

Flávia Feijó Panico Rossi

**Fatores de risco para mortalidade e desfechos em
síndrome do desconforto respiratório agudo
pediátrico e lesão pulmonar aguda pediátrica**

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. Eduardo Juan Troster

**SÃO PAULO
2016**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Rossi, Flávia Feijó Panico

Fatores de risco para mortalidade e desfechos em síndrome do desconforto respiratório agudo pediátrico e lesão pulmonar aguda pediátrica / Flávia Feijó Panico Rossi. -- São Paulo, 2016.

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

Orientador: Eduardo Juan Troster.

Descritores: 1.Síndrome do desconforto respiratório do adulto 2.Criança
3.Respiração artificial 4.Fatores de risco 5.Mortalidade 6.Análise multivariada
7.Análise de sobrevida

USP/FM/DBD-166/16

“...for I have too great a respect for the native lungs as a respiratory and a metabolic organ that should not be abused. Abused for a short time, perhaps, but not long-term. Unfortunately, long-term may be only a few hours, and in special cases, only as short as 10 minutes”.

Theodor Kolobow

DEDICATÓRIA

Aos “homens da minha vida”:

Felipe, amigo e companheiro desde que nos conhecemos e de quem gosto mais hoje do que quando me casei (e olha que não era pouco, hein, Fi?). Há 20 anos está ao meu lado, mantendo meus pés rentes ao chão, não me deixando “voar” demais, e com quem divido a alegria de ter gerado meus outros três “pequenos grandes homens”.

Pê, Digo e Dado, que são, de longe, a experiência mais transformadora que já vivi. Meninos incríveis e especiais, cada um à sua maneira, e que a cada dia me enchem de alegria e orgulho.

Aos meus pais, Milton e Gilda, exemplo de dedicação aos filhos e de pessoas aglutinadoras, que conseguiram conduzir, formar e manter juntos seus oito filhos, que agora sozinhos, se unem para amenizar sua ausência.

Aos meus queridos irmãos: Tonho, Lelo, Célia, Sylvia, Cláudia, Tavinho e Cristina, meus cunhados e cunhadas e meus 12 sobrinhos Panico, minha família de sempre, com quem estou sempre “em casa”.

Aos meus queridos sogros, Beto e Tuia, que sempre me acolheram como filha, e aos queridos Nando, Van e seus filhos, sobrinho e afilhada queridos, João e Stella, minha família de Sampa.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Eduardo Juan Troster, amigo querido e meu incansável orientador, que me acompanha desde o início da residência médica, exercendo uma tutoria “*for life*” desde que nos conhecemos, discutindo de ventilação mecânica e distúrbios de sódio a criação dos filhos, distribuição de renda e justiça social. E por ser para mim modelo de ética, justiça, humildade e seriedade profissional.

À Lucília Santana Faria, a quem devo o interesse pela ventilação mecânica, pela disponibilidade constante em ensinar, pela amizade e pelo exemplo de médica com foco incondicional na melhora e bem estar de seus pacientes.

Ao Everardo Delforge Saad, grande amigo desde o primeiro ano da faculdade, pela sua ajuda na análise estatística e no artigo para publicação. E pelas inúmeras manhãs e tardes na Dendrix, com cafézinho, maçã e discussões filosóficas sobre a vida e o mundo acadêmico.

Ao Prof. Dr. Marcelo Britto Passos Amato, pela humildade e simpatia em receber a mim e ao Troster, contribuindo em várias fases deste estudo, desde a construção do banco de dados até as sugestões de análises estatísticas.

À Mariza Kuy, bibliotecária do Instituto da Criança, pelo carinho e atenção com que sempre me recebeu e por todas as referências bibliográficas incluídas nesta tese.

À Sylvia Panico, minha irmã, pela ajuda e suporte relacionados à “tecnologia da informação”.

À Fli (Flávia Andrea Krepel Foronda) e ao Vic (Luiz Vicente Ribeiro da Silva Filho), pela insistência e sugestões de resposta aos revisores do artigo.

À minha banca de qualificação: Dr. Celso Moura Rebello, Dr. Renato Lopes de Souza e Prof. Dr. Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho, pelas sugestões e acréscimos propostos.

Às crianças, adolescentes e familiares dos mesmos a quem prestei assistência ao longo da minha vida profissional, o meu agradecimento pelo aprendizado constante e minha admiração e respeito por encararem com coragem o sofrimento associado às suas enfermidades e as dificuldades enfrentadas diariamente, na vida pessoal e no acesso à assistência médica.

A todos os assistentes do Hospital Universitário e do Instituto da Criança, que contribuíram para minha formação profissional, e que com sua amizade e altruísmo no compartilhamento de experiências e conhecimento, conseguiram transformar a minha residência de terapia intensiva pediátrica em uma experiência de vida única e muito feliz.

A todos os assistentes da UTI do Instituto da Criança, pela amizade e parceria com que, no período de 1995 a 2013, dividiram madrugadas, dias de muito trabalho, stress e boa conversa enquanto prestávamos assistência aos pacientes internados.

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. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas
Lista de quadros
Lista de tabelas
Lista de gráficos
Resumo
Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Definição	3
1.2	Fisiopatologia	9
1.3	Ventilação Mecânica (VM) e Lesão Pulmonar Induzida pela Ventilação Mecânica	10
1.4	Ventilação Mecânica na SDRA e Ventilação Protetora	14
1.5	Recrutamento Alveolar	15
1.6	Incidência e Mortalidade da SDRA na População Pediátrica	16
1.7	Fatores de Risco para Mortalidade.....	17
1.8	Ventilação mecânica na SDRA na população pediátrica.....	19
1.9	Hipóteses	20
1.10	Justificativa	21
2	OBJETIVOS	22
2.1	Principal.....	23
2.2	Secundários	23
3	MÉTODOS	24
3.1	Casuística.....	25
3.1.1	CrITÉRIOS de Inclusão e Exclusão	28
3.2	Métodos.....	29
3.2.1	Cuidado dos Pacientes	29
3.2.2	DoenÇas de Base	30
3.2.3	Variáveis Estudadas.....	30
3.2.4	Metodologia Estatística	31
4	RESULTADOS.....	34
4.1	Características dos Pacientes Estudados	36
4.2	Ventiladores Utilizados, Modos de Ventilação Mecânica, Parâmetros Ventilatórios e Gasométricos	40
4.3	Desfechos	43
4.3.1	Mortalidade e fatores de risco para o óbito	43
5	DISCUSSÃO	54

6	CONCLUSÕES	65
7	ANEXOS	67
8	REFERÊNCIAS.....	73
	APÊNDICES	88

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ΔP	- Pressão de distensão
AECC	- Conferência de Consenso Americano-Europeu
ARDSnet	- ARDS Network
CPAP	- Pressão positiva contínua nas vias aéreas
DOA	- Disfunção orgânica na admissão
DOE	- Disfunção orgânica na evolução
DP	- Desvio padrão
ECMO	- Oxigenação de membrana extracorpórea
HR	- <i>Hazard ratio</i>
IC	- Intervalo de confiança
ICrHCFMUSP	- Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IIQ	- Intervalo interquartil
IL 1	- Interleucina 1
IL 8	- Interleucina 8
IRA	- Insuficiência respiratória aguda
LPA	- Lesão pulmonar aguda
MAP	- Pressão média de vias aéreas
PaO_2/FiO_2	- Relação pressão arterial de oxigênio sobre fração inspirada de oxigênio
PEEP	- Pressão expiratória final positiva
P _{insp}	- Pressão inspiratória máxima
PRISM	- <i>Pediatric Risk of Mortality</i>
PRVC	- Volume controlado com pressão regulada
PS	- Pressão de suporte
SDRA	- Síndrome do desconforto respiratório agudo
SIMV	- Ventilação mandatória intermitente sincronizada

TNF	- Fator de necrose tumoral
UNIFESP	- Universidade Federal de São Paulo
UTI	- Unidade de terapia intensiva
UTI-P	- Unidade de terapia intensiva pediátrica
VAFO	- Ventilação de alta frequência oscilatória
VALI	- <i>Ventilator associated lung injury</i>
VILI	- <i>Ventilator induced lung injury</i>
VM	- Ventilação mecânica
VMC	- Ventilação mecânica convencional
VNI	- Ventilação não invasiva
Vt	- Volume corrente
ρ	- Coeficiente de Spearman

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Critérios diagnósticos de LPA/SDRA - AECC.....	5
Quadro 2 - Causas de síndrome do desconforto respiratório agudo	6
Quadro 3 - Definição de Berlim.....	7
Quadro 4 - Definição de síndrome do desconforto respiratório agudo pediátrica - 2015	8
Quadro 5 - Estudos de incidência e mortalidade de SDRA em crianças e adolescentes	18
Quadro 6 - Critérios para o diagnóstico de disfunção orgânica	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas e antropométricas dos pacientes ao início	36
Tabela 2 - Características clínicas dos pacientes ao início.....	38
Tabela 3 - Parâmetros respiratórios dos pacientes ao início	39
Tabela 4 - Fatos evolutivos	40
Tabela 5 - Parâmetros ventilatórios e gasométricos	41
Tabela 6 - Tratamentos específicos durante a ventilação mecânica	42
Tabela 7 - Associação entre variáveis preditivas potenciais e mortalidade, incluindo o gradiente de pressão no dia 1 no modelo	47
Tabela 8 - Associação entre variáveis preditivas e mortalidade, usando a média do gradiente de pressão nos primeiros sete dias de VM.....	47
Tabela 9 - Associação entre variáveis preditivas e mortalidade, incluindo o P _{insp} no dia 1 e o gradiente de pressão no dia 1	48

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Histograma das distribuições dos parâmetros respiratórios - PEEP	41
Gráfico 2 - Relação entre o P _{insp} dia 1 e o gradiente de pressão dia 1	45
Gráfico 3 - Relação entre volume corrente do primeiro dia e gradiente de pressão no primeiro dia	45
Gráfico 4 - Correlação entre média do gradiente de pressão de 7 dias e gradiente de pressão do primeiro dia	46
Gráfico 5 - Mortalidade conforme número de DOAs em quatro categorias	49
Gráfico 6 - Mortalidade conforme número de DOAs em duas categorias	50
Gráfico 7 - Média do V _t em 7 dias em mL/kg de peso (dados de 55 pacientes)	50
Gráfico 8 - Média do gradiente de pressão de 7 dias	51
Gráfico 9 - Gradiente de pressão no primeiro dia.....	51
Gráfico 10 - Associação entre média do gradiente de pressão de 7 dias e óbito	53
Gráfico 11 - Média do gradiente de pressão de 7 dias categorizado como \leq versus >16 cmH ₂ O	53

RESUMO

Rossi FFP. *Fatores de risco para mortalidade e desfechos em Síndrome do desconforto respiratório agudo pediátrico e lesão pulmonar aguda pediátrica* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

Introdução: Crianças admitidas em unidades de terapia intensiva pediátricas (UTIP) frequentemente apresentam ou desenvolvem insuficiência respiratória aguda com necessidade de ventilação mecânica. Analisamos prospectivamente crianças admitidas em três UTIPs, com o objetivo de identificar fatores de risco para mortalidade. **Métodos:** Neste estudo observacional de pacientes com idades entre 1 mês e 15 anos, admitidos entre Agosto de 2008 e Julho de 2010, as crianças elegíveis eram as que apresentavam lesão pulmonar aguda ou síndrome do desconforto respiratório agudo que se desenvolvia após 12 horas de ventilação invasiva ou não invasiva. Usamos modelos de regressão logística para explorar a relação entre o óbito e variáveis independentes. **Resultados:** Dos 3046 pacientes admitidos nas três UTIPs, 1658 foram submetidos à ventilação mecânica e 84 preencheram os critérios de lesão pulmonar aguda/ síndrome do desconforto respiratório agudo e foram analisados. Aproximadamente 60% dos pacientes eram do sexo masculino, e a mediana de idade foi de 31 meses. O modo de ventilação inicial em 86% dos casos foi pressão controlada/assistido-controlada e a mediana de duração da ventilação mecânica e de tempo de internação na UTIP foram de 12 e 15 dias, respectivamente. Nenhum dos oito pacientes que desenvolveu lesão pulmonar aguda morreu, enquanto 33 dos 76 pacientes restantes com síndrome do desconforto respiratório agudo morreram, determinando uma mortalidade geral de 39,3% (IC95%, 28,8-50,6%). Em diferentes modelos de regressão logística multivariados, o número de disfunções orgânicas, a pressão de pico inspiratória, o gradiente de pressão no primeiro dia e a

média do gradiente de pressão nos primeiros 7 dias de ventilação mecânica foram significativamente associados a mortalidade. **Conclusões:** A mortalidade em lesão pulmonar aguda/ síndrome do desconforto respiratório agudo pediátrica é alta. Fatores de risco para óbito associados à ventilação mecânica são alvos potenciais para intervenção.

Descritores: Síndrome do desconforto respiratório do adulto. Criança. Respiração artificial. Fatores de risco. Mortalidade. Análise multivariada. Análise de sobrevida.

ABSTRACT

Rossi FFP. *Risk factors for mortality and outcomes in pediatric acute lung injury/acute respiratory distress syndrome* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2016.

Purpose: Children admitted to PICUs often present with or develop respiratory failure that requires mechanical ventilation. We prospectively identified children admitted to three general PICUs, with the goal of identifying risk factors for mortality. **Methods:** In this observational study of patients aged between 1 month and 15 years treated between August 2008 and July 2010, eligible children were those with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome that developed at least 12 hours after invasive or noninvasive mechanical ventilation. We used logistic regression models to explore the relationship between death and independent variables. **Results:** Of 3,046 patients admitted to the three PICUs, 1,658 patients underwent mechanical ventilation, and 84 fulfilled the acute lung injury/acute respiratory distress syndrome inclusion criteria and were analyzed. Nearly 60% were boys, and the median age was 31 months. Pressure control/assist control was the initial mode of mechanical ventilation in 86% of cases, and the median durations of mechanical ventilation and PICU stay were 12 and 15 days, respectively. None of the eight patients with acute lung injury died, whereas 33 of 76 of the remaining patients with acute respiratory distress syndrome died, for an overall mortality rate of 39.3% (95% CI, 28.8–50.6%). In different multivariate logistic regression model, the number of organ dysfunctions at admission, peak inspiratory pressure, airway pressure gradient on day 1, and the mean airway pressure gradient over the first 7 days of mechanical ventilation were significantly associated with mortality. **Conclusion:** Mortality is high in pediatric acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. Mechanical

ventilation–associated risk factors for death among such patients are potential targets for intervention.

Descriptors: Respiratory distress syndrome, adult. Child. Respiratory, artificial. Risk factors. Mortality. Multivariate analysis. Survival analysis.

1 INTRODUÇÃO

A insuficiência respiratória aguda (IRA) é uma síndrome clínica caracterizada pela incapacidade do sistema respiratório em manter as trocas gasosas para atender a demanda metabólica do organismo. A população pediátrica é particularmente suscetível a desenvolver insuficiência respiratória, com incidência tanto maior quanto menor a faixa etária¹. A maior incidência de IRA na população pediátrica tem explicações anatômicas e relacionadas ao desenvolvimento pulmonar e das vias aéreas. Na criança a porção mais estreita da laringe está na porção subglótica, o que confere à laringe uma forma de funil, que favorece a obstrução. O menor calibre da via aérea leva a um aumento da resistência da mesma, onde uma diminuição da luz da via aérea leva a um aumento exponencial da resistência. Além disso, a caixa torácica é muito complacente, o que favorece o colapso quando do recolhimento elástico do pulmão. As costelas são horizontalizadas, o que é uma desvantagem mecânica para a expansão pulmonar e o predomínio de fibras de contração rápida e pouco resistentes à fadiga no diafragma, faz com que as crianças, em especial os lactentes jovens, sejam particularmente propensas a desenvolver IRA. O volume de fechamento é o volume a partir do qual começa a haver o fechamento das vias aéreas durante uma expiração máxima. Os lactentes têm proporcionalmente um maior volume de fechamento quando comparados aos adultos, o que os torna particularmente suscetíveis à doenças de vias aéreas de menor calibre, como a bronquiolite².

A IRA é a causa mais frequente de internação em unidades de terapia intensiva pediátrica, e quando não reconhecida precocemente e tratada pode levar à parada cardiorrespiratória, o que contribui para o aumento da morbimortalidade desta população. Na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Instituto da Criança Prof. Pedro de Alcântara do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICrHCFMUSP), cerca de 80% das admissões são decorrentes de insuficiência respiratória, e 50% dos pacientes admitidos têm necessidade de suporte ventilatório invasivo, com a utilização da ventilação mecânica.

A ventilação pulmonar mecânica é uma prática comum em UTIs pediátricas e sua taxa de utilização varia entre 20% a 50% do total de pacientes admitidos nestas unidades³⁻⁵. Dentro do espectro da IRA, os pacientes de apresentação mais grave, com maior dificuldade no manejo ventilatório são os que desenvolvem a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA).

1.1 Definição

A síndrome do desconforto respiratório agudo foi descrita em 1967 por Ashbaugh *et al.*⁶, que relataram uma série de pacientes com insuficiência respiratória aguda grave e presença de infiltrados bilaterais na radiografia simples de tórax. Este autor reconhecia que a SDRA era composta por um conjunto de alterações fisiopatológicas que eram decorrentes de uma série de agravos, não necessariamente relacionados, como aspiração de conteúdo gástrico, afogamento, trauma, etc. Quatro anos mais tarde, os

mesmos autores, em outra publicação definiram a síndrome do desconforto respiratório do adulto, estabelecendo o que talvez fosse uma versão da síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido na população adulta, que já havia sido descrita previamente⁷. Nos anos 70, a SDRA passou a ser mais reconhecida, porém havia dificuldade de excluir os quadros decorrentes de sobrecarga hídrica.

Em 1988, Murray *et al.*⁸ definiram a síndrome como uma lesão pulmonar de moderada à grave, decorrente de lesão pulmonar direta ou indireta, associada à disfunção de outros órgãos e criaram um sistema de pontos, ao qual denominaram “Escore de lesão pulmonar aguda”. Eram atribuídos pontos conforme o aspecto radiológico, a complacência pulmonar, a relação PaO_2/FiO_2 e os valores da pressão expiratória final positiva (PEEP) utilizados, embora ainda não fosse possível estabelecer a diferença entre SDRA e edema pulmonar de origem cardiogênica.

Em 1992, houve uma Conferência de Consenso Americano-Europeu (AECC) que tentou estabelecer uma definição mais padronizada, que facilitasse a realização de estudos epidemiológicos e clínicos na SDRA.

Surgiu então a recomendação da adoção de uma nova terminologia, a de Lesão Pulmonar Aguda (LPA), definida por inflamação e aumento de permeabilidade associada à uma série de alterações clínicas, radiológicas e fisiológicas, que não podiam ser justificadas pelo aumento da pressão atrial esquerda ou de capilar pulmonar, podendo, no entanto, coexistir com tais situações. A LPA foi também descrita como associada mais frequentemente à sepse, aspiração, pneumonia ou politrauma e menos frequentemente à politransusão, uso de circulação extracorpórea, pancreatite e outros.

A síndrome do desconforto respiratório agudo, e não adulto, foi definida como uma subclasse de LPA, caracterizada por uma dificuldade de oxigenação mais grave.

A lesão pulmonar aguda e síndrome do desconforto respiratório agudo têm como característica o início agudo, a associação com fatores de risco estabelecidos e a hipoxemia refratária à administração de oxigênio, associada à presença de infiltrados bilaterais na radiografia simples de tórax. A definição da Conferência de Consenso Americano-Europeu está descrita no Quadro 1 e as causas de SDRA, pulmonares e extrapulmonares estão dispostas no Quadro 2^o.

Quadro 1 - Critérios diagnósticos de LPA/SDRA - AECC

Critérios	LPA	SDRA
Instalação	Aguda	Aguda
PaO ₂ /FiO ₂	≤ 300 mmHg	≤ 200 mmHg
Raio X de tórax	Infiltrado bilateral	Infiltrado bilateral
Pressão capilar Pulmonar	≤ 18 mmHg ou ausência de evidência de sobrecarga atrial esquerda	≤ 18 mmHg ou ausência de evidência de sobrecarga atrial esquerda

Quadro 2 - Causas de síndrome do desconforto respiratório agudo

Causas Extrapulmonares	Causas Pulmonares
1. Sepses	1. Pneumonias (bacterianas, fúngicas, virais ou atípicas)
2. Trauma não torácico grave com choque hipovolêmico e fraturas de osso longos	2. Aspiração de conteúdo gástrico
3. Circulação extra corpórea	3. Trauma torácico (contusão pulmonar)
4. Transfusão de sangue	4. Afogamento
5. CIVD	5. Lesão pulmonar por inalação
6. Queimaduras	

Com a melhor definição da síndrome e com a adoção de uma avaliação mais criteriosa para o diagnóstico de LPA/SDRA, estudos de incidência passaram a ser realizados após a publicação dos resultados da AECC. Todavia, após anos de uso desta definição, críticas foram surgindo, principalmente no que se referia à falta de definição da janela de tempo para descrição do que seria agudo, a ampla variação da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de acordo com diferentes níveis de PEEP utilizados, a pouca confiabilidade do critério radiológico e a dificuldade de se distinguir edema hidrostático, uma vez que o edema de origem cardiogênica pode coexistir com a SDRA. Em 2011, em um novo encontro de especialistas, foi proposta a definição de Berlim, que endereçou estas questões e validou uma nova definição, onde foi retirada a definição de LPA, foi definido o intervalo de tempo necessário para definir o evento como agudo, foi retirada a necessidade da medida da pressão de capilar pulmonar, visto que seu uso vem diminuindo nos últimos anos, e a SDRA foi dividida em três categorias de acordo com a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ e o

nível de PEEP ou Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas (CPAP) utilizado em leve, moderada e grave¹⁰. Esta definição foi validada para a população pediátrica, embora até o momento poucas publicações tenham utilizado esta definição¹¹. A definição de Berlim está descrita no Quadro 3.

