193. Ward SL, Quinn CM, Valentine SL, Sapru A, Curley MA, Willson DF, et al. Poor Adherence to Lung-Protective Mechanical Ventilation in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(10):917-23.
194. De Luca D, van Kaam AH, Tingay DG, Courtney SE, Danhaive O, Carnielli VP, et al. The Montreux definition of neonatal ARDS: biological and clinical background behind the description of a new entity. *Lancet Respir Med*. 2017;5(8):657-66.
195. Surgeons ACo. Advanced Trauma Life Support for Doctors (Student Course Manual). Surgeons ACo, editor: American College of Surgeons; 2008.

196. Cohn SM. Pulmonary contusion: review of the clinical entity. *J Trauma*. 1997;42(5):973-9.
197. Szpilman D, Bierens JJ, Handley AJ, Orlowski JP. Drowning. *N Engl J Med*. 2012;366(22):2102-10.
198. Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. *Ann Chir*. 1993;47(6):537-41.
199. Kleinman S, Caulfield T, Chan P, Davenport R, McFarland J, McPhedran S, et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion*. 2004;44(12):1774-89.
200. Bux J. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a serious adverse event of blood transfusion. *Vox Sang*. 2005;89(1):1-10.
201. Saúde Md. Portaria N 1.274, 21 de novembro de 2000.
202. Association AH. Pediatric Advanced Life Support: Provider Manual. 2012.
203. Saúde Md. Portaria N 2.616, 12 de maio de 1998.
204. Amato MB, Carvalho CR, Isola A, Vieira S, Rotman V, Moock M, et al. [Mechanical ventilation in Acute Lung Injury (ALI)/Acute Respiratory Discomfort Syndrome (ARDS)]. *J Bras Pneumol*. 2007;33 Suppl 2S:S119-27.
205. Barbosa A, Johnston C, Carvalho W. Insuficiência ventilatória aguda: ventilação pulmonar mecânica não convencional. São Paulo: Editora Atheneu; 2009.