Quadro 3 - Definição de Berlim

Parâmetros	Definição
Tempo	Uma semana após insulto ou quadro novo com piora respiratória
Imagem	Opacificações bilaterais
Origem do edema	Insuficiência respiratória não explicada por sobrecarga hídrica ou insuficiência cardíaca
Leve	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$ a ≤ 300 mm Hg com PEEP ou CPAP ≥ 5 cm H ₂ O
Moderada	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 100$ a ≤ 200 mm Hg com PEEP ou CPAP ≥ 5 cm H ₂ O
Grave	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mm Hg com PEEP ou CPAP ≥ 5 cm H ₂ O

Em 2015, uma nova definição para SDRA pediátrica foi proposta por um painel de especialistas, que se reuniram para discutir vários tópicos referentes à SDRA pediátrica, com a intenção de promover atenção mais otimizada e consistente aos pacientes. Novamente, houve a proposta de se abandonar a categoria lesão pulmonar aguda e classificar a SDRA de acordo com a gravidade, em leve, moderada e grave. Foi eliminada a exigência de que os infiltrados pulmonares fossem bilaterais, e foram descartados critérios de idade para a definição de SDRA. O índice de oxigenação foi incluído na definição de SDRA para pacientes em ventilação mecânica invasiva e foi mantida a necessidade do uso da razão $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ou $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$ nos pacientes em ventilação não invasiva ou CPAP. O objetivo de incluir pacientes

em ventilação não invasiva se deve ao fato de esta ser uma modalidade que vem sendo utilizada de maneira crescente em pacientes com insuficiência respiratória aguda e visando uma intervenção precoce, com consequente melhor atenção aos pacientes em estágios iniciais da SDRA¹². A definição de SDRA pediátrica está disposta no Quadro 4.

Quadro 4 - Definição de síndrome do desconforto respiratório agudo pediátrica - 2015

Parâmetros	Definição			
Idade	Excluir pacientes com doença pulmonar relacionada ao período neonatal			
Tempo	Dentro de sete dias do agravo clínico			
Origem do edema	Falência respiratória não totalmente explicada pela falência cardíaca ou sobrecarga hídrica			
Imagem pulmonar	Imagem mostrando novos infiltrados compatíveis com doença parenquimatosa pulmonar aguda			
Oxigenação	Ventilação não invasiva	Ventilação mecânica invasiva		
	SDRA pediátrica (sem estratificação de gravidade)	Leve	Moderada	Grave
	Máscara <i>fullface bilevel</i> ou CPAP ≥ 5 cmH ₂ O	$4 \leq IO < 8$	$8 \leq IO < 16$	$IO \geq 16$
	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300	$5 \leq IOS < 7,5$	$7,5 \leq IOS < 12,3$	$IOS \geq 12,3$
	SatO ₂ /FiO ₂ ≤ 264			
	Populações especiais			
Cardiopatía congênita cianogênica	Critérios clássicos acima para idade, tempo, origem do edema e imagem pulmonar com piora aguda da oxigenação não totalmente explicada pela doença cardíaca de base			
Doença pulmonar crônica	Critérios clássicos acima para idade, tempo, origem do edema com imagem pulmonar consistente com novo infiltrado e piora aguda da oxigenação da condição basal que vá de encontro aos critérios de oxigenação acima			
Disfunção ventricular esquerda	Critérios clássicos acima para idade, tempo, origem do edema com mudança na imagem radiológica compatível com novo infiltrado e piora aguda da oxigenação não explicada pela disfunção ventricular esquerda			

Definição de SDRA pediátrica. IO=índice de oxigenação, IOS=índice de saturação de oxigênio. Usar PaO₂ quando disponível. Se PaO₂ não disponível, desmamar FiO₂ para manter satO₂ $\leq 97\%$ para calcular a razão índice de saturação de oxigênio/ FiO₂. $IO = (FiO_2 \times MAP \times 100) / PaO_2$ $ISO = (FiO_2 \times MAP \times 100) / Sat O_2$ Modificado de The Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome¹²

1.2 Fisiopatologia

A síndrome do desconforto respiratório agudo é caracterizada por uma fase aguda, caracterizada pela entrada de fluido rico em proteína nos espaços alveolares, como resultado do aumento da permeabilidade da barreira alvéolo capilar. Durante esta fase aguda, denominada exsudativa, várias citocinas, como as Interleucinas 1 e 8 (IL1, IL8) e o fator de necrose tumoral (TNF) desencadeiam e perpetuam a inflamação. O aumento do *stress* oxidativo e da atividade da protease intra-alveolar levam à diminuição da produção de surfactante, com o conseqüente aparecimento de atelectasias. Além disso, elastases promovem uma alteração da arquitetura pulmonar, com lesão das células epiteliais e alvéolos capilares. O dano à barreira epitelial aumenta a tendência à inundação alveolar e compromete a depuração de fluidos. Há uma tendência pró-coagulante, com diminuição de proteínas anticoagulantes, como proteína C e S e um aumento concomitante de proteínas pró-coagulantes e de proteínas antifibrinolíticas. Estas alterações podem ser responsáveis pela trombose capilar.

Após a fase aguda, alguns pacientes podem evoluir sem complicações, com resolução rápida do quadro. Porém, uma parte destes pacientes pode progredir para uma fase descrita como fibroproliferativa, que pode ocorrer precocemente, em cinco a sete dias após o início do quadro. Esta fase é caracterizada por inflamação crônica, fibrose e neovascularização. Autópsias de pacientes adultos mortos com esta condição revelam acúmulo de colágeno e fibronectina nos pulmões¹³⁻¹⁵.

Durante a fase aguda, o edema e o infiltrado inflamatório causam grande alteração na relação ventilação perfusão, cuja manifestação clínica é

a hipoxemia. A combinação de hiperinsuflação regional e trombose de pequenos vasos leva a um aumento do espaço morto. O acúmulo de fluidos e as atelectasias difusas levam a uma diminuição da complacência. Todos estes efeitos combinados causam aumento do trabalho respiratório. Quando a demanda por oxigênio excede a capacidade ventilatória, e isto não é reconhecido e tratado, há o aparecimento da insuficiência respiratória aguda, com hipoxemia e hipercapnia¹⁴.

1.3 Ventilação Mecânica (VM) e Lesão Pulmonar Induzida pela Ventilação Mecânica

O objetivo da ventilação mecânica é diminuir o trabalho respiratório, reestabelecer a capacidade residual funcional e garantir o tempo necessário para o tratamento da condição que levou o paciente a desenvolver a IRA. A ventilação mecânica se mostrou indispensável durante a epidemia de poliomielite ocorrida em 1952, em Copenhagen. Naquela ocasião, o uso da ventilação mecânica diminuiu a mortalidade dos pacientes de 80% para 40%¹⁶. Embora o uso da ventilação mecânica garanta vários benefícios, vários pacientes morrem após o início da ventilação mecânica, a despeito da troca gasosa adequada. Esta mortalidade tem sido atribuída à inúmeros fatores, incluindo as complicações relacionadas ao uso da VM, como barotrauma, toxicidade pelo oxigênio e alterações hemodinâmicas^{17,18}. Ainda durante a epidemia de poliomielite, pesquisadores notaram que a ventilação poderia causar um dano estrutural ao pulmão¹⁹. Durante muitos anos usou-se o termo “pulmão do ventilador” para descrever alterações histopatológicas que eram encontradas em exames *pos mortem* de pacientes que haviam

sido submetidos à ventilação mecânica²⁰. Mais recentemente, houve a compreensão de que o uso da ventilação mecânica pode causar um dano maior em pulmões doentes ou até mesmo iniciar uma lesão pulmonar em pulmões saudáveis. Estas alterações são caracterizadas por infiltrados inflamatórios, aumento da permeabilidade vascular, membrana hialina e edema pulmonar. A este conjunto de consequências decorrentes do uso da ventilação mecânica, dá-se o nome de lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica, cuja nomenclatura em inglês é *Ventilator Induced Lung Injury* (VILI). Do ponto de vista morfológico, fisiológico e radiológico, a VILI é semelhante à SDRA e, portanto, só se torna distinguível desta última em modelos animais. Daí alguns autores descreverem a *Ventilator Associated Lung Injury* (VALI). A VALI é descrita como uma lesão pulmonar que se assemelha à SDRA e que se pensa resultar do uso da ventilação mecânica²¹⁻²³. Durante muitos anos acreditava-se que a pressão inspiratória era a grande causadora da VILI, com estudos demonstrando alterações pulmonares induzidas pelos níveis de pressão em modelos animais²⁴⁻²⁶. Neste sentido, o barotrauma seria o principal componente implicado na VILI. No entanto, a observação de tocadores de trompete, que atingiam pressões de vias aéreas em torno de 150 cmH₂O e não desenvolviam lesão pulmonar, falava contra o papel exclusivo da pressão excessiva nas vias aéreas²⁷. Posteriormente, estudos experimentais indicaram que o grau de insuflação pulmonar parecia ser o componente mais importante na gênese da lesão pulmonar, aparecendo a partir daí a base do conceito do volutrauma²⁸. O uso da tomografia computadorizada de tórax a partir da década de 1980 permitiu um melhor entendimento da extensão do acometimento pulmonar

na SDRA, demonstrando que o infiltrado era mais heterogêneo do que se acreditava inicialmente¹⁵.

Na síndrome do desconforto respiratório agudo, devido à heterogeneidade do acometimento pulmonar, as áreas abertas e relativamente saudáveis do pulmão estão sujeitas à hiperdistensão. Há ainda o colapso das regiões dependentes de gravidade do pulmão. Quando este pulmão é ventilado mesmo com baixos volumes correntes, o ar se deslocará preferencialmente para as áreas já abertas, levando à hiperdistensão. Este fenômeno foi descrito por Gattinoni e Pesenti²⁹ e chamado de “*baby lung*”. A depender da quantidade de tecido colapsado, mesmo baixos volumes aumentam muito o volume corrente entregue às regiões já abertas. A VILI aparece como consequência das várias forças exercidas sobre o pulmão, que induzem à hiperdistensão e fechamento cíclicos das unidades alveolares. A ventilação realizada em pulmões fechados e heterogêneos induz esta abertura e fechamento cíclicos, gerando o que se chama de atelectrauma. Em contrapartida, a hiperdistensão que resulta do uso de grandes volumes, pode levar ao volutrauma. Quando o fluxo é zero, como no final da inspiração, a principal força que mantém a insuflação pulmonar é a pressão transpulmonar, que corresponde à pressão alveolar menos a pressão pleural. Isto faz com que o volume pulmonar e a pressão transpulmonar sejam interligados. Na prática clínica, a limitação da pressão de *plateau* é usada com a intenção de minimizar a hiperdistensão, já que a medida da pressão pleural não é facilmente realizada, o que dificulta a medida de pressão transpulmonar. No entanto, há algumas particularidades em relação à pressão de *plateau*, que representa a pressão que está expandindo os pulmões mais a caixa torácica

(em um paciente que não esteja fazendo esforço respiratório). Na presença de uma caixa torácica rígida, no caso de grandes derrames pleurais ou ascites de grande volume, grande parte da pressão gerada pelo ventilador é usada para expandir a caixa torácica e não o pulmão. Nestes casos, o uso de uma alta pressão de *plateau*, pode não ser indicativa de hiperdistensão³⁰. Isto foi demonstrado por Chiumello *et al.*³¹, que ventilando pacientes adultos com diferentes volumes correntes e níveis de PEEP, demonstraram que a pressão de *plateau* e o volume corrente eram indicadores inadequados do stress pulmonar. Este conceito foi reforçado por Terragni *et al.*³², que mostraram que há hiperdistensão e colapso, mesmo em pacientes ventilados com pressão de *plateau* de 30 cmH₂O.

O biotrauma é descrito como uma lesão induzida por forças biofísicas, que alteram a fisiologia normal das células pulmonares, aumentando os níveis de mediadores inflamatórios³³. A ventilação tanto de pulmões fechados e heterogêneos quanto hiperdistendidos produz efeitos estruturais, fisiológicos, biológicos e sistêmicos. Alguns mediadores inflamatórios liberados no pulmão podem causar mais lesão pulmonar, outros podem propiciar o aparecimento de fibrose pulmonar. O aumento da permeabilidade alvéolo capilar pode favorecer a translocação de mediadores, lipopolissacárides e bactérias na circulação sistêmica, podendo potencialmente levar à disfunção de múltiplos órgãos e à morte^{25,30}.

Estes achados forneceram embasamento para intervenções que foram propostas ao longo dos últimos anos, tais como a ventilação protetora, o recrutamento alveolar e a posição prona¹⁵.

1.4 Ventilação Mecânica na SDRA e Ventilação Protetora

Na década de 1980, preconizava-se o uso de volumes correntes ao redor de 12 mL/kg quando do uso da ventilação com pressão positiva e dava-se especial importância à troca gasosa, tendo como objetivo uma gasometria arterial normal. A partir do conhecimento de que a ventilação mecânica por si poderia piorar a lesão pulmonar, mais ênfase foi dada à proteção pulmonar. Em 1998, Amato *et al.*³⁴, reportaram uma queda de mortalidade de 71% para 38% quando pacientes adultos com SDRA eram ventilados com uma estratégia ventilatória chamada protetora, com uso de volumes correntes de 6 mL/kg, uso de PEEP mais elevado, limitando a pressão de distensão (ΔP) e utilizando manobras de recrutamento, permitindo a elevação da PaCO₂ (hipercapnia permissiva). O grupo que recebeu ventilação convencional foi ventilado com volume corrente de 12 mL/kg, o menor nível de PEEP que permitisse uma oxigenação adequada e níveis normais de PaCO₂ (35 - 38mmHg). Em 2000, estudo com 861pacientes (ARDS Network [ARDSnet]) demonstrou diminuição da mortalidade de 40% para 31% com o uso de volumes correntes mais baixos (6 mL/kg) quando comparados ao uso dos volumes correntes tradicionalmente usados (12 mL/kg). A recomendação do ARDSnet é a utilização de volumes correntes baixos e limitar a pressão de *plateau* em 30 cmH₂O³⁵. Enquanto esta recomendação é amplamente aceita, ainda persistem controvérsias quanto ao uso do PEEP, a titulação do mesmo e a utilização das manobras de recrutamento. Estudos posteriores ao ARDSnet em pacientes adultos com SDRA, tentaram estabelecer o benefício do uso do PEEP mais alto neste grupo de pacientes, e estes resultados foram

negativos^{36,37}. Mais recentemente, uma metanálise endereçando este assunto, demonstrou que no subgrupo de pacientes com SDRA, níveis de PEEP mais elevados estavam associados a uma maior sobrevida³⁸.

Recentemente, nova análise realizada com um banco de dados de 3562 pacientes, incluídos em nove estudos randomizados, examinou o papel da pressão de distensão ou *driving pressure* como uma variável independente associada à mortalidade. Concluíram que a *driving pressure* era a variável que melhor estratificava o risco e que diminuições no ΔP estavam fortemente associadas à melhora na sobrevida³⁹.

1.5 Recrutamento Alveolar

Em 1992, Lachmann⁴⁰ introduziu o conceito de abrir os pulmões e mantê-los abertos, cujos princípios básicos são o de abrir os pulmões com o uso de uma pressão inspiratória acima da pressão de abertura por um tempo suficiente, e mantê-los abertos usando um nível de PEEP acima da pressão de fechamento. Estes princípios são os das manobras de recrutamento alveolar. A justificativa para o uso da manobra de recrutamento seria o de abrir alvéolos colapsados aumentando o volume pulmonar ao final da expiração, melhorando a troca gasosa e diminuindo a VILI. Várias estratégias já foram descritas para o recrutamento alveolar, como o uso de suspiros durante a ventilação mecânica, a insuflação sustentada com titulação do PEEP, o uso de PEEP incremental com titulação do PEEP em descenso e a posição prona⁴¹⁻⁴⁶. Recentemente, duas revisões com base em estudos publicados anteriormente concluíram que não há evidência que

determine que as manobras de recrutamento alterem a mortalidade, o tempo de ventilação mecânica ou o tempo de internação hospitalar. No entanto, concluem que, em pacientes com hipoxemia refratária, elas podem ajudar se forem usadas junto a outras manobras e estratégias já descritas, como o uso de volume corrente baixo, limitação da pressão de *plateau* e titulação do menor nível de PEEP que sustente os benefícios da manobra de recrutamento^{47,48}.

1.6 Incidência e Mortalidade da SDRA na População Pediátrica

Embora a epidemiologia da SDRA seja bem documentada na população adulta, poucos estudos de incidência estão disponíveis para a população pediátrica. Estudos utilizando a definição da AECC apontam uma incidência de aproximadamente de 2,2/100000 a 3,9/100000 habitantes/ano^{5,49-51}. Quando a descrição se refere à porcentagem de pacientes admitidos nas unidades de terapia intensiva pediátricas (UTI-P), a SDRA é responsável por 1,4% a 2,7% do total de admissões nas UTIs e corresponde à 4,8% a 8,3% dos pacientes em ventilação mecânica^{5,50,52}. Estudo recente utilizando a definição de Berlim, reporta SDRA em 10% do total de admissões na UTI e 19,3% dos pacientes em ventilação mecânica⁵³. Quanto à mortalidade, há ampla variação, com maior mortalidade reportada em países da Ásia, Oceania e América Latina, cuja mortalidade na UTI pediátrica por SDRA varia de 35% a 61%^{4,50,52,54}. Em países europeus e da América do Norte, a mortalidade oscila entre 22% e 31,4%^{5,55,56}.

1.7 Fatores de Risco para Mortalidade

Quando há a descrição de fatores de risco relacionados à maior mortalidade, encontra-se a disfunção orgânica, a disfunção de sistema nervoso central, a relação PaO_2/FiO_2 e o *Pediatric Risk of Mortality* (PRISM) como preditivos de mortalidade^{50,55,56}. Em estudos que incluíram pacientes extubados na análise, já que a definição da AECC não determina níveis de PEEP para o cálculo da relação PaO_2/FiO_2 , o uso da ventilação mecânica aparece como fator relacionado à maior mortalidade⁵⁶. Em estudo realizado em UTIs pediátricas da Austrália e Nova Zelândia, os autores observaram que aumentos nos níveis de pressão inspiratória máxima (P_{insp}), pressão média de vias aéreas (MAP) e PEEP estavam todos associados à maior mortalidade. Curiosamente, os níveis de volume corrente máximo e médio estavam inversamente associados à mortalidade. Mesmo quando controlado para a gravidade de doença pulmonar, o volume corrente máximo permaneceu inversamente associado à mortalidade enquanto o volume corrente médio apresentou apenas tendência à menor mortalidade⁵⁰. Em estudo retrospectivo publicado em 2007, Albuali *et al.*⁵⁷, comparando estratégias ventilatórias utilizadas em diferentes espaços de tempo (1988-1992 x 2000-2004), observaram que o uso de volumes correntes maiores estava independentemente associado à maior mortalidade. Os principais estudos de incidência e fatores de risco para mortalidade na SDRA pediátrica estão dispostos no Quadro 5.

Quadro 5 - Estudos de incidência e mortalidade de SDRA em crianças e adolescentes

	Autores - País						
	Dahlem et al. ⁵⁵ Holanda 2003	Flori et al. ⁵⁶ Estados Unidos 2005	Bindl et al. ⁴⁹ Alemanha 2005	Erickson et al. ⁵⁰ Austrália, Nova Zelândia 2007	Yu et al. ⁵⁴ China 2009	Hu et al. ⁵² China 2010	López-Fernandez et al. ⁵ Espanha 2012
Desenho	Prospectivo	Prospectivo Multicêntrico CCAE	Prospectivo, Multicêntrico CCAE	Prospectivo, multicêntrico CCAE	Prospectivo, Multicêntrico CCAE	Prospectivo, Multicêntrico CCAE	Prospectivo, Multicêntrico CCAE
Critério	CCAE						
Incidência	4%total de admissões 9,9% crianças em VM	NA	3,2/10 ⁵ /ano	2,2% total de admissões 4,8%crianças em VM 2,6/10 ⁵ /ano	1,4%total de admissões	2,7%total de admissões	3,9/10 ⁵ /ano
Mortalidade	27,3% LPA 31,4% SDRA	22% LPA/SDRA	NA	39-44% SDRA 35% LPA	61% SDRA	41,6% SDRA	27,4% SDRA
Fatores preditivos de mortalidade	PaO ₂ /FIO ₂ dia 1 PRISM	PaO ₂ /FIO ₂ Disfunção SNC Disfunção orgânica (não pulmonar/não SNC)	NA	Aumento de Pnsp, MAP e PEEP	NA	NA	NA

CCAE: Conferência de Consenso Americano Europeu; SNC:sistema nervoso central; Pnsp: pressão inspiratória final positiva; MAP: pressão média de vias aéreas; PEEP: pressão expiratória final positiva; VM: ventilação mecânica; NA: não avaliada

1.8 Ventilação mecânica na SDRA na população pediátrica

Com relação à prática de ventilação mecânica na SDRA em crianças, não há na literatura nenhum estudo que tenha avaliado desfechos de pacientes com SDRA submetidos a diferentes estratégias ou modos ventilatórios. Como a realização de estudos em crianças com SDRA é difícil, dada a variação da população, o tempo relativamente curto de ventilação mecânica e a menor mortalidade, especialistas recomendam seguir os *guidelines* da ventilação mecânica em adultos, que incluem, como já citado acima, manter o volume corrente em 6 mL/kg de peso previsto, limitar a pressão de *plateau* em 30 cmH₂O ou menos e titular a PEEP para evitar colapso pulmonar ao final da expiração^{3,58}. Recentemente, como resultado de uma conferência de consenso entre especialistas em SDRA pediátrica, foi recomendada a utilização de volumes correntes variando de 3 mL/kg a 6 mL/kg de peso para os pacientes com uma complacência respiratória muito ruim e de 5 mL/kg a 8 mL/kg para os pacientes com uma melhor complacência do sistema respiratório. É também uma orientação tentar manter a pressão de *plateau* menor do que 28 cmH₂O, podendo chegar a 32 cmH₂O em pacientes que tenham elastância da caixa torácica aumentada. Com relação ao uso da PEEP, níveis maiores podem ser utilizados (titulado de acordo com a oxigenação e a resposta hemodinâmica). É recomendado o uso criterioso de manobras de recrutamento alveolar para os pacientes com hipoxemia refratária, com aumentos graduais nos níveis de PEEP e com a titulação da PEEP em descenso¹². Embora a recomendação quanto à prática da ventilação protetora na SDRA pediátrica seja a descrita acima, estudos recentes realizados em UTIs pediátricas onde especialistas na área

atuam e UTIs de hospitais de ensino mostram que na prática clínica o manejo ventilatório destes pacientes difere do que é recomendado. Em 2012, Farias *et al.*⁴ em estudo realizado em 60 UTIs pediátricas na América do Sul e Europa, mostrou que pacientes com SDRA eram ventilados com picos de pressão máximos de 41 cmH₂O nos primeiros dias de ventilação mecânica e com volumes correntes de até 11 mL/kg.

Santschi *et al.*^{59,60}, em levantamento realizado em 54 UTIs pediátricas na América do Norte e Europa quanto à prática de ventilação mecânica através da distribuição de questionários com três cenários clínicos diferentes, mostraram que embora os médicos participantes estivessem cientes das recomendações sobre ventilação protetora, na prática clínica, mais de 25% dos pacientes ventilados nestes locais eram submetidos à volumes correntes maiores que 10 mL/kg e picos de pressão maiores que 35 cmH₂O eram frequentemente tolerados.

1.9 Hipóteses

Nossas principais hipóteses eram que:

a) A letalidade relacionada à SDRA/LPA em nosso meio era maior do que a descrita na literatura.

b) A estratégia ventilatória protetora era pouco utilizada nas UTIs pediátricas brasileiras.

c) As manobras de recrutamento eram feitas de maneira irregular e tardiamente.

1.10 Justificativa

Visto que a incidência de SDRA e LPA pediátrica era pouco descrita na literatura e que no Brasil não existiam dados sobre incidência e fatores de risco para mortalidade da SDRA/LPA, era necessária a realização de um estudo que buscasse identificar tais fatores.

2 OBJETIVOS

2.1 Principal

Determinar a incidência de síndrome do desconforto respiratório agudo e lesão pulmonar aguda entre os pacientes admitidos nas unidades de terapia intensiva pediátricas dos três centros envolvidos no estudo.

2.2 Secundários

a) Determinar a etiologia da síndrome do desconforto respiratório agudo e classificá-la quanto à origem pulmonar ou extrapulmonar.

b) Descrever a prática diária de ventilação mecânica nos pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo e com lesão pulmonar aguda.

c) Avaliar a mortalidade relacionada à síndrome do desconforto respiratório agudo e à lesão pulmonar aguda, e sua associação com a origem (pulmonar x extrapulmonar).

d) Verificar se os valores da relação PaO_2/FiO_2 , a presença de disfunção orgânica (não pulmonar) e, se a disfunção de sistema nervoso central, são preditivos de mortalidade.

e) Explorar outros fatores preditivos de mortalidade.

3 MÉTODOS

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e dada a característica observacional do estudo, este mesmo comitê autorizou a realização do estudo, sem a necessidade de preenchimento do consentimento livre e esclarecido (Anexo A).

3.1 Casuística

Trata-se de um estudo coorte prospectivo e multicêntrico.

Os pacientes, admitidos na UTI-P dos três centros envolvidos no estudo durante um período de até 24 meses consecutivos, eram diariamente avaliados, com o objetivo de diagnosticar todos os casos de LPA e de SDRA, de acordo com os critérios da Conferência de Consenso Americano-Europeu.

Todos os pacientes recebendo ventilação mecânica, ventilação não invasiva ou CPAP por período \geq 12 horas eram seguidos diariamente.

Os dados eram coletados diariamente no momento do rastreamento, da inclusão e os pacientes eram seguidos até a alta da UTI ou óbito, o que ocorresse primeiro. Para o diagnóstico radiológico, era necessária a avaliação de dois profissionais médicos (pediatra intensivista ou

radiologista), que foram escolhidos pelo responsável pelo protocolo do serviço.

As crianças que evoluíram com LPA ou SDRA tinham anotados dados referentes ao: peso, idade, sexo, patologias de base, escore de gravidade (PRISM), data de internação, data do diagnóstico de LPA ou SDRA (com registro da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$). Também era definida a etiologia da LPA ou SDRA (pulmonar ou extrapulmonar). O momento do diagnóstico da SDRA era também anotado, visto que casos de LPA podiam evoluir para SDRA.

Foram registradas quaisquer disfunções orgânicas no momento da admissão na UTI, na inclusão e durante a evolução da LPA ou SDRA. Para o diagnóstico das disfunções orgânicas, foi utilizado o critério Goldstein *et al.*⁶¹ (Quadro 6).

Quadro 6 - Critérios para o diagnóstico de disfunção orgânica

I. Cardiovascular	
Apesar da administração de solução isotônica em bolo $\geq 40\text{mL/kg}$ em 1 hora	
1.	Diminuição da Pressão Arterial (PA) $<$ percentil 5 para a idade (PA sistólica) ou PA sistólica $<$ 2 desvios padrão para o normal da idade OU
2.	Necessidade de drogas vasoativas para manter a PA em valores normais (Dopamina $> 5\mu\text{g/kg/min}$ ou Dobutamina, Adrenalina, ou Noradrenalina em quaisquer doses) OU
3.	Presença de duas das alterações seguintes: Acidose metabólica inexplicada: BE $> 5\text{mEq/L}$ Aumento do lactato arterial $>$ 2 vezes o limite superior da normalidade Oligúria: débito urinário $< 0,5 \text{ mL/kg/h}$ Tempo de enchimento capilar > 5 segundos Diferença de temperatura central e periférica $> 3^\circ\text{C}$
II. Respiratório	
1.	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ (na ausência de cardiopatia congênita) OU
2.	$\text{PaCO}_2 > 65 \text{ mmHg}$ ou 20 mmHg acima da PaCO_2 de base OU
3.	Necessidade comprovada de $>50\%$ de FiO_2 para manter saturação $> 92\%$ OU
4.	Necessidade não eletiva de Ventilação mecânica invasiva ou não invasiva
III. Neurológico	
1.	Escala de coma de glasgow ≤ 11 OU
2.	Mudança aguda no estado mental com um decréscimo na escala de Glasgow ≥ 3 pontos da linha de anormalidade.
IV. Hematológico	
1.	Contagem de plaquetas $< 80.000/\text{mm}^3$ ou diminuição de 50% na contagem de plaquetas do valor mais alto registrado nos últimos 3 dias (para pacientes crônicos oncológicos / hematológicos) OU
2.	INR >2
V. Renal	
1.	Creatinina sérica ≥ 2 vezes o limite superior para a idade ou aumento de duas vezes a creatinina basal
VI. Hepático	
1.	Bilirrubina total $\geq 4 \text{ mg/dL}$ (não aplicável para recém-nascidos) OU
2.	TGO duas vezes maior que o normal para a idade

A partir do diagnóstico de LPA ou SDRA, os pacientes tinham anotados o modo de ventilação mecânica, os parâmetros ventilatórios e eram submetidos à coleta diária de gasometria arterial, no período entre 7:00 e 9:00 horas da manhã. Cabe ressaltar que os exames eram realizados dentro da rotina de cada serviço, não havendo necessidade de coleta específica de exames para o estudo.

3.1.1 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídas crianças na faixa etária de um mês a 15 anos completos, internadas nas UTIs do ICrHCFMUSP, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e Hospital Pequeno Príncipe de Curitiba com diagnóstico de LPA ou SDRA, de acordo com os critérios estabelecidos pelo AECC, publicado em 1994⁹. O estudo foi realizado durante um período de 24 meses consecutivos nas duas primeiras UTIs e durante um período de 12 meses consecutivos na UTI do Hospital Pequeno Príncipe de Curitiba.

Para a inclusão no estudo, os pacientes poderiam ter o diagnóstico de LPA/SDRA já na admissão ou apresentá-lo durante a internação na UTI, mas utilizando o critério de incluir apenas pacientes com mais de 12 horas de VM, o nosso objetivo foi excluir da análise pacientes que apresentavam instabilidade e distúrbios na troca gasosa não relacionados à LPA/SDRA.

Foram excluídas do estudo:

- Crianças com idade \leq 29 dias.
- Crianças com patologias pulmonares crônicas (fibrose cística, displasia broncopulmonar).

- Crianças com cardiopatia congênita (cianogênicas ou não).
- Crianças que tivessem como causa primária da insuficiência respiratória a insuficiência cardíaca, ou que apresentassem sinais de hipertensão atrial esquerda (por meio de diagnóstico clínico, ecocardiográfico ou através de monitorização invasiva).
- Crianças que haviam recebido expansão com soro fisiológico e desenvolveram edema agudo de pulmão com melhora com diurético em menos de 12 horas.
- Crianças que já tivessem sido admitidas por LPA durante a mesma internação.

3.2 Métodos

3.2.1 Cuidado dos Pacientes

Neste estudo, o cuidado dos pacientes estava a cargo da equipe que assistia o paciente nas três UTIs participantes. Portanto, a ventilação mecânica não seguia um protocolo específico. As unidades participantes pertencem a hospitais-escola e os médicos envolvidos no cuidado dos pacientes estavam cientes das recomendações de ventilação protetora para pacientes com SDRA, tais como: evitar o uso de altos volumes correntes, limitação da P_{insp}, uso de hipercapnia permissiva e titulação da PEEP com o intuito de diminuir a necessidade de O₂, evitando assim exposição às altas concentrações de oxigênio. O uso de sedação e de bloqueadores neuromusculares, bem como qualquer outra intervenção não relacionada a ventilação mecânica não foi registrado neste estudo.

3.2.2 Doenças de Base

As doenças de base foram agrupadas em categorias, sendo registradas como: sem doença de base, neurológica, onco/hematológica, hepática, renal, reumatológica, cirúrgica e outras. A ficha utilizada no protocolo está no Anexo B.

3.2.3 Variáveis Estudadas

- UTI de origem
- Sexo.
- Etnia
- Idade, em meses.
- Peso, em kg.
- Doença de base.
- Presença e tipo de disfunção orgânica na admissão (DOA).
- PRISM.
- PRISM percentual.
- PEEP nas primeiras 24 horas do diagnóstico.
- PaO₂ inicial.
- FiO₂ inicial.
- Razão PaO₂/FiO₂ inicial.
- LPA, SDRA ou ambas.
- Presença e tipo de disfunção orgânica na evolução (DOE).
- Dias de VM antes do diagnóstico de LPA ou SDRA.
- Pneumotórax.

- Tempo de VM.
- Tempo até extubação.
- Tempo até e causa do óbito.
- Tempo até alta da UTI.
- Progressão de suporte.
- Posição prona.
- Manobras de recrutamento.
- Uso de corticoide.
- Uso de surfactante.
- Ventilação mecânica convencional (VMC).
- Ventilação de alta frequência oscilatória (VAFO).
- Média do Volume Corrente (Vt) em sete dias, em mL/kg de peso.
- Média do gradiente de pressão nos primeiros sete dias.
- Gradiente de pressão no primeiro dia.
- Dados gasométricos no primeiro, terceiro e sétimo dia de VM.

3.2.4 Metodologia Estatística

O pacote MedCalc, versão 11.3.3.0 (Mariakerke, Bélgica) foi utilizado para as análises estatísticas. Foram feitas análises descritivas por meio de tabelas de frequência absoluta e relativa, com medidas de tendência central (média, para variáveis com distribuição normal, e mediana, para aquelas com distribuição não normal) e medidas de dispersão (intervalo, desvio padrão [DP] ou intervalo interquartil [IIQ], conforme o caso) para sumarização das variáveis. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para

verificar a normalidade da distribuição das variáveis numéricas. Os testes de Mann-Whitney e de Kruskal-Wallis foram utilizados para comparar dois e três grupos, respectivamente, em relação a variáveis numéricas com distribuição não normal. As correlações entre variáveis contínuas foram exploradas por diagramas de dispersão e cálculo do coeficiente de Spearman (ρ). As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste exato de Fisher ou pelo teste do Qui-quadrado, conforme o número de casos e de categorias. Intervalos de confiança (IC) de 95% foram computados para as estimativas pontuais de interesse. Modelos de regressão logística foram utilizados para calcular *odds ratios* (razões de chance) e, assim, explorar a relação entre uma variável de resposta categórica, tal como óbito, e uma ou mais variáveis independentes. Nos modelos multivariados, foram incluídas apenas variáveis com valor de $p < 0,1$ nas análises univariadas. Sempre que possível, tentou-se limitar o número de variáveis investigadas em tais modelos, de maneira que ao menos 10 eventos de interesse estivessem presentes para cada uma das variáveis independentes⁶². Para atingirmos este objetivo, vários modelos foram testados, de maneira sequencial, usando julgamento clínico, até encontrarmos um modelo final que preenchesse estes critérios. A técnica de Kaplan-Meier foi usada para construção de curvas de sobrevida e estimativas da frequência de ocorrência de desfechos temporais. As comparações entre curvas de sobrevida foram feitas pelo teste *logrank*, com estimativa de *hazard ratios* (HR) e respectivos IC de 95% no caso específico de comparações entre duas curvas. Valores de P bicaudados $< 0,05$ foram considerados como indicativos de diferença significativa entre grupos. A multicolinearidade foi tratada informalmente usando-se julgamento clínico e

formalmente usando medidas de associação. O desfecho de interesse principal foi o óbito, definido como mortalidade na UTI e analisado categoricamente.

4 RESULTADOS

Durante o período do estudo, 3046 pacientes foram admitidos nas três UTIPs participantes, dos quais 1658 (54,4%) foram submetidos à ventilação mecânica. Oitenta e quatro crianças (2,75% do total e 5,1% daqueles submetidos à VM) preencheram critérios de LPA/SDRA de acordo com a AECC e foram analisadas. A Figura 1 mostra o fluxo de pacientes do estudo.

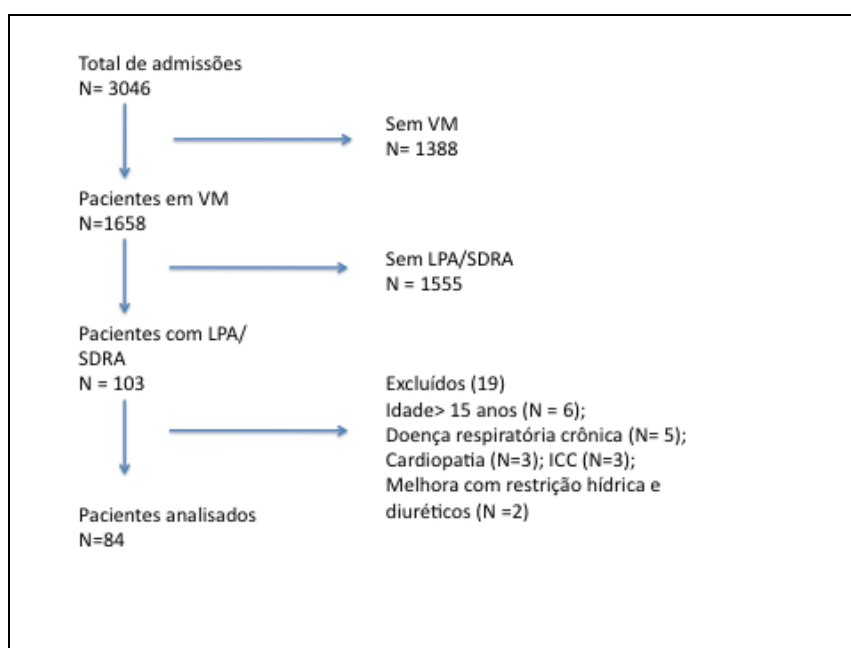


Figura 1 - Fluxograma do estudo

A SDRA de origem pulmonar foi identificada em 54 pacientes (64,3%), enquanto a SDRA de origem extrapulmonar esteve presente em 22 pacientes (26,2%); oito pacientes tiveram apenas LPA.

4.1 Características dos Pacientes Estudados

A Tabela 1 apresenta as características iniciais demográficas e antropométricas dos pacientes, conforme o número de casos avaliáveis para cada característica. Mais pacientes do sexo masculino preencheram os critérios de inclusão e a mediana de idade foi de 31 meses (intervalo de um mês a 14 anos e nove meses). Do total de pacientes, 51 eram oriundos da UTIP do ICrHCFMUSP, 17 da UTI da UNIFESP e 16 da UTI do Hospital Pequeno Príncipe de Curitiba.

Tabela 1 - Características demográficas e antropométricas dos pacientes ao início

Característica	N	Valor (%)
Idade, meses	83	
Intervalo		1 a 179
Mediana		31
IIQ		9 a 85
Sexo	84	
Feminino		33 (39,3)
Masculino		51 (60,7)
Etnia	84	
Branca		49 (58,3)
Parda		24 (28,6)
Negra		6 (7,1)
Amarela		1 (1,2)
Indígena		1 (1,2)
Não definida		3 (3,6)
Peso, kg	81	
Intervalo		2,9 a 50
Mediana		12
IIQ		6,9 a 20

A Tabela 2 apresenta as características clínicas iniciais dos pacientes. A maioria dos pacientes estudados apresentava alguma doença de base, tivemos apenas 12 pacientes (14,3%) previamente hígidos. As doenças de base mais frequentes na população estudada foram neurológicas e onco/hematológicas. Outras doenças de base compreendiam pacientes com HIV/sífilis congênita, acondroplasia, traqueomalácia, desnutrição proteico calórica e ictiose. Dentre as disfunções orgânicas, as disfunções respiratória, cardíaca e hematológica foram as principais disfunções identificadas na admissão, sendo a disfunção respiratória responsável por 97,6% dos casos na admissão. A soma das disfunções orgânicas excede 100%, já que um paciente poderia apresentar mais do que uma disfunção. A mediana do número de disfunções orgânicas na admissão foi 2 e a média do score PRISM foi 12,1. Dois pacientes não apresentavam disfunção orgânica na chegada à UTIP; um deles desenvolveu disfunção respiratória e, portanto, foi incluído no estudo, enquanto o segundo desenvolveu disfunção respiratória e disfunção de múltiplos órgãos posteriormente.

Tabela 2 - Características clínicas dos pacientes ao início

Característica	N	Valor ou casos (%)
Doença de base	84	
Nenhuma (hígido)		12 (14,3)
Neurológica		21 (25,0)
Oncológica/hematológica		15 (17,9)
Hepática		8 (9,5)
Renal		6 (7,1)
Imunológica		4 (4,8)
Reumatológica		2 (2,4)
Cirúrgica		9 (10,7)
Outras		7 (8,3)
Disfunção orgânica admissão*	84	
Não		2 (2,4)
Neurológica		21 (25)
Cardíaca		30 (35,7)
Respiratória		82 (97,6)
Hematológica		25 (29,8)
Renal		8 (9,5)
Hepática		15 (17,9)
Número de disfunções admissão		
0		2 (2,4)
1		26 (31,0)
2		24 (28,6)
3		23 (27,4)
4		7 (8,3)
5		2 (2,4)
PRISM	82	
Intervalo		0 a 29
Média ± DP		12,1 ± 6,5
PRISM percentual	82	
Intervalo		0 a 76,8
Mediana		6,8
IIQ		2,7 a 15,6

*Nos casos com disfunções orgânicas na admissão, as porcentagens não totalizam 100%, já que um paciente poderia ter mais que uma disfunção.

A Tabela 3 apresenta os parâmetros respiratórios iniciais dos pacientes. Observa-se ampla variação nos valores de PEEP, PaO₂ e FiO₂. As medianas para estas variáveis, respectivamente, foram: 10, 78,9 e 0,6. A relação PaO₂/FiO₂ variou de 32 a 293.

Tabela 3 - Parâmetros respiratórios dos pacientes ao início

Parâmetro	N	Valor
PEEP, mm Hg	83	
Intervalo		5,0 a 22,0
Mediana		10,0
IIQ		7,3 a 12,8
PaO ₂ , mm Hg	84	
Intervalo		32,2 a 184,9
Mediana		78,9
IIQ		66,7 a 95,4
FiO ₂ , %	84	
Intervalo		30 a 100
Mediana		60
IIQ		50 a 85
PaO ₂ /FiO ₂	84	
Intervalo		32 a 293
Mediana		132,5
IIQ		90,5 a 199,5

A Tabela 4 apresenta fatos evolutivos dos pacientes. Embora as disfunções orgânicas apresentadas durante a evolução tenham sido identificadas, consideramos para análise apenas as disfunções presentes na admissão, uma vez que estávamos buscando fatores preditivos de mortalidade. Do total de pacientes, 45,2% não apresentaram novas disfunções orgânicas na evolução, enquanto os demais apresentaram uma ou mais disfunções. Quinze pacientes apresentaram pneumotórax e em 4 (4,8%) casos, foi optado pela não progressão de suporte de vida.

Tabela 4 - Fatos evolutivos

Parâmetro ou ocorrência	N	Casos (%)
Disfunções orgânicas evolução*	84	
Não		38 (45,2)
Neurológica		5 (6)
Cardíaca		31 (36,9)
Hematológica		15 (17,9)
Renal		15 (17,9)
Hepática		8 (9,5)
Número de disfunções evolução		
0		38 (45,2)
1		24 (28,6)
2		17 (20,2)
3		4 (4,8)
4		1 (1,2)
Pneumotórax	83	
Não		68 (81,9)
Sim		15 (18,1)
Progressão de suporte	84	
Não		4 (4,8)
Sim		80 (85,2)

*Nos casos com disfunções orgânicas, as porcentagens não totalizam 100%, já que um paciente poderia ter mais que uma disfunção.

4.2 Ventiladores Utilizados, Modos de Ventilação Mecânica, Parâmetros Ventilatórios e Gasométricos

Os ventiladores utilizados nas UTIPs participantes durante o período do estudo foram o Evita 4 e Evita XL (Drager, Luebeck, Alemanha), Newport E500 e Newport E360 (Newport medical instruments, Covidien, Dublin, Irlanda), Dixtal Dx3010 (Dixtal-Philips, Amsterdã, Holanda) e Inter 3 e Inter 5 (Intermed, São Paulo, Brasil).

O modo inicial de VM mais utilizado foi pressão controlada/assistida controlada em 86% dos pacientes, seguido de ventilação mandatória intermitente sincronizada (SIMV) com pressão de suporte (PS) em 9,5% dos

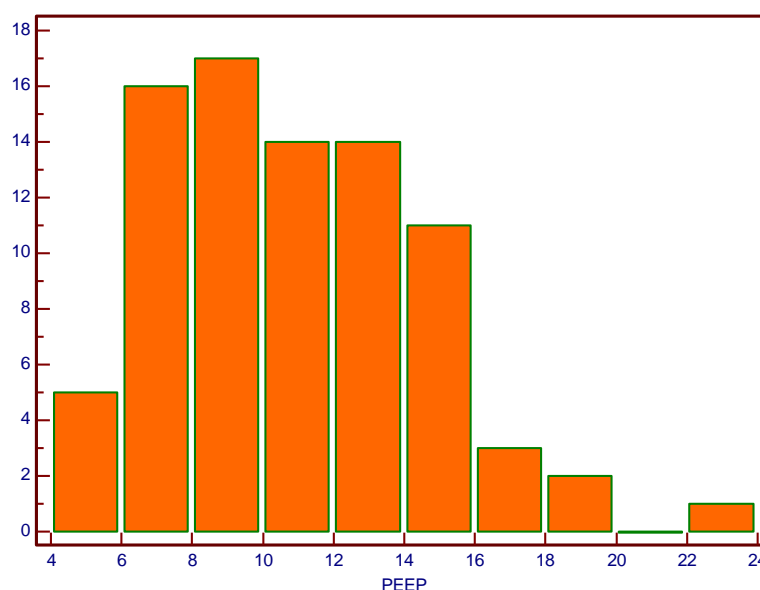
casos. A ventilação não invasiva (VNI), ventilação com liberação de pressão e volume controlado (PRVC) e VAFO foram modos iniciais de VM em apenas três pacientes.

As variáveis ventilatórias e gasométricas estão dispostas na Tabela 5. Observa-se que os pacientes foram ventilados inicialmente com picos de pressão que variaram de 22 cmH₂O a 34 cmH₂O e níveis de pressão expiratória final positiva de 6 cmH₂O a 14 cmH₂O, com pacientes chegando a receber PEEPs de 20 cmH₂O a 24 cmH₂O, como exposto no Gráfico 1.

Tabela 5 - Parâmetros ventilatórios e gasométricos

Variável	Dia 1	Dia 3	Dia7
P _{insp} (cmH ₂ O)	28±6	28±6	27±7
PEEP (cmH ₂ O)	10 ± 4	11 ± 3	11 ± 4
Gradiente de pressão (cmH ₂ O)	18±4	17±5	16±5
pH	7,3±0,1	7.3±0.1	7.4±0.1
PaCO ₂	46 ± 17	44±13	49±21
PaO ₂ /FiO ₂	145 ± 69	172 ± 104	153 ± 75

Gráfico 1 - Histograma das distribuições dos parâmetros respiratórios - PEEP



O gradiente pressórico utilizado nestes pacientes variou de 11 cmH₂O a 22 cmH₂O. A totalidade dos pacientes apresentava pH sérico de 7,29 a 7,41. Quando se observa os níveis de PaCO₂, nota-se que alguns pacientes apresentavam níveis de PaCO₂ de até 28 mmHg. Não há dados de volume corrente para todos os pacientes, já que alguns ventiladores não dispunham de tais medidas. As médias de valores de volume corrente são as que seguem: dia 1 (n=34), 7,5 ± 1,7 mL/kg; dia 3 (n=42), 8,2 ± 2,1 mL/kg; e dia 7 (n=27), 8,4 ± 1,7 mL/kg. Dados sobre tratamentos específicos, tais como posição prona, manobras de recrutamento, uso de surfactante, corticoide e ventilação de alta frequência oscilatória estão disponíveis na Tabela 6. As manobras de recrutamento foram utilizadas em 27,7% dos pacientes, porém a indicação de tais manobras não obedecia a um critério, com o recrutamento sendo feito em crianças com relação PaO₂/FiO₂ superior a 200 mmHg e com manobras sendo executadas após período superior a 72 horas do diagnóstico. A oxigenação de membrana extracorpórea (ECMO) não foi utilizada. A mediana de tempo de ventilação mecânica foi de 12 dias e a de tempo de permanência na UTI foi de 15 dias.

Tabela 6 - Tratamentos específicos durante a ventilação mecânica

Tratamento	n (%)
Corticoide	32 (38,6)
Ventilação de alta frequência oscilatória	6 (7,2)
Posição prona	24 (28,9)
Manobras de recrutamento	23 (27,7)
Surfactante	2 (2,4)

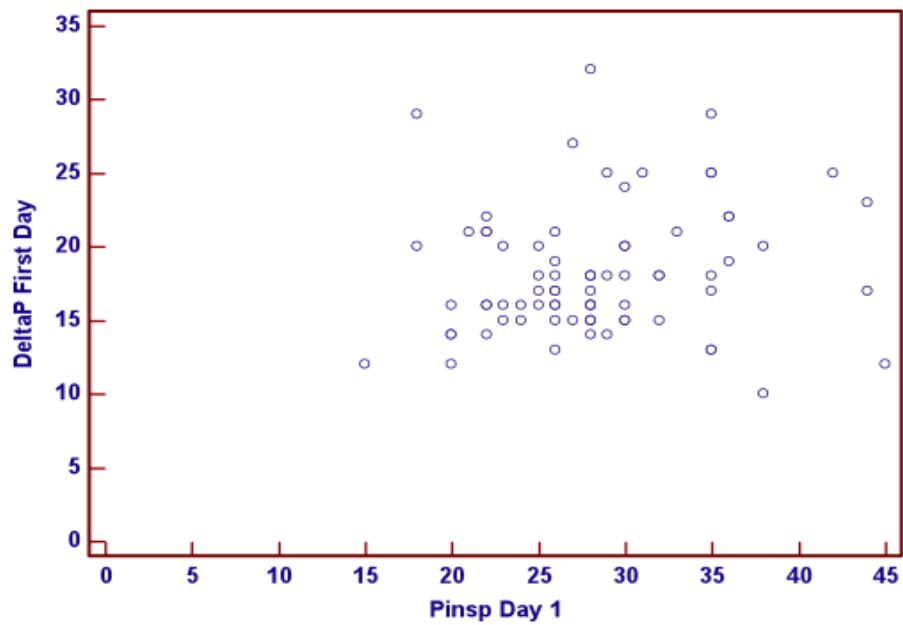
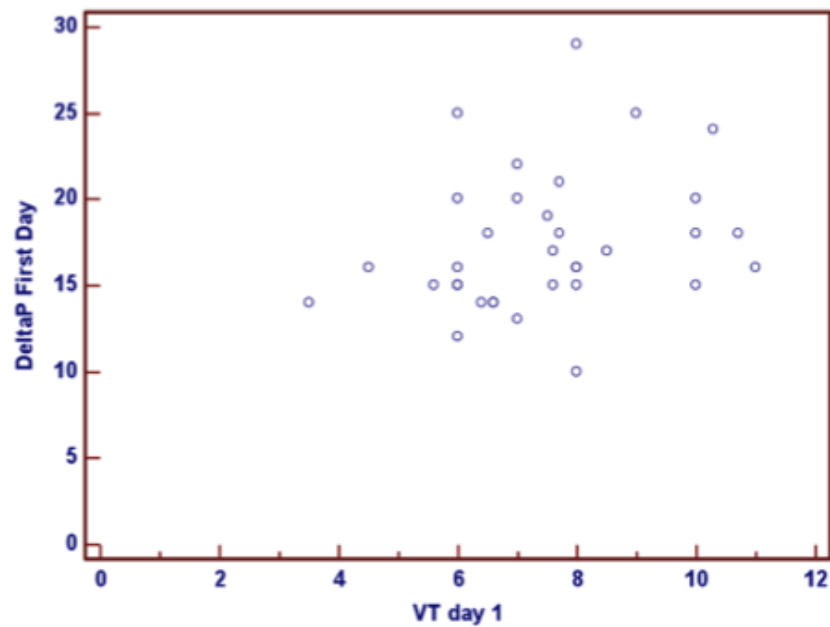
4.3 Desfechos

4.3.1 Mortalidade e fatores de risco para o óbito

Dos 84 pacientes com LPA/SDRA, 8 (9,5%) pacientes apresentaram LPA apenas, 62 (73,8%) tinham SDRA como diagnóstico inicial, e 14 (16,6%) apresentaram LPA na entrada no estudo e desenvolveram SDRA durante a internação na UTI (LPA/SDRA). Nenhum dos oito pacientes com LPA morreu, enquanto 33 dos 76 com SDRA morreram, o que determinou uma taxa de mortalidade na UTI de 43,4% (IC 95%, 32,1 - 55,3%). A taxa de mortalidade na UTI para LPA e SDRA, portanto, foi de 39,3% (IC 95%, 28,8 - 50,6%). A mortalidade na UTI para pacientes com SDRA extrapulmonar (14/22) foi significativamente maior do que a daqueles com SDRA pulmonar (19/54; $p=0,039$). Quando apenas a disfunção respiratória estava presente, a mortalidade na UTI foi de 23,1% (IC 95%, 9,0-43,7%). Dos 33 óbitos, dezoito foram devidos à falência respiratória e quinze foram atribuídos a outras causas (nove por choque refratário, três mortes encefálicas, um devido à disfunção orgânica múltipla, um devido à isquemia miocárdica e um quando a criança estava em cuidados paliativos). Em análises de regressão logística com uma única variável, fatores significativamente associados à mortalidade foram o número de disfunções orgânicas na admissão (OR=1,90; IC 95%, 1,21-2,97; $p= 0,005$), o score PRISM (OR = 1,08; IC 95%, 1,01-1,17; $p = 0,030$), a pressão inspiratória final positiva no dia 1 (P_{insp} dia 1) (OR = 1,11; IC 95%, 1,02 1.20; $p = 0,016$), e a média do gradiente de pressão nos primeiros sete dias de VM (OR = 1,34; IC 95%, 1,16-1,55; $p < 0,001$). Houve ainda uma associação marginal entre o gradiente de pressão no primeiro dia e o óbito (OR= 1,11; IC 95%, 1,00-1,23; $p=0,056$). Não foi encontrada

associação entre ocorrência de óbito e sexo, idade, UTI de origem, disfunção neurológica, volume corrente ou $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Durante a análise de dados do estudo, foi publicada e validada para pediatria, a definição de Berlim (10,11). Optamos, portanto, por explorar a associação entre o óbito e as categorias de SDRA de acordo com esta definição também em análise univariada, não sendo encontrada associação. De acordo com a definição de Berlim, de 20 pacientes com SDRA leve, tivemos seis óbitos. Dos 38 com SDRA moderada, houve 13 óbitos e no grupo de SDRA grave, que compreendia 26 pacientes, tivemos 14 óbitos. No teste do qui-quadrado para óbito versus categorias de SDRA (leve, moderada e grave), o valor de p foi 0,17.

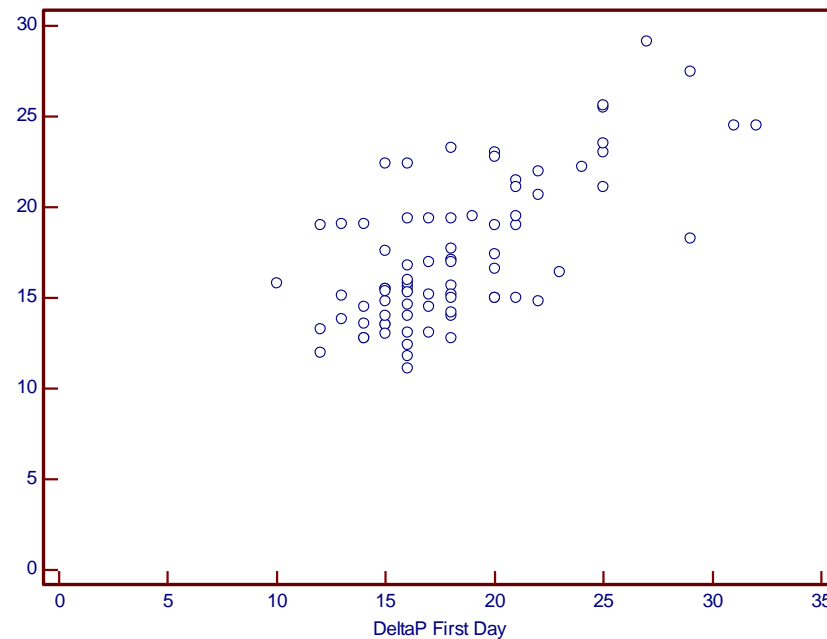
Na análise multivariada, cinco variáveis foram exploradas pela sua associação independente com a mortalidade: o número de disfunções orgânicas na admissão, o PRISM, o Pinsp no dia 1, o gradiente de pressão no dia 1 e a média do gradiente de pressão nos primeiros sete dias de VM. Vale ressaltar que não houve correlação significativa entre o gradiente de pressão no dia 1 e o Pinsp no dia 1 ($\rho = 0,185$; $p=0,107$) (Gráfico 2), assim como não houve associação entre o gradiente de pressão no primeiro dia e o volume corrente utilizado no primeiro dia, para pacientes que dispunham de dados sobre volume corrente (Gráfico 3).

Gráfico 2 - Relação entre o PInsp dia 1 e o gradiente de pressão dia 1**Gráfico 3 - Relação entre volume corrente do primeiro dia e gradiente de pressão no primeiro dia**

No entanto, houve associação estatística significante entre o

gradiente de pressão no primeiro dia e a média do gradiente de pressão nos primeiros sete dias ($\rho = 0,600$; $p < 0,001$) (Gráfico 4).

Gráfico 4 - Correlação entre média do gradiente de pressão de 7 dias e gradiente de pressão do primeiro dia



$\rho=0,600$; $p<0,001$

Em modelo incluindo o número de DOA, o escore PRISM e o P_{insp} no dia 1, o PRISM foi a única variável sem associação independente com a mortalidade. Foram então analisados dois modelos adicionais que incluíam o número de disfunções orgânicas na admissão e o PRISM, o primeiro com o gradiente de pressão no dia 1 e o segundo com a média do gradiente de pressão nos primeiros sete dias de VM. Em ambos os casos, o gradiente de pressão, tanto no dia 1 como a média de sete dias, permaneceu significativamente associado à mortalidade, enquanto o PRISM não foi independentemente associado a este desfecho (Tabelas 7 e 8).

Tabela 7 - Associação entre variáveis preditivas potenciais e mortalidade, incluindo o gradiente de pressão no dia 1 no modelo

Variável	OR univariado (IC de 95%)	OR multivariado (IC de 95%)	p multivariado
Número de DOAs	1,90 (1,21 - 2,97)	2,08 (1,20 - 3,60)	0,009
PRISM	1,08 (1,01 - 1,17)	1,01 (0,92 - 1,10)	0,857
Gradiente de pressão do primeiro dia	1,11 (0,99 - 1,23)	1,13 (1,00 - 1,28)	0,042

DOA= disfunção orgânica admissão; OR= odds ratio/ razão de chance; PRISM= *Pediatric risk of mortality*

Tabela 8 - Associação entre variáveis preditivas e mortalidade, usando a média do gradiente de pressão nos primeiros sete dias de VM

Variável	OR univariado (IC de 95%)	OR multivariado (IC de 95%)	p multivariado
DOA	1,90 (1,21 - 2,97)	2,07 (1,16 - 3,71)	0,014
PRISM	1,08 (1,01 - 1,17)	0,99 (0,90 - 1,09)	0,841
Média gradiente pressão 7 dias	1,34 (1,16 - 1,55)	1,38 (1,17 - 1,56)	< 0,001

DOA= disfunção orgânica admissão; OR= odds ratio/ razão de chance; PRISM= *pediatric risk of mortality*

O modelo exposto na Tabela 7, mostra que cada aumento de 1 cmH₂O no gradiente de pressão no dia 1 estava associado a um aumento de 13% na mortalidade.

O último modelo de regressão logística avaliado incluiu a disfunção orgânica à admissão, o P_{insp} no dia 1 e o gradiente de pressão no dia 1 (Tabela 9). Neste modelo, cada aumento de 1 cmH₂O na pressão inspiratória no primeiro dia de ventilação mecânica estava associado com um aumento de 13% na mortalidade. Permaneceu a associação entre disfunção orgânica e mortalidade enquanto o gradiente de pressão do primeiro dia não se mostrou fator independente associado à mortalidade.

Tabela 9 - Associação entre variáveis preditivas e mortalidade, incluindo o Pinsp no dia 1 e o gradiente de pressão no dia 1

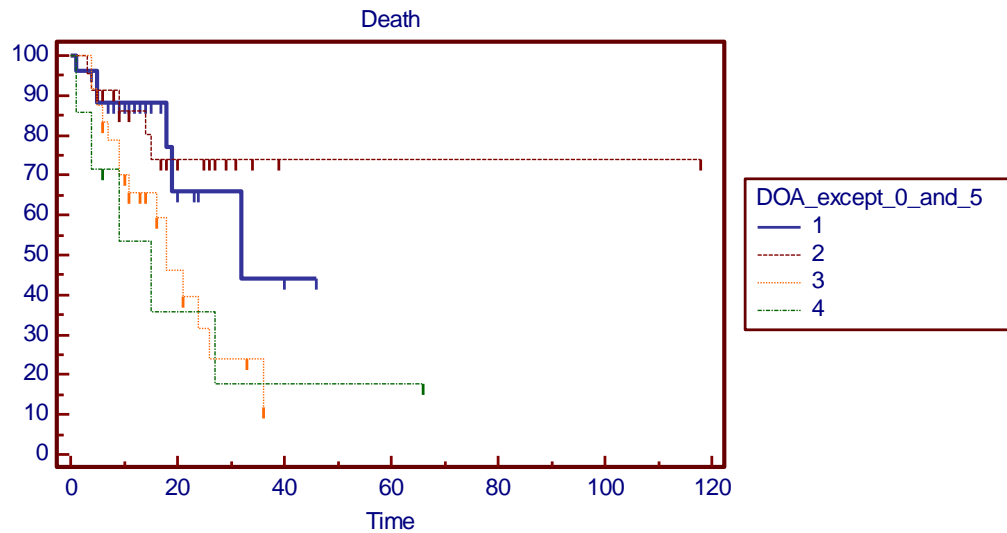
Variável	OR multivariado (IC de 95%)	p multivariado
DOA	2,16 (1,27 - 3,67)	0,005
Pinsp dia 1	1,13 (1,03 - 1,25)	0,010
Gradiente pressão primeiro dia	1,09 (0,96 - 1,23)	0,178

DOA= disfunção orgânica admissão; Pinsp= pressão inspiratória final positiva; OR= *odds ratio*/razão de chance

Nas análises a seguir, o óbito foi geralmente tratado como variável categórica, não tendo sido considerado o tempo até o óbito. Nas curvas de Kaplan-Meier, o óbito foi tratado como variável de tempo. Houve associação entre a ocorrência de óbito e o número de disfunções orgânicas na admissão, com *odds ratio* de 1,90 (IC de 95% de 1,21 a 2,97; $p=0,005$). A associação entre número de DOA e óbito também pode ser vista nas análises a seguir, das quais foram eliminados os dois pacientes que não apresentavam disfunção orgânica no momento da admissão e os dois com DOA=5.

No Gráfico 5, os pacientes foram agrupados conforme o número de DOAs (1, 2, 3 ou 4), excluindo-se da análise os pacientes sem disfunção e os pacientes com mais de quatro disfunções.

Gráfico 5 - Mortalidade conforme número de DOAs em quatro categorias ($p=0,020$)



No Gráfico 6, estes grupos foram categorizados de maneira que permitisse a comparação entre pacientes com uma ou duas disfunções à admissão *versus* três ou quatro. A média do volume corrente em sete dias, a média do gradiente de pressão de sete dias, o gradiente de pressão do primeiro dia estão dispostos em histogramas nos Gráficos 7, 8 e 9, respectivamente.

Gráfico 6 - Mortalidade conforme número de DOAs em duas categorias (HR=0,31; IC de 95%, 0,15 a 0,65; p=0,002)

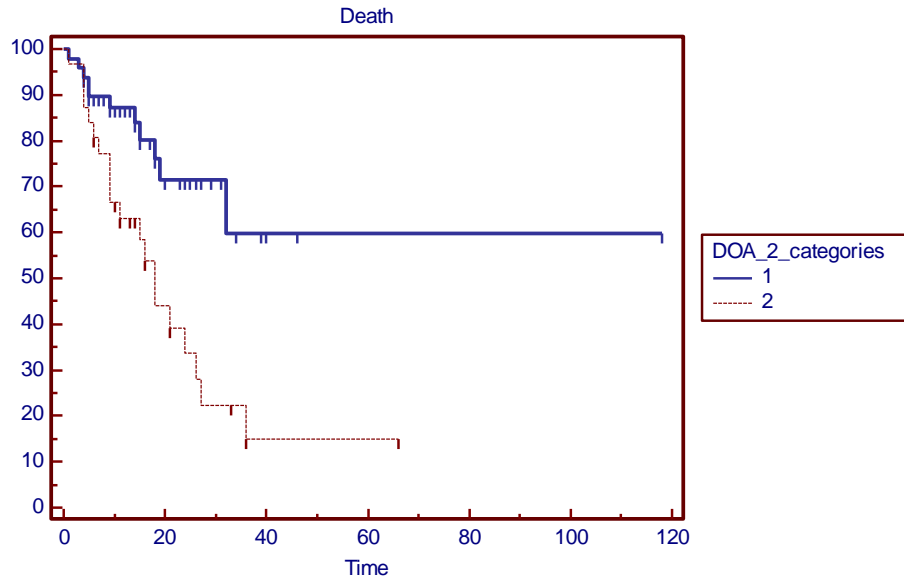
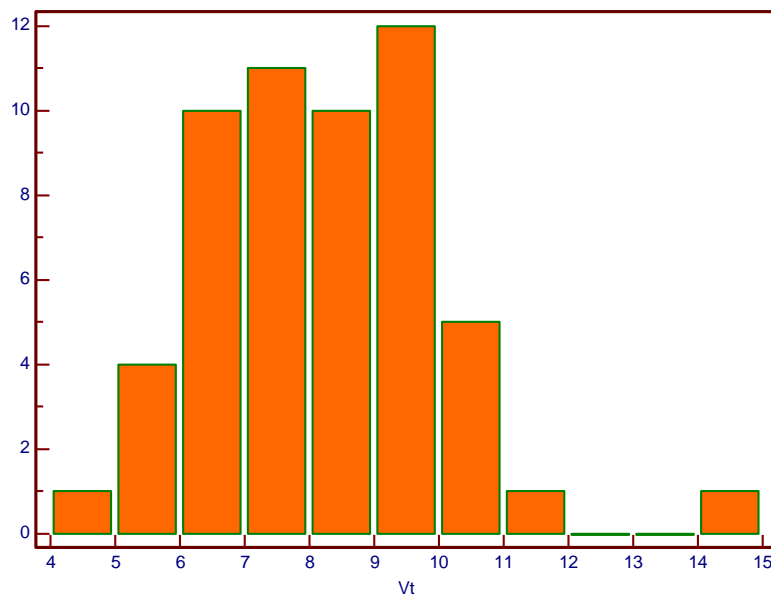
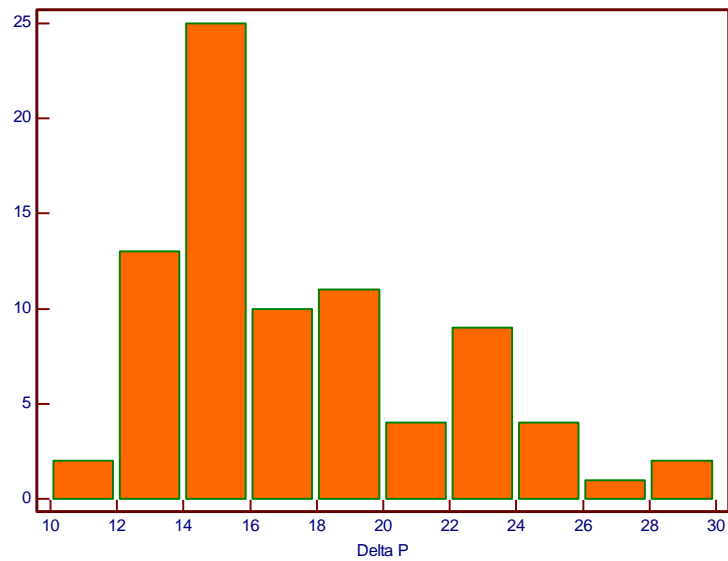


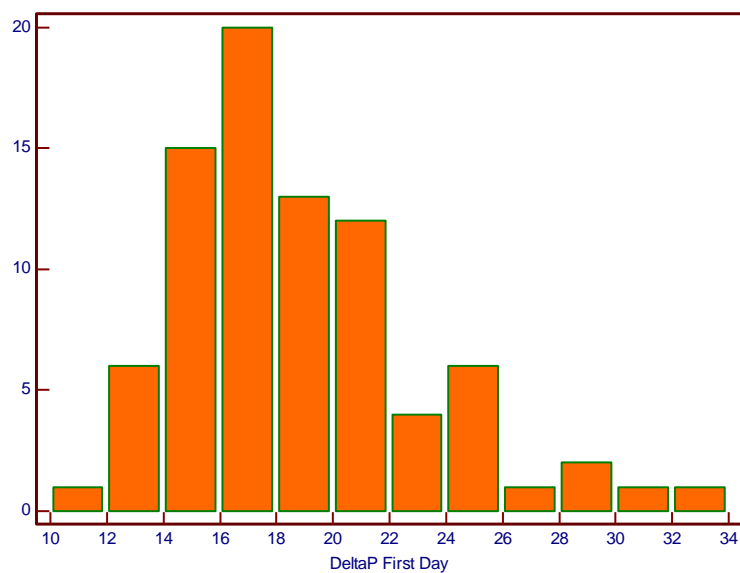
Gráfico 7 - Média do Vt em 7 dias em mL/kg de peso (dados de 55 pacientes)



Média (\pm DP) das médias
 $8,10 \pm 1,76$
 Mediana (IIQ) das médias
 $8,1$ (6,75 a 9,19)
 Kolmogorov-Smirnov $p=0,009$

Gráfico 8 - Média do gradiente de pressão de 7 dias

Média do gradiente de pressão de 7 dias
Média (\pm DP) das médias
 $17,55 \pm 4,20$
Mediana (IIQ) das médias
16,0 (14,5 a 19,8)
Kolmogorov-Smirnov $p=0,014$

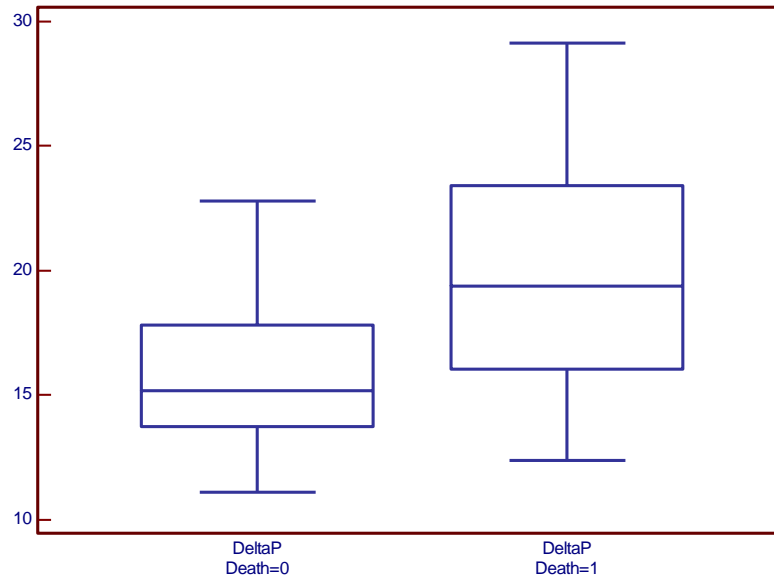
Gráfico 9 - Gradiente de pressão no primeiro dia

Gradiente de pressão do primeiro dia
Média (\pm DP) das médias
 $18,27 \pm 4,43$
Mediana (IIQ) das médias
17,0 (15,0 a 20,0)
Kolmogorov-Smirnov $p<0,001$

Observa-se que a média das médias do volume corrente utilizado nos 55 pacientes que dispunham destes dados para análise foi de $8,10 \pm 1,76$. No entanto, alguns pacientes foram ventilados com volumes correntes superiores a 8 mL/kg de peso, com pacientes chegando a receber volumes de até 15 mL/kg. Quando se observa os histogramas de distribuição do uso do gradiente de pressão no primeiro dia e da média do gradiente de pressão em sete dias, nota-se que gradientes de pressão superiores a 16 cmH₂O e 18 cmH₂O eram utilizados com frequência neste grupo de pacientes e que os pacientes foram submetidos a gradientes de pressão de até 30 cmH₂O a 34 cmH₂O.

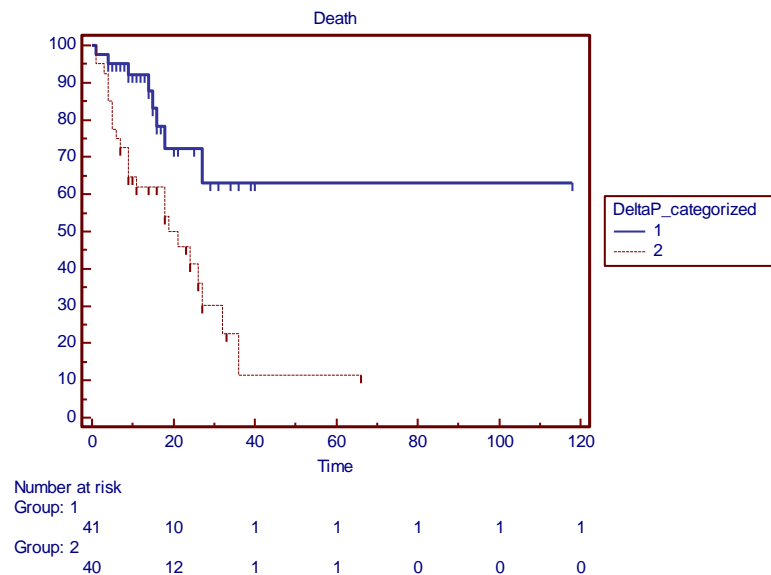
O Gráfico 10 mostra a associação entre a média do gradiente de pressão de sete dias e o óbito, quando o tempo de vida é tratado como uma variável contínua, enquanto o Gráfico 11 é uma curva de Kaplan-Meier quando categorizamos o gradiente de pressão, tratando o óbito como variável de tempo, criando dois grupos: os que receberam uma média de gradiente de pressão ≤ 16 cmH₂O e os que receberam uma média maior do que 16cmH₂O, indicando chance de sobrevivência muito superior no grupo de pacientes ventilados com médias de gradientes de pressão ≤ 16 cmH₂O.

Gráfico 10 -Associação entre média do gradiente de pressão de 7 dias e óbito



Média gradiente de pressão de 7 dias
 $p < 0,001$ pelo teste de Mann-Whitney
 $p = 0,002$ pelo teste logrank (três casos foram excluídos por falta de dados)
 Hazard ratio=0,33 (IC de 95% de 0,16 a 0,67)

Gráfico 11 -Média do gradiente de pressão de 7 dias categorizado como \leq versus >16 cmH₂O



$p < 0,001$ em regressão logística com apenas esta variável
 Odds ratio=1,34 (IC de 95% de 1,16 a 1,55)
 Área sob a curva ROC=0,77 (IC de 95% de 0,67 a 0,86)

5 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo de incidência realizado em crianças com SDRA no Brasil e a associação entre gradientes de pressão maiores e mortalidade é também a primeira descrita na literatura pediátrica.

Todavia, o presente estudo sofre de algumas limitações, a primeira delas no que se refere à análise do gradiente de pressão ao invés da pressão de distensão, que é descrita internacionalmente como “*driving pressure*”. Muito embora a pressão de distensão seja a medida mais apropriada, nesta coorte a maioria das crianças foi ventilada no modo pressão controlada. Neste modo de ventilação, para sua medida é necessário o valor da pressão de *plateau*, que só pode ser observada após a realização de uma pausa inspiratória, em pacientes em ventilação mecânica que não apresentem esforço inspiratório. Subtraindo o valor de PEEP utilizado da pressão de *plateau*, chega-se ao valor da pressão de distensão. Como estas medidas não eram rotineiramente realizadas nas UTIs pediátricas do estudo, e como a maioria dos pacientes tinha esforço inspiratório presente, já que a utilização de bloqueadores neuromusculares não era frequente, optou-se por analisar o gradiente de pressão como descrito anteriormente, subtraindo a PEEP do valor da pressão inspiratória final positiva. Além disso, a análise da pressão de distensão não era um objetivo do estudo quando ele foi inicialmente desenhado. Contudo, por

ocasião da construção do banco de dados e dada a emergência de dados relativos ao papel potencial da pressão de distensão na mortalidade, foi decidido analisar os dados como foram coletados, e que se frisou quando da escrita do artigo para publicação. Embora a pressão de *plateau* seja a medida ideal, no modo pressão controlada, quando não há auto PEEP presente e não há padrão obstrutivo, o pico de pressão inspiratória pode ser similar ao *plateau*. Em estudo publicado em 2012, Farias *et al.*⁴ relataram pouca variação entre o pico de pressão e a pressão de *plateau* nos pacientes com SDRA. Em outros artigos clínicos e experimentais na literatura recente, há o relato da utilização do gradiente de pressão, embora não para análise de sua associação com a mortalidade. Santschi *et al.*⁵⁹, relatando a prática de ventilação mecânica em UTIs pediátricas americanas e europeias, descreveram o gradiente de pressão utilizado (pico de pressão sobre o PEEP) quando os pacientes eram ventilados em pressão controlada. Cruces *et al.*⁶³, descrevendo manobras de recrutamento em uma série de pacientes pediátricos com SDRA, descreveram *driving pressure* como pico de pressão inspiratória menos PEEP. Hanson *et al.*⁶⁴, descrevendo também manobras de recrutamento em modelo experimental de SDRA, descreveram uma ventilação com gradientes de pressão menores após a utilização de manobras de recrutamento. Embora nenhum dos estudos citados tenha analisado o gradiente de pressão como fator de risco para mortalidade, acreditamos que o gradiente de pressão é uma variável para a qual os intensivistas pediátricos olham quando ventilam seus pacientes, podendo ser, portanto, útil no sentido de ajudá-los a praticar uma ventilação protetora, algo que não é totalmente implementado nas UTIs pediátricas nos dias

atuais. Se a UTI em questão não dispuser de ventiladores que possibilitem a leitura correta do volume corrente expirado, o que infelizmente ainda é uma realidade em várias UTIs pediátricas no nosso país, talvez o controle do gradiente de pressão seja de mais ajuda.

Nosso estudo sofre de limitações adicionais, como a falta de dados de volume corrente de todos os pacientes, algo que se deveu fundamentalmente a características dos ventiladores utilizados no estudo. Apesar da ausência destes dados para todos os pacientes, nós não conseguimos identificar uma associação entre o volume corrente e a mortalidade, assim como tampouco observamos associação entre a UTIP de origem e mortalidade em nossa análise.

Outra limitação deste estudo é o número de pacientes (n=84), o que dificulta conclusões definitivas. Como apontado anteriormente por outros autores, este é um problema recorrente em estudos de SDRA pediátrica, um cenário onde a realização de estudos randomizados e controlados é praticamente impossível^{5,49,65}.

Finalmente, a falta de um protocolo padrão de cuidado do paciente pode ter introduzido vários fatores de confusão no estudo de associação entre variáveis prognósticas e o óbito. Por outro lado, nossa abordagem pode aumentar a possível generalização dos nossos resultados, que idealmente deveriam ser confirmados por outros grupos. No presente estudo, o cuidado dos pacientes era prestado pelo médico responsável pelo paciente, enquanto em outros estudos, havia um protocolo ventilatório definido^{5,52}. Apesar de o uso de protocolos poder melhorar resultados e permitir o controle para variáveis de confusão, dados recentes sugerem que

há uma ampla variação na assistência ventilatória em UTIs pediátricas. Por exemplo, Santschi *et al.*^{59,60} demonstraram em um levantamento recente, já citado na introdução desta tese, que embora intensivistas pediátricos estejam cientes das práticas de ventilação protetora, quando lidando com pacientes com LPA/SDRA na prática clínica, estes mesmos profissionais toleram volumes correntes superiores a 10 mL/kg e picos de pressão inspiratória superiores a 35 cmH₂O.

Há uma grande variação na mortalidade relatada em UTIs pediátricas em diferentes países e instituições. Esta variação pode ser atribuída a vários fatores, dentre os quais, o perfil dos pacientes, as práticas de ventilação mecânica e a disponibilidade de recursos, tais como, número suficiente de leitos de UTI disponíveis, ventiladores mais modernos e a disponibilidade de aparelhos de ventilação de alta frequência, que podem ajudar a fazer uma ventilação mais protetora quando os parâmetros ventilatórios na ventilação convencional estiverem altos.

Discordante da hipótese original deste trabalho, a incidência e mortalidade que encontramos são semelhantes às aquelas descritas por outros autores, que reportaram uma incidência de SDRA em 1% a 4% das crianças admitidas nas UTIs e uma taxa de mortalidade que variou de 20% a 60%^{4,50,54,55, 56}.

Foi encontrada uma mortalidade na UTI de aproximadamente 40% para os pacientes com LPA/SDRA, e os achados estão em concordância com estudos anteriores^{4,50,52,55}. Por outro lado, foi encontrada uma mortalidade menor do que os 60% relatados na China, por Yu *et al.*⁵⁴. De fato, em revisão sistemática e meta análise publicada em 2016, Schouten *et*

*al.*⁶⁵ encontraram mortalidade dependente da região geográfica onde o estudo era conduzido, com maior mortalidade em países Asiáticos quando comparados à países ocidentais, como países europeus e norte americanos.

No presente estudo os dados também diferem dos descritos por Flori *et al.*⁵⁶ e López-Fernández *et al.*⁵, que encontraram taxas de mortalidade de 22% e 26% para SDRA pediátrica, respectivamente. O estudo de Flori *et al.*⁵⁶ incluiu pacientes não intubados e o de López-Fernández *et al.*⁵ teve aproximadamente 20% dos pacientes com infecção pelo vírus sincicial respiratório, ambos os fatos podendo levar à menores taxas de mortalidade. Portanto, a taxa de mortalidade na UTI do presente trabalho, muito provavelmente, reflete as características de nossos pacientes, que em sua maioria (85%) apresentavam alguma doença de base. Vale dizer que, em estudos anteriores, pacientes com doenças crônicas representavam apenas 32% a 60% da população analisada^{5,50, 52,54,56}.

Quando apenas pacientes com LPA foram considerados, nenhuma morte ocorreu, como já relatado por outros autores^{5,50}. Também de interesse e em concordância com estudos anteriores, tivemos apenas oito pacientes com LPA apenas em nosso estudo. Pacientes com LPA apenas também representaram uma minoria nas coortes anteriores^{5,50,52}. É possível que crianças com LPA não estejam sendo diagnosticadas e transferidas para a UTI em momento oportuno, sendo, portanto, tratadas em enfermaria⁵¹. É também provável que a frequente falta de leitos nas três UTIs participantes no nosso estudo, tenha levado a um número pequeno de pacientes com LPA sendo analisados, e que este fato tenha tido impacto sobre a mortalidade encontrada no presente estudo.

Com relação à prática de ventilação mecânica como um possível determinante de mortalidade, na prática clínica, são feitos esforços para evitar pressões de *plateau* e volumes corrente altos. Em contrapartida, estudos anteriores já demonstraram que o uso destes dois parâmetros é um mau indicador do nível de distensão pulmonar^{31,32,66}. Terragni *et al.*³², investigando imagens pulmonares de pacientes adultos com SDRA recebendo ventilação protetora, com baixa pressão de *plateau* e volume corrente, mostrou que um terço dos pacientes estava sujeito a hiperinsuflação regional. Chiumello *et al.*³¹ mostraram que para alguns pacientes, mesmo pressões de *plateau* abaixo de 30 cmH₂O podem ser lesivas para o pulmão, sugerindo que talvez houvesse outra variável implicada na lesão pulmonar secundária à ventilação mecânica, que não a pressão de *plateau* e o volume corrente. Além disso, é possível que a pressão de distensão esteja implicada na lesão pulmonar, como já foi constatado em pacientes adultos com SDRA^{67,68}.

Recentemente, Loring *et al.*⁶⁶ relataram que os riscos associados à uma dada pressão nas vias aéreas e os efeitos de se aumentar a PEEP dependem da pressão transpulmonar que envolve o pulmão, com às vezes pressões mais baixas sendo mais lesivas que pressões altas, principalmente se estas altas pressões forem aplicadas em um pulmão envolto por uma caixa torácica rígida.

Em 2015, foi publicada uma meta análise de vários estudos clínicos de pacientes com SDRA, onde foram pesquisados vários fatores que poderiam estar associados ao desfecho destes pacientes. Os autores concluíram que a pressão de distensão é um parâmetro muito importante a

ser observado e controlado à beira do leito, uma vez que aumentos na pressão de distensão foram independentemente associados a maior mortalidade. Os mesmos autores concluíram ainda, que pressões de distensão altas estavam associadas à maior mortalidade mesmo no grupo de pacientes recebendo uma ventilação protetora, com volumes correntes e pressões de *plateau* menores³⁹.

Até onde se pode pesquisar, a associação entre gradientes de pressão maiores e mortalidade que foi encontrada no presente estudo não foi descrita na literatura referente à SDRA pediátrica. No entanto, a associação na análise multivariada foi ausente quando foram ajustadas as variáveis para o pico de pressão inspiratória. Curiosamente, não foi encontrada correlação entre o gradiente de pressão do primeiro dia e o pico de pressão no primeiro dia, o que justificou a união de ambas as variáveis na análise multivariada. Dada a sobreposição da significância clínica destas duas variáveis, optou-se por explorá-las em modelos distintos, como descrito anteriormente.

Com esta limitação apontada, foram encontrados que tanto o gradiente de pressão no primeiro dia quanto a média do gradiente de pressão nos primeiros sete dias de ventilação são associados à mortalidade. O primeiro pode refletir o grau de lesão à admissão, sendo, portanto, um fator mais relacionado à condição do paciente no início do estudo. Por outro lado, a associação entre a média do gradiente de pressão nos primeiros sete dias e mortalidade, sugere que esta variável pode ser um marcador de ventilação mecânica iatrogênica e talvez reflita informações relativas ao tratamento. Se a presente hipótese estiver correta, médicos cuidando de

crianças com SDRA deveriam monitorar o gradiente de pressão. Se o papel prognóstico do gradiente de pressão nas vias aéreas for confirmado, poderíamos também especular que níveis maiores de PEEP em pacientes com necessidade de picos de pressão maiores poderiam ser algo protetores. De fato, em revisão sistemática e meta análise publicada em 2010, Briel *et al.*³⁸ relataram melhor sobrevida no subgrupo de pacientes com SDRA que utilizou níveis maiores de PEEP. Embora não tenha havido associação na análise multivariada quando foi feito o ajuste para o pico de pressão no primeiro dia, pode-se propor que o impacto prognóstico do gradiente de pressão nas vias aéreas na mortalidade seja investigado em novos estudos, bem como o controle desta variável durante a prática de ventilação mecânica em crianças com SDRA.

Com relação a outros possíveis fatores associados à mortalidade, tanto o número de disfunções orgânicas à admissão quanto o score PRISM foram preditivos de mortalidade na análise univariada. Contudo, apenas a primeira variável confirmou seu papel prognóstico na análise multivariada.

Com relação ao pico de pressão inspiratória, estudos e recomendações anteriores sobre ventilação protetora têm recomendado a limitação da pressão de *plateau* em até 30 cmH₂O e o volume corrente em 6 mL/kg, com o intuito de evitar a hiperinsuflação regional e a lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica^{12,34,35}.

Dreyfuss *et al.*²⁵ demonstraram que a ventilação mecânica com altos picos de pressão e altos volumes correntes induzia edema pulmonar em ratos. Em um estudo posterior, tentando investigar se as lesões induzidas eram consequência da alta pressão alveolar ou da hiperinsuflação

resultante, o mesmo grupo demonstrou que o edema pulmonar nos animais era relacionado às mudanças no volume pulmonar e não na pressão na via aérea²⁸. Recentemente, em uma metanálise cujos objetivos eram investigar os efeitos da ventilação com baixos volumes correntes na morbidade e mortalidade de pacientes adultos com SDRA, os autores mostraram que a mortalidade geral foi significativamente mais baixa no grupo que utilizou a ventilação protetora quando comparado ao grupo controle, onde uma pressão de *plateau* mais alta era aplicada⁶⁹.

No presente estudo, picos de pressão inspiratória maiores no primeiro dia de ventilação mecânica estavam independentemente associados à maior mortalidade. Em contrapartida, a relação PaO_2/FiO_2 , a classificação de Berlim e a presença de disfunção neurológica não foram preditivos de mortalidade. Dahlem *et al.*⁵⁵ encontraram associação da relação PaO_2/FiO_2 com mortalidade no primeiro dia após inclusão no estudo e Flori *et al.*⁵⁶ descreveram uma associação significativa da presença de disfunção neurológica com a mortalidade. Os nossos resultados também diferem de Barreira *et al.*⁵³, que encontraram associação significativa entre a classificação de Berlim e mortalidade na análise univariada enquanto em nossa análise houve uma tendência à maior mortalidade na SDRA moderada e grave, porém sem significância estatística. Ainda segundo os autores, foi feito um ajuste no modelo de Cox, agrupando as categorias de SDRA leve e moderada, por não ter havido óbitos no grupo de SDRA leve, comparando então os grupos, como se fossem apenas duas categorias. No entanto, neste mesmo estudo não houve associação significativa entre as categorias de SDRA e óbito na análise multivariada.

Em análise estatística adicional, tratamos da mesma forma os dados do presente estudo, agrupando a SDRA leve e moderada como se fossem uma só categoria, comparando a mortalidade neste grupo com o grupo SDRA grave. Ainda assim, não encontramos associação significativa entre as categorias de SDRA de acordo com a definição de Berlim e mortalidade.

Finalmente, o presente estudo aponta uma associação possível entre o gradiente de pressão e a mortalidade. A influência da pressão de distensão na mortalidade de pacientes pediátricos com diagnóstico de SDRA deveria ser futuramente investigada, pois se confirmada, seria um possível alvo para intervenção.

6 CONCLUSÕES

a) Pacientes pediátricos com SDRA representam 5% de todas as crianças que necessitam de ventilação mecânica e 3% de todas que necessitam de internação em UTIP.

b) A maioria dos casos de SDRA foi de origem pulmonar.

c) A prática de ventilação protetora não está totalmente implementada nas UTIs do estudo.

d) Não houve óbitos nos pacientes com LPA, enquanto quase a metade dos pacientes com SDRA morreram. A mortalidade da SDRA de origem extrapulmonar foi maior.

e) Não houve associação entre a relação PaO_2/FiO_2 e a disfunção de sistema nervoso central com a mortalidade. A presença o número de disfunções orgânicas à admissão tem associação com a mortalidade.

f) O pico de pressão inspiratória e o gradiente de pressão no primeiro dia de ventilação mecânica são fatores associados à mortalidade.

7 ANEXOS

Anexo A - Aprovação do Comitê de Ética e dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 20/02/2008, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0368/07**, intitulado: "**SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO E LESÃO PULMONAR AGUDA NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA: INCIDÊNCIA, MORTALIDADE E FATORES DE RISCO.**" apresentado pelo Departamento de **PEDIATRIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Dr. Eduardo Juan Troster**

Pesquisador (a) Executante: **Dr. Flávia Feijó Panico Rossi**

CAPPesq, 22 de Fevereiro de 2008

Prof. Dr. Eduardo Massad
**Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa**

À Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa- CAPPesq

Consulta referente ao projeto de pesquisa número:368/07

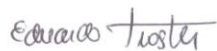
Título: Síndrome do desconforto respiratório agudo e lesão pulmonar aguda na população pediátrica: incidência, mortalidade e fatores de risco

Pesquisador responsável: Eduardo Juan Troster
Pesquisadora executante: Flávia F. Panico Rossi

Departamento: Pediatria

Prezados Doutores,

Gostaríamos de solicitar a dispensa do preenchimento do termo de Consentimento Livre e Esclarecido(TCLE) do projeto em questão, uma vez que o mesmo consiste em análise prospectiva de prontuários, não sendo realizada nenhuma intervenção em função do estudo.



Eduardo Juan Troster

Atenciosamente,



Flávia F. Panico Rossi

RECEBIDO POR: Mano
DATA: 03/10/08
Comissão de Ética para Análise de
Projeto de Pesquisa-CAPPesq - HCFMUSP




APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 17/12/2008, **APROVOU o(s) documento(s)** abaixo mencionado(s) no Protocolo de Pesquisa nº **0368/07**, intitulado: "**SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO E LESÃO PULMONAR AGUDA NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA: INCIDÊNCIA, MORTALIDADE E FATORES DE RISCO.**" apresentado pelo Departamento de **PEDIATRIA**.

• **Solicitação de dispensa de termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Pesquisador (a) Responsável: **Eduardo Juan Troster**

CAPPesq, 17 de Dezembro de 2008



Prof. Dr. Eduardo Massad
**Presidente da Comissão
de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa**

Anexo B - Ficha de Preenchimento

Incidência, Mortalidade e fatores preditivos de mortalidade em LPA / SDRA

Nome: _____ __sexo: masc()/fem()

DN: _____ Registro: _____

Idade: ___a ___m Etnia: _____

Patologias de base: 1) Hematológica: _____

2) Hepática: _____

3) Neurológica: _____

4) Nefrológica: _____

5) Outras: _____

Disfunções orgânicas na admissão: cardiovascular ()

Respiratória ()

Neurológica ()

Hematológica ()

Renal ()

Hepática ()

PRISM: _____

Data de internação: _____

Data do diagnóstico: LPA: _____ SDRA: _____

Relação PaO_2/FiO_2 : () 0-99 () 100-199 () 200-300

SDRA: () pulmonar _____

() extrapulmonar _____

Disfunções orgânicas no momento da inclusão:

() 1 () 2 () >2

Disfunções orgânicas na evolução: _____

Tempo de insuficiência respiratória aguda até o diagnóstico: _____

Óbito: ___ relacionado à insuficiência respiratória: ___ Outras causas: _____

Observações: _____

8 REFERÊNCIAS

1. Nitu ME, Eigen H. Respiratory failure. *Pediatr Rev.* 2009; 30(12):470-7.
2. Kezler M, Abubakar MK. Physiologic principles. In: Goldsmith JP; Karotkin EH. *Assisted ventilation of the neonate.* 5^a ed. Philadelphia: Elsevier, 2011.
3. Randolph AG, Meert KL, O'Neil ME, Hanson JH, Lueckett PM, Arnold JH, Gedeit RG, Cox PN, Roberts JS, Venkataraman ST, Forbes PW, Cheifetz IM, Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network. The Feasibility of conducting clinical trials in infants and children with acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 167(10):1334-40.
4. Farias JA, Fernandez A, Monteverde E, Flores JC, Baltodano A, Menchaca A, Poterala R, Panico F, Johnson M, von Dessauer B, Donoso A, Zavala I, Zavala C, Troster E, Pena Y, Flamenco C, Almeida H, Nilda V, Esteban A; Latin-American Group for Mechanical Ventilation in Children. Mechanical ventilation in pediatric intensive care units during the season for acute lower respiratory infection: a multicenter study. *Pediatr Crit Care Med.* 2012; 13(2):158-64.

5. López-Fernandez Y, Azagra AM, de la Oliva P, Modesto V, Sanchez JI, Parrilla J, Arroyo MJ, Reyes SB, Pons-Odena M, Lopez-Herce J, Fernandez RL, Kacmarek RM, Villar J; Pediatric Acute Lung Injury Epidemiology and Natural History (ED-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(12):3238-45.
6. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet.* 1967; 2:319-23.
7. Petty TL, Ashbaugh DG. The adult respiratory distress syndrome: clinical features, factors influencing prognosis and principles of management. *Chest.* 1971; 60(3):233-9.
8. 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.
9. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R. 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.

10. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS.: Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012; 307(23):2526-33.
11. De Luca D, Piastra M, Chidini G, Tissieres P, Calderini E, Essouri S, Medina Villanueva A, Vivanco Allende a, Pons-Odera M, Perez-Baena L, Hermon M, Tridente A, Conti G, Antonelli M, Kneyber M; 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(12):2083-91.
12. The Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. Consensus Recommendations From the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* .2015; 16(5):428-39.
13. Ware L, Matthay M. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000; 342(18):1334-49.
14. Wheeler AP, Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *Lancet*. 2007; 369(9572): 1553-64.
15. Bernard GR. Acute Respiratory distress syndrome a historical perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172(7):798-806.

16. Lassen HC. A preliminary report on the 1952 epidemic of poliomyelitis in Copenhagen with special reference to the treatment of acute respiratory insufficiency. *Lancet*. 1953; 1(6749):37-41.
17. Nash G, Blennerhassett JB, Pontoppidan H. Pulmonary lesions associated with oxygen therapy and artificial ventilation. *N Engl J Med*. 1967; 276(7):368-74.
18. Macklin MT, Macklin CC. Malignant interstitial emphysema of the lungs and mediastinum as an important occult complication in many respiratory diseases and other conditions: an interpretation of the clinical literature in the light of laboratory experiment. *Medicine*. 1944; 23:281-358.
19. Avignon PD, Hedenstrom G, Hedman C. Pulmonary complications in respirator patients. *Acta Med Scand Suppl*. 1956; 316:86-90.
20. Respirator lung syndrome. *Minn Med*. 1967; 50(11):1963-705.
21. Haitsma JJ, Slutsky AS. Ventilator induced lung injury. In: Papadakos PJ, Lachmann B. *Mechanical ventilation clinical applications and pathophysiology*. Philadelphia: Elsevier, 2008.
22. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157(1):294-323.
23. Dreyfuss D, Soler P, Saumon G. Mechanical ventilation induced pulmonary edema: interactions with previous lung alterations. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151(5):1568-75.

24. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis.* 1974; 110(5):556-65.
25. Dreyfuss D, Basset G, Soler P, Saumon G. Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis.* 1985; 132(4):880-4.
26. Parker JC, Hernandez LA, Longenecker GL, Peevy K, Johnson W. Lung edema caused by high peak inspiratory pressure in dogs. Role of increased microvascular filtration pressure and permeability. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 142(2):321-8.
27. Bouhuys A. Physiology and musical instruments. *Nature.* 1969; 221(5187):1199-204.
28. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 137(5):1159-64.
29. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med.* 2005; 31(6):776-84.
30. Slutsky AS, Ranieri M. Ventilator Induced lung injury. *N Engl J Med.* 2013; 369(22):2126-36.

31. Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178(4):346-55.
32. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, Corno E, Menaldo E, Davini O, Gandini G, Herrmann P, Mascia L, Quintel M, Slutsky AS, Gattinoni L, Ranieri VM. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175(2):160-6.
33. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma. *Proc Assoc Am Physicians.* 1998; 110(6):482-8.
34. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvlaho CR. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998; 338(6):347-54.
35. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. 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.

36. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, Lefrant JY, Prat G, Richecoeur J, Nieszkowska A, Gervais C, Baudot J, Bouadma L, Brochard L; Expiratory Pressure (Express) Study Group. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 299(6):646-55.
37. Meade M, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, Davies AR, Hand LE, Zhou Q, Thabane L, Austin P, Lapinsky S, Baxter A, Russell J, Skrobik Y, Ronco JJ, Stewart TE; Lung Open Ventilation Study Investigators. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 299(6):637-45.
38. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, Slutsky AS, Pullenayegum E, Zhou Q, Cook D, Brochard L, Richard JC, Lamontagne F, Bhatnagar N, Stewart TE, Guyatt G. 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.
39. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, Stewart TE, Briel M, Talmor D, Mercat A, Richard JC, Carvalho CR, Brower RG. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015; 372(8):747-55.

40. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med.* 1992; 18(6):319-21.
41. Pelosi P, Cadringer P, Bottino N, Panigada M, Carrieri F, Riva E, Lissoni A, Gattinoni L. Sigh in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159(3):872-80.
42. Girgis K, Hamed H, Khater Y, Kacmarek RM. A decremental PEEP Trial identifies the peep level that maintains oxygenation after lung recruitment. *Respir Care.* 2006; 51(10):1132-9.
43. Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Caramez MP, Arantes PR, Barros F, Souza CE, Victorino JA, Kacmarek RM, Barbas CS, Carvalho CR, Amato MB. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006, 174(3):268-78.
44. Boriosi JP, Sapru A, Hanson JH, Asselin J, Gildengorin G, Newman V, Sabato K, Flori HR. Efficacy and safety of lung recruitment in pediatric patients with acute lung injury. *Pediatr Crit Care Med.* 2011; 12(4):431-6.
45. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, Mercier E, Badet M, Mercat A, Baudin O, Clavel M, Chatellier D, Jaber S, Rosselli S, Mancebo J, Sirodot M, Hilbert G, Bengler C, Richecoeur J, Gannier M, Bayle F, Bourdin G, Leray V, Girard R, Baboi L, Ayzac L; PROSEVA Study Group.. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013; 368(23):2159-68.

46. Sud S, Friedrich JO, Sud S. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2010; 36(4):585-99.
47. Hodgson C, Keating JL, Holland AE, Davies AR, Smirneos L, Bradley SJ, Tuxen D. Recruitment manoeuvres for adults with acute lung injury receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012, Issue 6.
48. Fan E, Wilcox E, Brower R, Stewart TE, Mehta S, Lapinsky SE, Meade MO, Ferguson ND. Recruitment Maneuvers for acute lung injury a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178(11):1156-63.
49. Bindl L, Dresbach K, Lentze MJ. Incidence of acute respiratory distress syndrome in German children and adolescent: a population-based study. *Crit Care Med.* 2005; 33(1):209-12.
50. Erickson S, Schibler A, Numa A, Nuthall G, Yung M, Pascoe E, Wilkins B; 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(4):317-23.
51. 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.

52. Hu X, Qian S, Xu F, Huang B, Zhou D, Wang Y, Li C, Fan X, Lu Z, Sun B, 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(5):715-21.
53. Barreira ER, Munoz GO, Cavalheiro PO, Suzuki AS, Degaspere NV, Shieh HH, Martines JA, Ferreira JC, Lane C, Carvalho WB, Gilio AE, Precioso AR; Brazilian Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome Study Group. Epidemiology and outcomes of acute respiratory distress syndrome in children according to the Berlin definition: a multicenter prospective study. *Crit Care Med.* 2015; 43(5):947-53.
54. Yu WL, Lu ZJ, Wang Y, Shi LP, Kuang FW, Qian SY, Zeng QY, Xie MH, Zhang GY, Zhuang DY, Fan XM, Sun B; 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(1):136-43.
55. 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):980-85.
56. Flori HR, Glidden DV, Rutherford GHW, 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.

-
57. Albuali WH, Singh RN, Fraser DD, Seabrook JA, Kavanagh BP, Parshuram CS, Kornecki A. Have changes in ventilation practice improved outcome in children with acute lung injury? *Pediatr Crit Care Med.* 2007; 8(4):324-30.
58. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign. International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008; 36(1):296-327.

-
59. Santschi M, Randolph AG, Rimensberger PC, Jouvét P; Pediatric Acute Lung Injury Mechanical Ventilation Investigators; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network; European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care. Mechanical ventilation strategies in children with acute lung injury: a survey on stated practice pattern*. *Pediatr Crit Care Med.* 2013; 14(7):e332-7.
 60. Santschi M, Jouvét P, Leclerc F, Gauvin F, Newth CJ, Carroll CL, Flori H, Tasker RC, Rimensberger PC, Randolph AG; PALIVE Investigators; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network (PALISI); European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC). Acute lung injury in children: therapeutic practice and feasibility of international clinical trials* *Pediatr Crit Care Med.* 2010; 11(6):681- 9.
 61. 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(1):2-8.
 62. Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, Holford TR. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol.* 1995; 48(12):1503-10.
 63. 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.

-
64. Hanson A, Göthberg S, Nilsson K, Hedenstierna G. Lung aeration during ventilation after recruitment guided by tidal elimination of carbon dioxide and dynamic compliance was better than after end-tidal carbon dioxide targeted ventilation: a computed tomography study in surfactant-depleted piglets*. *Pediatr Crit Care Med*. 2011; 12(6):e362-8.
 65. Schouten LR, Veltkamp F, Bos AP, van Woensel JB, Serpa Neto A, Schultz MJ, Wösten-van Asperen RM. Incidence and Mortality of Acute Respiratory Distress Syndrome in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2016; 44(4):819-29.
 66. Loring SH, O'Donnell CR, Behazin N, Malhotra A, Sarge T, Ritz R, Novack V, Talmor D. Esophageal pressures in acute lung injury: Do they represent artifact or useful information about transpulmonary pressure, chest wall mechanics, and lung stress? *J Appl Physiol (1985)*. 2010; 108(3):515-22.
 67. Barbas CS, Matos GF, Amato MB, Carvalho CR. Goal-oriented respiratory management for critically ill patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Res Pract*. 2012; 2012:952168.
 68. de Matos GF, Stanzani F, Passos RH, Fontana MF, Albaladejo R, Caserta RE, Santos DC, Borges JB, Amato MB, Barbas CS. How large is the lung recruitability in early acute respiratory distress syndrome: a prospective case series of patients monitored by computed tomography. *Crit Care*. 2012; 16(1):R4.

69. Petrucci N, De Feo C. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28; 2:CD003844.

APÊNDICES

Apêndice A - Artigo publicado

Risk Factors for Mortality and Outcomes in Pediatric Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome*

Flávia F. Panico, MD¹; Eduardo J. Troster, PhD^{2,3}; Cindy S. Oliveira, MD⁴; Aline Faria, MD⁴; Michelle Lucena, MD⁵; Paulo R. D. João, MD⁵; Everardo D. Saad, MD⁶; Flávia A. K. Foronda, PhD¹; Artur F. Delgado, PhD¹; Werther Brunow de Carvalho, PhD¹

Objectives: Children admitted to PICUs often present with or develop respiratory failure that requires mechanical ventilation. We prospectively identified children admitted to three general PICUs, with the goal of identifying risk factors for mortality.

Design: Prospective multicenter observational study.

Setting: Three general PICUs, two in São Paulo and one in Curitiba, Brazil.

Patients: Children aged between 1 month and 15 years, consecutively admitted between August 2008 and July 2010, with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome that developed at least 12 hours after invasive or noninvasive mechanical ventilation.

Interventions: None.

Measurements and Main Results: We used logistic regression models to explore the relationship between death and independent variables. Of 3,046 patients admitted to the three PICUs, 1,658 patients underwent mechanical ventilation, and 84 fulfilled the acute lung injury/acute respiratory distress syndrome inclusion criteria and were analyzed. Nearly 60% were boys, and the median age was 31 months. Pressure control/assist control was the initial mode of mechanical ventilation in 86% of cases, and the median durations of mechanical ventilation and PICU stay were 12 and

15 days, respectively. None of the eight patients with acute lung injury died, whereas 33 of 76 of the remaining patients with acute respiratory distress syndrome died, for an overall mortality rate of 39.3% (95% CI, 28.8–50.6%). In different multivariate logistic regression model, the number of organ dysfunctions at admission, peak inspiratory pressure, airway pressure gradient on day 1, and the mean airway pressure gradient over the first 7 days of mechanical ventilation were significantly associated with mortality.

Conclusion: Mortality is high in pediatric acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. Mechanical ventilation-associated risk factors for death among such patients are potential targets for intervention. (*Pediatr Crit Care Med* 2015; 16:e194–e200)

Key Words: acute respiratory distress syndrome; children; mechanical ventilation; multivariate analysis; survival analysis

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute lung injury (ALI) are heterogeneous manifestations of the same pathologic entity that may be triggered by several pulmonary and extrapulmonary causes and lead to severe respiratory failure (1, 2). Diagnostic criteria for ARDS and ALI were published in 1994 (3) and have been revised recently in the attempt to improve the reliability and validity of definitions (4). What was previously known as ALI is currently termed mild ARDS (i.e., P_{aO_2}/F_{iO_2} ratio > 200 mm Hg and ≤ 300 mm Hg with positive end-expiratory pressure [PEEP] or continuous positive airway pressure ≥ 5 cm H_2O), whereas the previous denomination of ARDS has been divided into moderate (P_{aO_2}/F_{iO_2} ratio > 100 mm Hg and ≤ 200 mm Hg with PEEP ≥ 5 cm H_2O) and severe ARDS (P_{aO_2}/F_{iO_2} ratio ≤ 100 mm Hg with PEEP ≥ 5 cm H_2O) (4).

Children admitted to ICUs often present with or develop severe respiratory failure that requires mechanical ventilation (MV) (5, 6). Previous studies have reported on the prevalence of ARDS among children admitted to ICUs, as well as on the mortality rates in such patients (6–10). Although only a few studies have been conducted to identify prognostic factors

*See also p. 679.

¹Pediatric Intensive Care Unit, Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, São Paulo University Medical School, São Paulo, Brazil.

²Department of Pediatrics, São Paulo University Medical School, São Paulo, Brazil.

³Pediatric Intensive Care Unit, Albert Einstein Hospital, São Paulo, Brazil.

⁴Pediatric Intensive Care Unit, Federal University of São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brazil.

⁵Pediatric Intensive Care Unit, Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba, Brazil.

⁶Dendrix Research, São Paulo, Brazil.

Dr. Troster is employed by Hospital Israelita Albert Einstein - SP - Brazil and lectured for mechanical ventilation courses in Brazil. The remaining authors have disclosed that they do not have any potential conflicts of interest.

For information regarding this article, E-mail: fifa@uol.com.br; flavia.rossi@einstein.br

Copyright © 2015 by the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies

DOI: 10.1097/PCC.0000000000000490

e194 www.pccmjournal.org

September 2015 • Volume 16 • Number 7

Copyright © 2015 by the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

for mortality in pediatric ARDS, the currently available factors include the presence of multiple organ system failure, an increased Pediatric Risk of Mortality (PRISM) score (9), a lower P_{aO_2}/F_{iO_2} ratio (8), and the presence of neurologic dysfunction (8). Furthermore, ventilator variables, such as peak inspiratory pressure (P_{insp}) and tidal volume, influence outcomes of MV in adults and children (11, 12). More recently, the driving pressure—defined as plateau inspiratory pressure minus PEEP—has been found to be associated with increased mortality among adult patients with ARDS (13).

In the current study, we prospectively identified children admitted to three general PICUs, with the goal of identifying the prevalence, clinical features, and risk factors for mortality among such patients. Based on our practice, we hypothesized that prevalence and mortality rates in the study setting would be higher than those reported in the literature.

METHODS

Study Design

In this observational study, patient care was left to the discretion of attending physicians at the three participating PICUs (Instituto da Criança Prof. Pedro de Alcântara; Federal University of São Paulo; and Pequeno Príncipe Hospital). As a result, MV did not follow a unified protocol. However, these PICUs belong to teaching hospitals, and physicians involved in patient care were aware of protective ventilation strategies proposed for patients with ARDS, such as the avoidance of high tidal volumes, limitation of P_{insp}, use of permissive hypercapnia, and titration of PEEP in order to minimize exposure to high F_{iO_2} . The use of sedation and neuromuscular blockade, as well as other interventions that may accompany MV, was not recorded for the present study.

Eligible patients were children aged between 1 month and 15 years, consecutively admitted between August 2008 and July 2010 to the PICU of the first two of the three participating institutions (and between August 2009 and August 2010 for the Pequeno Príncipe Hospital PICU), and who had received invasive or noninvasive MV for at least 12 hours. Patients were screened for enrollment on a daily basis by one of the three investigators assigned to collect data in each PICU. Chest radiographs were reviewed by these authors and by another physician at each PICU to confirm bilateral infiltrates. Among eligible children, enrolled patients were those that developed ALI or ARDS, according to the 1994 criteria (3); for enrollment, ALI or ARDS could have been diagnosed already at admission or during PICU stay, but by using the criterion of 12 hours of MV, we aimed at excluding from the analysis patients that were initially unstable from disturbances in gas exchange not related to ALI/ARDS. Patients were followed until PICU discharge or death, whichever occurred first.

The exclusion criteria were the presence of preexisting chronic respiratory or cardiac disease; congestive heart failure as the primary cause of respiratory failure; signs of left-atrial hypertension; acute pulmonary edema after volume expansion and improvement less than 12 hours after treatment with a diuretic; or a previous diagnosis of ALI/ARDS in the same hospital admission. The protocol for the current study

was approved by the institutional review boards of the three participating institutions, and written informed consent was waived, given the observational nature of the study.

Statistical Analysis

Data were collected by daily chart review until discharge from the PICU or death, whichever occurred first. The main variables of interest when the study was designed were patient sex, age, weight, underlying disease, type and number of organ dysfunction, PRISM score (14), and ventilator and blood-gas variables. Given the emerging data on the potential prognostic role of the driving pressure, we decided to analyze the airway pressure gradient, which was computed as P_{insp} minus PEEP as computing the driving pressure would have required measurement of the plateau pressure, something which was not done routinely. Underlying disease was categorized as follows: no previous illnesses, neurologic, oncologic/hematologic, hepatic, renal, rheumatic, surgical, and other diseases. Sepsis and organ dysfunction were identified using Goldstein criteria (15). Organ dysfunction was recorded at admission and daily during the PICU stay, but only the values at admission were used in the analysis. Ventilator and blood-gas variables were collected for each day but are summarized herein only for day 1, day 3, and day 7 after enrollment. Due to logistic features of the three participating PICUs, arterial blood-gas analyses were always performed between 7 AM and 9 AM; thus, day 1 arterial blood-gas variables refer to assessments made in the first morning following the diagnosis of ALI/ARDS. No attempt was made to set the airway pressure gradient according to predefined values, as done by previous investigators for the driving pressure (13). The airway pressure gradient was analyzed in two ways: first, as the value for the first day; second, as the mean of the individual daily values computed for the first 7 days. The main outcome of interest in the study was death, defined as PICU mortality and analyzed categorically.

Summary measures for ventilator and blood-gas variables were computed removing from their denominators the numbers of days for which values were not available. Correlations between continuous variables were explored using scatter plots and the Spearman rank coefficient (ρ); 95% CIs were computed for the estimates of interest. Logistic regression models were used to explore the relationship between death and one or more independent variables. In these models, the number of organ dysfunctions at admission (ODAs) to the PICU, the PRISM score, and the airway pressure gradient were treated as continuous variables. Multicollinearity was dealt with informally using clinical judgment, as well as formally using measures of association when appropriate. The number of independent variables included in a logistic regression model was limited as to allow a maximum of 10 events per variable (16); in order to achieve this goal, several models were assessed in a sequential fashion, using clinical judgment to identify a final relevant model that fulfilled this criterion. Two-tailed *p* values of less than 0.05 were considered indicative of significant differences between groups and for assessing the statistical significance of odds ratios (ORs). Statistical analysis was conducted using MedCalc software (version 11.3.3.0; Mariakerke, Belgium).

Panico et al

RESULTS

Patient Characteristics

During the study period, a total of 3,046 patients were admitted to the three PICUs, 1,658 (54.4%) of which underwent MV. Eighty-four children (2.75% of the total and 5.1% of those undergoing MV) fulfilled the ALI/ARDS inclusion criteria and were analyzed. Fifty-one such patients were admitted to the PICU at Instituto da Criança, whereas 17 and 16 patients were admitted to the other two PICUs, respectively. Figure 1 displays the flow diagram for the study, whereas Table 1 shows the chief demographic and clinical features of patients. More male patients fulfilled the study criteria, and the median age of children was 31 months (range, 1 mo to 14.9 yr). Neurologic and neoplasms/hematologic disorders were the most frequent underlying diagnoses, whereas respiratory, cardiac, and hematologic dysfunctions were the most common ODAs. The median number of ODAs was 2, and the mean PRISM score was 12.1. As shown in Table 1, two patients had no ODA when first assessed in the PICU; one developed respiratory dysfunction (thus qualifying for the study), and the other developed respiratory dysfunction and dysfunction of multiple organs. ARDS of pulmonary origin accounted for 54 cases (64.3%), whereas an extrapulmonary cause was present in 22 patients (26.2%); eight patients had ALI only.

Ventilator and Blood-Gas Variables

Ventilator and blood-gas variables for days 1, 3, and 7 are shown in Table 2. Tidal volumes were not available for all patients, as some mechanical ventilators did not provide such measures. Mean tidal volumes were as follows: day 1 (*n* = 34), 7.5 ± 1.7 mL/kg; day 3 (*n* = 42), 8.2 ± 2.1 mL/kg; and day 7 (*n* = 27), 8.4 ± 1.7 mL/kg. The most common initial mode of ventilation used was

pressure control/assist control (86%), followed by pressure control synchronized intermittent mandatory ventilation with pressure-support ventilation (9.5%). Noninvasive ventilation, pressure release volume control ventilation, and high-frequency

TABLE 1. Baseline Demographic and Clinical Features of Children With Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome (n = 84)

Characteristic	n (%)
Gender	
Female	33 (39.3)
Male	51 (60.7)
Age, median, interquartile range (mo)	31, 9–85
Underlying diagnosis	
Neurologic disorder	21 (25.0)
Oncologic/hematologic disorder	15 (17.9)
Surgical	9 (10.7)
Hepatic	8 (9.5)
None	12 (14.3)
Others	19 (22.6)
ODAs*	
Respiratory	82 (97.6)
Cardiac	30 (35.7)
Hematologic	25 (29.8)
Neurologic	21 (25.0)
Hepatic	15 (17.9)
Renal	8 (9.5)
None	2 (2.4)
No. of ODAs	
≤ 2	52 (61.9)
> 2	32 (38.1)
Pediatric Risk of Mortality score, mean ± sd	12.1 ± 6.5

ODA = organ dysfunctions at admission.

*Patients could have more than one ODA.

TABLE 2. Specific Interventions Used During Mechanical Ventilation

Treatment	n (%)
Corticosteroids	32 (38.6)
High-frequency oscillatory ventilation	6 (7.2)
Prone position	24 (28.9)
Recruitment maneuvers	23 (27.7)
Surfactant	2 (2.4)

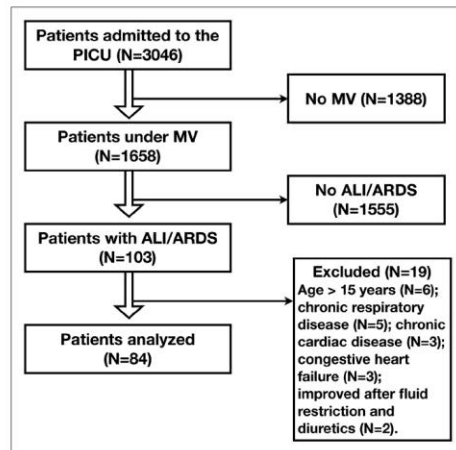


Figure 1. Study flow diagram. ALI = acute lung injury, ARDS = acute respiratory distress syndrome, MV = mechanical ventilation.

TABLE 3. Ventilator and Gas-Exchange Variables Along the First Week of Mechanical Ventilation

Variable	Day 1	Day 3	Day 7
Peak inspiratory pressure, cm H ₂ O	28 ± 6	28 ± 6	27 ± 7
Positive end-expiratory pressure, cm H ₂ O	10 ± 4	11 ± 3	11 ± 4
Airway pressure gradient, cm H ₂ O	18 ± 4	17 ± 5	16 ± 5
pH	7.3 ± 0.1	7.3 ± 0.1	7.4 ± 0.1
Paco ₂ , mm Hg	46 ± 17	44 ± 13	49 ± 21
Pao ₂ /Fio ₂ , mm Hg	145 ± 69	172 ± 104	153 ± 75

Values are mean ± SD.

oscillatory ventilation (HFOV) were initial modes of ventilation in only three patients. Evita 4 and Evita XL (Dräger, Luebeck, Germany), Newport E 500 and Newport E360 (Newport medical instruments; Covidien, Dublin, Ireland), Dixtal Dx3010 (Dixtal-Philips, Amsterdam, The Netherlands), and Inter 3 and Inter 5 (Intermed, São Paulo, Brazil) were the ventilators used during the study period. Overall, the median durations of MV and length of ICU stay were 12 and 15 days, respectively. Extracorporeal membrane oxygenation was not used. Specific treatments, such as use of prone position, recruitment maneuvers, surfactant, steroids, and HFOV, are described in Table 3.

Mortality and Risk Factors for Death

Of the 84 cases of ALI or ARDS, eight patients (9.5%) had ALI only, 62 patients (73.8%) had ARDS as the initial diagnosis, and 14 patients (16.6%) had ALI at study entry and developed ARDS while in the PICU (ALI/ARDS). None of the eight patients with ALI died, whereas 33 of 76 of the remaining patients with ARDS died, for a PICU mortality rate of 43.4% (95% CI, 32.1–55.3%). The overall PICU mortality rate for ALI or ARDS was thus 39.3% (95% CI, 28.8–50.6%). PICU mortality for patients with extrapulmonary ARDS (14/22) was significantly higher than for direct ARDS (19/54; *p* = 0.039). When only respiratory dysfunction was present, mortality was 23.1% (95% CI, 9.0–43.7%). Of the 33 deaths, 18 were due to respiratory failure, and 15 were

attributed to other causes (nine were due to refractory shock, three were considered brain deaths, one was due to multiple organ dysfunction, one was due to myocardial ischemia, and one when was in palliative care).

In univariate logistic regression, factors significantly associated with mortality were the number of ODAs (OR = 1.90; 95% CI, 1.21–2.97; *p* = 0.005), PRISM score (OR = 1.08; 95% CI, 1.01–1.17; *p* = 0.030), P_{insp} on day 1 (OR = 1.11; 95% CI, 1.02–1.20; *p* = 0.016), and mean airway pressure gradient over the first 7 days (OR = 1.34; 95% CI, 1.16–1.55; *p* < 0.001). Furthermore, there was a marginal association between mortality and the airway pressure gradient on day 1 (OR = 1.11; 95% CI, 1.00–1.23; *p* = 0.056). Age, gender, PICU of origin, tidal volume, the Pao₂/Fio₂ ratio, ARDS categories according to the Berlin classification, and neurologic dysfunction were not associated with mortality.

In multivariate analysis, five variables were assessed for their independent association with mortality: the number of ODAs, PRISM score, the P_{insp} on day 1, the airway pressure gradient on day 1, and the mean airway pressure gradient over the first 7 days of MV. However, the influence of the latter two variables was explored in separate models, given the overlap of their clinical significance and given the fact that the airway pressure gradient on day 1 is more likely to be a true baseline patient variable, whereas the mean airway pressure gradient over the first 7 days potentially carries both baseline and on-treatment prognostic information. Of note, there was no significant correlation between airway pressure gradient on day 1 and P_{insp} on day 1 (*ρ* = 0.185; *p* = 0.107), but the association between airway pressure gradient on day 1 and the mean airway pressure gradient over the first 7 days was statistically significant (*ρ* = 0.600; *p* < 0.001).

In a model including number of ODAs, PRISM score, and the P_{insp} on day 1, the PRISM score was the only variable with no statistically significant independent association with mortality (data not shown). Two subsequent models were examined that included the number of ODAs and the PRISM score, the first with airway pressure gradient on day 1 and the second with the mean airway pressure gradient over the first 7 days; in both cases, the number of ODAs and the airway pressure gradient (both on day 1 and the mean over the first 7 d) remained significantly associated with mortality, whereas PRISM was not independently associated with this outcome. The first of

TABLE 4. Association Between Potential Predictive Variables and Mortality, Including the Airway Pressure Gradient on Day 1 in the Model

Variable	Multivariate OR (95% CI)	<i>p</i> for Multivariate Analysis
No. of organ dysfunctions at admission	2.08 (1.20–3.60)	0.009
Pediatric Risk of Mortality score	1.01 (0.92–1.10)	0.857
Airway pressure gradient on day 1	1.13 (1.00–1.28)	0.042

OR = odds ratio.

Panico et al

these models, displayed in Table 4, showed that each increase by 1 cm H₂O in airway pressure gradient on day 1 was associated with a 13% increase in mortality (data not shown for the model with the mean airway pressure gradient over the first 7 d). The final logistic regression model is shown in Table 5; according to this model, both the number of ODAs and the Pinsp on day 1 were significantly associated with mortality, whereas the airway pressure gradient on day 1 was not. Each increase by 1 cm H₂O in Pinsp on day 1 was associated with a 13% increase in mortality.

DISCUSSION

There is wide variation in PICU mortality rates reported in different countries and institutions. Such variability may be related to several factors, foremost among which are patient profile, ventilatory practices, and the availability of resources, such as sufficient number of PICU beds, modern ventilators, and HFOV. This is the first incidence study performed in pediatric ARDS patients in Brazil. Contrary to our original hypothesis, the prevalence and mortality we found are similar to those reported by other authors, who have found that ARDS develops in approximately 1–4% of children admitted to ICUs and that such patients display mortality that range from 20% to 60% (6–10). We found an overall PICU mortality rate of nearly 40% for patients with ALI/ARDS, and our findings are in agreement with some previous studies (6, 9, 10, 17). On the other hand, we found a lower mortality rate than the 60% reported in China by Yu et al (7). Likewise, our findings differ from those reported by Flori et al (8) and López-Fernández et al (18), who found mortality rates of 22% and 26% for pediatric ALI/ARDS, respectively. The former study included nonintubated patients, and the latter had nearly 20% of patients with respiratory syncytial virus, both facts leading to lower mortality rates. Therefore, our PICU mortality rate likely reflects the characteristics of our patients, the majority of which (85%) had an underlying disease; of note, in several previous studies, patients with chronic illnesses represented only 32–60% of the populations analyzed (7, 8, 10, 17, 18). In

our study, patient care was left to the discretion of the attending physician, whereas in some studies, there was a predefined ventilation protocol (17, 18). Although using protocols may improve results and control for confounding variables, recent data suggest that there is wide variability regarding ventilation practices in PICUs. For example, Santschi et al (19) demonstrated in a recent survey involving 59 PICUs in Europe and North America that pediatric intensivists are aware of protective ventilation strategies; however, when dealing with patients with ALI/ARDS in practice, tidal volumes above 10 mL/kg and Pinsp above 35 cm H₂O are often tolerated. Those authors also showed little correlation between use of PEEP and FiO₂.

When only patients with ALI are considered, no deaths occurred, as reported by other investigators (10, 18). It should be pointed out that there were only eight patients with ALI alone in our study, and such patients also represented the minority of cases of ALI/ARDS in previous studies (10, 17, 18). It is possible that many children with ALI are not diagnosed and referred to the PICU, thus being managed in the ward (20). Therefore, the frequent shortage of beds in the three PICUs participating in our study may have led to very few patients with ALI being analyzed, thus inflating the mortality rate.

With regard to ventilatory practices as possible determinants of mortality, efforts are made in clinical practice to avoid high plateau pressures and tidal volumes. On the other hand, previous studies have shown that both of these variables are poor surrogates for lung strain (21–23). Furthermore, it is conceivable that the driving pressure is implicated in lung injury, as found in adult patients with ARDS (13, 24). Recently, a meta-analysis of clinical trials looked at all factors that might be associated with outcomes in adult ARDS patients (25): the authors postulated that the driving pressure is a very important variable to be controlled for at the bedside, as higher driving pressures were associated with mortality; furthermore, they found that high driving pressures are associated with mortality even when using “protective” tidal volumes and plateau pressures. To our knowledge, the univariate association between higher airway pressure gradients and mortality found in the current study has not been reported in the pediatric literature, notwithstanding the fact that the multivariate association is absent when adjustment is made for Pinsp. Interestingly, we found no significant correlation between airway pressure gradient on day 1 and Pinsp on day 1, thus justifying their joint assessment in multivariate analysis.

Our study suffers from a chief limitation, which is the use of the airway pressure gradient instead of the driving pressure. Although the latter is a more appropriate measure, the vast majority of our patients were ventilated on pressure-control mode. Under such mode, the measurement of the driving pressure would have required an inspiratory pause, with no respiratory effort, to check for the plateau pressure, something which was not routinely done. We therefore decided to analyze the airway pressure gradient as defined above. In recent experimental and clinical studies, the airway pressure gradient has been described, albeit not regarding its association with PICU mortality (19, 26, 27). With this limitation in mind, we found that both the airway pressure gradient on day 1 and the

TABLE 5. Association Between Predictive Variables and Mortality, Including the Peak Inspiratory Pressure on Day 1 and the Airway Pressure Gradient on Day 1 in the Model

Variable	Multivariate OR (95% CI)	p for Multivariate Analysis
No. of organ dysfunctions at admission	2.16 (1.27–3.67)	0.005
Peak inspiratory pressure on day 1	1.13 (1.03–1.25)	0.010
Airway pressure gradient on day 1	1.09 (0.96–1.23)	0.178

OR = odds ratio.

mean airway pressure gradient over the first 7 days are associated with mortality. The former may reflect the degree of lung injury at admission, with higher values identifying patients with decreased compliance. On the other hand, the association between the mean airway pressure gradient over the first 7 days and mortality suggests that this variable is a marker of iatrogenic MV, notwithstanding the fact that patients with higher levels of this variable also had higher baseline airway pressure gradients. If this hypothesis is correct, physicians caring for pediatric patients with ARDS should monitor the airway pressure gradient, as already proposed by some in adult ARDS (13). Also, if the prognostic role of the airway pressure gradient is confirmed, it could be speculated that the use of higher levels of PEEP in patients needing higher P_{insp} could be somewhat protective. Despite the lack of multivariate association when adjustment is made for P_{insp} on day 1, we propose that the prognostic impact of the airway pressure gradient on mortality, and the role for controlling this variable during MV, should be further investigated.

Our study suffers from some additional limitations, the first one being the lack of data on tidal volumes for all patients, something generally due to the features of ventilators used in one of the PICUs. Despite the absence of tidal volumes for all patients, we could not find an association of high tidal volume with mortality. In addition, we found no association between PICU of origin and mortality in our analysis. A second limitation of our study is the number of patients ($n = 84$), which precludes definitive conclusions. As pointed out by previous authors, this is a recurring problem in studies on pediatric ARDS, a setting for which randomized controlled trials evaluating mortality are nearly impossible (18, 28). Finally, the lack of a standardized protocol for patient care may have introduced several confounding factors in the study of the association between prognostic variables and death. On the other hand, this approach may enhance the generalizability of our results, which should ideally be independently confirmed by other groups.

With regard to other possible risk factors for mortality, both the number of ODAs and PRISM scores were predictive of mortality in univariate analyses. However, only the former confirmed its prognostic role in multivariate analysis. Regarding P_{insp}, previous studies with protective ventilation have usually recommended limiting plateau pressures to 30 cm H₂O and tidal volume to 6 mL/kg, in order to avoid regional hyperinflation and ventilator-induced lung injury. Dreyfuss et al (29) demonstrated that MV with high inflation pressure and high tidal volume induced pulmonary edema in rats. In a subsequent study, the same group demonstrated that the edema was related to changes in lung volumes and not in airway pressure (30). Recently, a meta-analysis, whose objectives were to assess the effects of ventilation with lower tidal volumes on morbidity and mortality, showed that the overall mortality was significantly lower in the lung-protective ventilation group (11). In our study, we found that higher P_{insp} on day 1 was independently associated with mortality. On the other hand, we did not find the P_{aO₂/F_{iO₂} ratio, the Berlin classification,}

or the presence of neurologic dysfunction, to be predictive of mortality, as shown previously in the literature.

The major findings of the current study may be summarized as follows: 1) patients with ARDS represent nearly 5% of all children requiring MV and 3% of those requiring PICU admission; 2) despite changes in ventilation practices toward protective ventilation, mortality related to ARDS is high; and 3) both P_{insp} and the airway pressure gradient on day 1 are risk factors for death, although only the former appears to be independently so. We confirmed that the number of ODAs is associated with higher PICU mortality. We therefore believe that the influence of driving pressures on mortality should be further investigated, as this could represent a possible target for intervention.

REFERENCES

1. Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Esteban A: Epidemiology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27:327-336
2. Wheeler AP, Bernard GR: Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: A clinical review. *Lancet* 2007; 369:1553-1564
3. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al: Report of the American-European Consensus conference on acute respiratory distress syndrome: Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Consensus Committee. *J Crit Care* 1994; 9:72-81
4. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al: Acute respiratory distress syndrome: The Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307:2526-2533
5. Khemani RG, Markovitz BP, Curley MA: Characteristics of children intubated and mechanically ventilated in 16 PICUs. *Chest* 2009; 136:765-771
6. Farias JA, Fernández A, Monteverde E, et al: Latin-American Group for Mechanical Ventilation in Children: Mechanical ventilation in pediatric intensive care units during the season for acute lower respiratory infection: A multicenter study. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13:158-164
7. 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
8. Flori HR, Glidden DV, Rutherford GW, et al: Pediatric acute lung injury: Prospective evaluation of risk factors associated with mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:995-1001
9. 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
10. 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
11. Petrucci N, De Feo C: Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2:CD003844
12. Albuli WH, Singh RN, Fraser DD, et al: Have changes in ventilation practice improved outcome in children with acute lung injury? *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8:324-330
13. de Matos GF, Stanzani F, Passos RH, et al: How large is the lung recruitability in early acute respiratory distress syndrome: A prospective case series of patients monitored by computed tomography. *Crit Care* 2012; 16:R4
14. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR: Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med* 1988; 16:1110-1116
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

Panico et al

16. Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, et al: Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol* 1995; 48:1503-1510
17. 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
18. 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
19. Santschi M, Jouvet P, Leclerc F, et al; PALIVE Investigators; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network (PALISI); European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC): Acute lung injury in children: Therapeutic practice and feasibility of international clinical trials. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11:681-689
20. 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
21. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, et al: Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:160-166
22. Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P, et al: Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:346-355
23. Loring SH, O'Donnell CR, Behazin N, et al: Esophageal pressures in acute lung injury: Do they represent artifact or useful information about transpulmonary pressure, chest wall mechanics, and lung stress? *J Appl Physiol (1985)* 2010; 108:515-522
24. Barbas CS, Mates GF, Amato MB, et al: Goal-oriented respiratory management for critically ill patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Res Pract* 2012; 2012:952168
25. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, et al: Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015; 372:747-755
26. Cruces P, Donoso A, Valenzuela J, et al: Respiratory and hemodynamic effects of a stepwise lung recruitment maneuver in pediatric ARDS: A feasibility study. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48:1135-1143
27. Hanson A, Göthberg S, Nilsson K, et al: Lung aeration during ventilation after recruitment guided by tidal elimination of carbon dioxide and dynamic compliance was better than after end-tidal carbon dioxide targeted ventilation: A computed tomography study in surfactant-depleted piglets. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:e362-e368
28. 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
29. Dreyfuss D, Basset G, Soler P, et al: Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:880-884
30. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, et al: High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1159-1164

Apêndice B - Editorial publicado

Editorials

in pediatric patients with ALI, similar to the Adult ARDSNet trial, they would then need to show whether or not use of albuterol improves clinical outcomes in these patients before a change in practice is recommended. There is much more work to do.

REFERENCES

- Weiss LN: The diagnosis of wheezing in children. *Am Fam Physician* 2008; 77:1109–1114
- Brand PL, Baraldi E, Biegaard H, et al: Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: An evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32:1096–1110
- Levin DL, Garg A, Hall LJ, et al: A prospective randomized controlled blinded study of three bronchodilators in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis on mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9:598–604
- Fang X, Fukuda N, Barbry P, et al: Novel role for CFTR in fluid absorption from the distal airspaces of the lung. *J Gen Physiol* 2002; 119:199–207
- Johnson MD, Bao HF, Helms MN, et al: Functional ion channels in pulmonary alveolar type I cells support a role for type I cells in lung ion transport. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103:4964–4969
- Sakuma T, Okaniwa G, Nakada T, et al: Alveolar fluid clearance in the resected human lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:305–310
- Frank JA, Briot R, Lee JW, et al: Physiological and biochemical markers of alveolar epithelial barrier dysfunction in perfused human lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 293:L52–L59
- The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network: Randomized, placebo-controlled clinical trial of an aerosolized β_2 -agonist for treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:561–568
- Ramsi MA, Henry M, Milla CE, et al: Inhaled β_2 -Agonist Therapy Increases Functional Residual Capacity in Mechanically Ventilated Children With Respiratory Failure. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16:e189–e193
- Hoshiko K, Morley J: Exacerbation of airway hyperactivity by (*L*,) salbutamol in sensitized guinea pig. *Jpn J Pharmacol* 1993; 63:159–163
- Johansson F, Rydberg I, Aberg G, et al: Effects of albuterol enantiomers on in vitro bronchial reactivity. *Clin Rev Allergy Immunol* 1996; 14:57–64
- Penn RB, Frielle T, McCullough JR, et al: Comparison of R-, S-, and RS-albuterol interaction with human beta 1- and beta 2-adrenergic receptors. *Clin Rev Allergy Immunol* 1996; 14:37–45
- Morley J: Anomalous effects of albuterol and other sympathomimetics in the guinea pig. *Clin Rev Allergy Immunol* 1996; 14:65–89

Goal-Directed Mechanical Ventilation in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: What Pressure Variable Should Be the Goal?*

Guillaume Emeriaud, MD, PhD
Philippe Jouve, MD, PhD
Jacques Lacroix, MD, FRCPC, FAAP
 Division of Pediatric Critical Care
 Department of Pediatrics
 Sainte-Justine Hospital
 Université de Montréal
 Montréal, QC, Canada

In 1967, Ashbaugh et al (1) described what they called “adult respiratory distress syndrome” (ARDS), a condition in which hyaline membranes were observed in critically ill adult lungs, much like the syndrome observed in premature infants. The term “adult” in the acronym ARDS was later changed to “acute,” and it is now well known that ARDS pathophysiology strongly differs from the neonatal disease.

*See also p. e194.

Key Words: acute lung injury; acute respiratory distress syndrome; child; critical care; driving pressure

Dr. Emeriaud received grant support from Fonds de Recherche du Québec-Santé (Dr. Emeriaud’s research program is supported by a Clinical research scholarship from Fonds de Recherche du Québec-Santé). Dr. Jouve received grant support from Fonds de Recherche du Québec-Santé and disclosed that a respirator was lent by Maquet Medical and NIM3 monitor lent by Philips Medical for research purposes. Dr. Lacroix has disclosed that he does not have any potential conflicts of interest.

Copyright © 2015 by the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies

DOI: 10.1097/PCC.0000000000000521

Pediatric Critical Care Medicine

www.pccmjournal.org 679

Copyright © 2015 by the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

A complex association of lung epithelium damage, vascular endothelium lesions, dysregulated inflammation and coagulation, and loss of surfactant results in increased permeability of the alveolar capillary barrier, with protein rich edema fluid in the alveoli (2).

The complexity and heterogeneity of this syndrome led to multiple attempts to standardize the definition and management of ARDS. In 2005, the American-European conference provided the first consensual definitions of acute lung injury (ALI) and ARDS (3). This definition was updated in 2012 in Berlin, where the concept of mild, moderate, and severe ARDS was introduced (4). In order to take into account pediatric specificities, the international Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC) recently provided recommendations for the definition and management of pediatric ARDS (PARDS) (5). One important conclusion of this conference was the need for more pediatric studies in the field.

In this issue of *Pediatric Critical Care Medicine*, Panico et al (6) report an observational cohort study describing the epidemiology of ALI and ARDS in three Brazilian hospitals in Sao Paulo. The diagnostic criteria advocated by the American-European consensus conference were used because the Berlin definition and PALICC recommendations were not available when the study was designed. All children who were 1 month to 15 years old admitted to the participating PICUs between August 2008 and July 2010 and who had ALI or ARDS criteria after at least 12 hours of invasive or noninvasive mechanical ventilation were included. ALI/ARDS was diagnosed in 84

Editorials

cases, among 3,046 PICU patients (incidence rate of 2.8%) and 1,658 ventilated children (incidence rate of 5.1%). This incidence rate is quite typical when compared with that in previous pediatric studies (7, 8). However, it is possible that the true incidence rate of PARDS has been underestimated in this study. Indeed, the American-European conference ARDS definition is based on arterial oxygenation, and it is clear that many children are managed in PICU without arterial catheters, leading to underreporting of ARDS (9). The authors mention that most children treated in the participating PICUs had routine morning arterial blood draws. However, arterial gases were certainly not available for all patients every day. The definition proposed by PALICC would facilitate this diagnosis because validated noninvasive criteria (oxygenation saturation index) can be used in the absence of arterial blood gases (5).

In the study by Panico et al (6), 90% of included patients had ARDS criteria, with a mortality rate of 39% (95% CI, 29–51), confirming that mortality remains high in this population, as observed in other pediatric studies (8, 10, 11). Interestingly, a majority of deaths seemed to be attributable solely to respiratory failure. Using two different logistic regression models, the authors found that the number of organ dysfunctions, higher peak inspiratory pressure (PIP), and a greater airway pressure gradient (defined as PIP – positive end-expiratory pressure [PEEP]) were associated with higher mortality.

The association of organ dysfunction severity with mortality in PARDS has been consistently reported in previous studies, illustrating the systemic dimension of this syndrome (8, 10). However, although the association of higher PIP and mortality is well recognized (8, 12), the relationship with airway pressure gradient has seldom been reported in children.

A lung-protective strategy using small tidal volume, PEEP, and low plateau pressure has become standard of care to prevent ventilator-induced lung injury (VILI) in adults. However, the optimal level of these ventilatory settings remains a matter of debate, in particular for PARDS, because no randomized clinical trial has addressed this issue in children. Recently, the independent role of driving pressure has been underlined by a post hoc analysis of nine large adult trials (13), suggesting that this variable allows for better stratification of the mortality risk in adult ARDS when compared with tidal volume, PEEP, or plateau pressure. This hypothesis makes sense, as driving pressure is directly influenced by both the respiratory system compliance and the tidal volume. High driving pressure therefore reflects an excessive tidal volume for a given compliance, which could easily be linked to increased lung strain and therefore a higher risk of VILI. The study by Panico et al (6) provides some new evidence that this association could also be true in PARDS. It is, however, important to note that in this study, plateau pressures were not consistently measured because end-inspiration hold maneuvers were not routinely done. Most patients were ventilated with pressure-controlled ventilation, during which the difference between PIP and plateau pressure is frequently small, but the pressure gradient (PIP – PEEP) described by the authors is not equivalent to the classic driving pressure (plateau pressure – PEEP). Furthermore, the multivariate logistic

analysis did not control for tidal volume because this variable was not recorded in many patients. It is therefore impossible to confirm the independent role of pressure gradient. Nonetheless, the findings by Panico et al (6) are consistent with previous pediatric data that failed to demonstrate an independent association between tidal volume and mortality (14), whereas high inspiratory ventilatory pressure has been repeatedly shown as associated with mortality (8, 12).

Further prospective studies are clearly needed to confirm this finding, using more recent definitions of ARDS adapted to the pediatric population, and a systematic and appropriate assessment of plateau pressure and driving pressure. If confirmed, the preponderant association of driving pressure with mortality would support the PALICC recommendations that lower tidal volumes (3–6 mL/kg) should be targeted in patients with low respiratory compliance, whereas larger tidal volume (5–8 mL/kg) would be appropriate when the compliance is preserved (5).

Other important issues that future studies should also address are the role of the pressurization time and the transpulmonary pressure (the difference between alveolar and pleural pressure) measurement, which seems a more adequate reflection of lung strain and barotrauma (15). Indeed, the impact on the lung of a given level of plateau pressure (or PEEP) is dependent on the patient's condition. In cases of high pleural pressure (e.g., major fluid overload, obesity, or hyperinflation), the airway pressure tends to overestimate the lung distending pressure. On the contrary, airway pressure monitoring underestimates transpulmonary pressure when an actively breathing patient generates important inspiratory efforts. Transpulmonary pressure is not routinely monitored in PICU. While awaiting further evidence, clinicians should be aware of these potential pitfalls because such situations may constitute limitations of ventilation strategies based on driving pressure titration.

REFERENCES

- Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al: Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2:319–323
- Sapru A, Flori H, Quasney MW, et al: Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group: Pathobiology of acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16:S6–S22
- 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
- Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al: Acute respiratory distress syndrome: The Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307:2526–2533
- The Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group: Pediatric acute respiratory distress syndrome: Consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16:428–439
- Panico FF, Troster EJ, Oliveira CS, et al: Risk Factors for Mortality and Outcomes in Pediatric Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16:e194–e200
- Randolph AG, Meert KL, O'Neil ME, et al: Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network: The feasibility of conducting clinical trials in infants and children with acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1334–1340
- 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
9. Khemani RG, Rubin S, Belani S, et al: Pulse oximetry vs. PaO₂ metrics in mechanically ventilated children: Berlin definition of ARDS and mortality risk. *Intensive Care Med* 2015; 41:94–102
 10. Barreira ER, Munoz GO, Cavalheiro PO, et al: Brazilian Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome Study Group: Epidemiology and outcomes of acute respiratory distress syndrome in children according to the Berlin definition: A multicenter prospective study. *Crit Care Med* 2015; 43:947–953
 11. Yehya N, Servaes S, Thomas NJ: Characterizing degree of lung injury in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2015; 43:937–946
 12. Khemani RG, Conti D, Alonzo TA, et al: Effect of tidal volume in children with acute hypoxemic respiratory failure. *Intensive Care Med* 2009; 35:1428–1437
 13. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, et al: Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015; 372:747–755
 14. de Jager P, Burgerhof JG, van Heerde M, et al: Tidal volume and mortality in mechanically ventilated children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Crit Care Med* 2014; 42:2461–2472
 15. Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P, et al: Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:346–355

Detection Versus Infection; What Is the Difference?*

Michael C. Spaeder, MD, MS

Division of Critical Care Medicine
Children's National Health System
Washington, DC

The recent widespread commercial availability of respiratory viral polymerase chain reaction (RV-PCR) testing preparations has improved our ability to identify and survey infectious agents. Most of the commercially available tests used in pediatric healthcare settings allow for the detection of multiple viruses from a single specimen. Prior to the advent of RV-PCR testing, our understanding of the epidemiology and clinical outcomes of respiratory viral illness was confined to those viruses for which other means of testing were available, most notably respiratory syncytial virus (RSV), influenza, parainfluenza viruses, and adenovirus. Through RV-PCR, our understanding of the epidemiology and clinical outcomes for viruses such as human metapneumovirus, human rhinoviruses, and enteroviruses has been greatly broadened (1–3).

Appreciation of the complex pathophysiology of viral respiratory illness is required, however, to study the epidemiology and clinical effects of viral infection. Viral particles can continue to be shed in the respiratory tract of children for several weeks following active infection (4). The detection of viral agents by RV-PCR must be correlated with the presence of signs and symptoms consistent with acute respiratory illness to suggest actual infection. Advani et al (5)

recently performed a novel study whereby they obtained RV-PCR testing on all young children and infants admitted to the acute care ward of a quaternary care children's hospital during the "typical" respiratory viral season of November to March and assessed for signs and symptoms of respiratory illness on admission through the fourth day of hospitalization. Among asymptomatic children, viruses were detected in 42% of patients. Even in symptomatic patients, RV-PCR testing that detects multiple viruses can be confounding because it is difficult to determine whether clinical disease is driven by a single virus (with shedding of one or more other viruses) or by true viral coinfection.

In this issue of *Pediatric Critical Care Medicine*, Rehder et al (6) report a single center's experience over 2 years time examining clinical outcomes in all patients with a positive RV-PCR requiring inpatient hospitalization. The authors found increased morbidity outcomes and case fatality in the subset of patients with multiple viruses detected by RV-PCR.

There are several issues related to the study design and setting that should be considered when interpreting these results. At the study institution, the decision to conduct RV-PCR testing is not governed by formal protocol but by provider discretion. One might assume given the cost of RV-PCR testing that providers at the study institution would reserve its use for symptomatic patients; however, the report of an institutional RV-PCR positivity rate of 10–30% argues against this point. Furthermore, the availability of rapid influenza and RSV testing potentially excluded a number of patients who might have potentially had multiple viruses detected if subjected to RV-PCR testing.

The epidemiology of viruses detected in this study runs counter against much of the published literature. Adenovirus was the most prevalent virus, detected in 32% of samples and associated with 82% of specimens with codetections. Recent studies would suggest that adenovirus is a minor player in viral respiratory infection, especially in comparison with RSV, influenza, human rhinoviruses, and enteroviruses (5, 7). The high overall prevalence of adenovirus may be a function of the study setting, which not only cares for a large number of immunocompromised children (36% of the patient cohort)

See also p. e201.

Key Words: adenovirus; enterovirus; pediatric; respiratory syncytial virus; respiratory tract infections; rhinovirus; virus

Dr. Spaeder received support for travel from the Society of Critical Care Medicine (Travel accommodations for faculty presentation at SCCM Current Concepts in Pediatric Critical Care [1/18/13]) and from The National Center for the Study of Preparedness and Catastrophic Event Response (Travel accommodations for Expert Panel on Pediatric Surge Capacity and Reverse Triage [4/29/13]).

Copyright © 2015 by the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies

DOI: 10.1097/PCC.0000000000000499

Pediatric Critical Care Medicine

www.pccjournal.org 681

Copyright © 2015 by the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.