

Síndrome do Desconforto Respiratório

Agudo

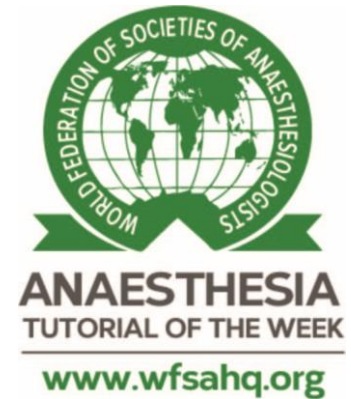
JohnRae^{1†}

¹ Pesquisador de UTI, Hospital Ninewells, Dundee, Reino Unido

Editado por: Niraj Niranján, Anestesiologista Consultor, Hospital Universitário de North Durham, Reino Unido

† Autor correspondente e e-mail: john.rae@nhs.net

Publicado em 1º de outubro de 2019



Tradução e supervisão da Comissão de Educação Continuada / Sociedade Brasileira de Anestesiologia

PONTOS-CHAVE

- A síndrome do desconforto respiratório agudo é uma síndrome de insuficiência respiratória hipoxêmica associada a edema pulmonar não-cardiogênico que ocorre em 10% dos pacientes de unidades de terapia intensiva (UTI).
- É caracterizada por uma reação inflamatória aguda seguida de uma fase proliferativa, que pode progredir para fibrose ou resolução.
- Os princípios de manejo visam evitar a exacerbação da lesão pulmonar, pelo uso da ventilação com volumes correntes baixos com pressão controlada, uso adequado de pressão positiva expiratória final, e uma abordagem permissiva à hipercapnia.
- Cuidados adjuvantes incluem uma estratégia conservadora de manejo de fluido e, em casos moderados a graves, bloqueio neuromuscular e ventilação em posição prona.
- A oxigenação por membrana extracorpórea pode ser usada como uma terapia de resgate em casos graves.

INTRODUÇÃO

Descrita pela primeira vez em 1967, a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é uma síndrome de insuficiência respiratória hipoxêmica associada a edema pulmonar não-cardiogênico. É o resultado de dano inflamatório difuso aos alvéolos e capilares pulmonares em consequência de uma lesão local ou sistêmica. A SDRA geralmente está associada a falência múltipla dos órgãos e tem altas mortalidade, morbidade e custo financeiro.

DEFINIÇÃO

A definição anterior foi atualizada em 2012 para tentar melhorar a sua confiabilidade e valor preditivo. A SDRA agora é descrita pela “definição de Berlim” como uma

“lesão pulmonar aguda difusa, inflamatória, que causa uma maior permeabilidade vascular pulmonar, maior peso pulmonar, e perda de tecido pulmonar aerado... [com] hipoxemia e opacidades radiográficas bilaterais, associadas a maior mistura venosa, maior espaço vazio fisiológico, e menor complacência pulmonar.”¹

Os quatro critérios diagnósticos chave são os seguintes:

1. Início agudo: até 7 dias após um gatilho definido (p.ex.: pneumonia).
2. Grau de hipóxia: uma relação $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2 < 300$ mm Hg (< 40 kPa) em ao menos 5 cm de H_2O de pressão positiva expiratória final (PEEP).
3. Infiltrados pulmonares bilaterais vistos em raio X ou tomografia computadorizada.
4. Não totalmente explicada por insuficiência cardíaca ou sobrecarga de fluidos.

Há um teste online disponível para Educação Médica Contínua (EMC) autodidata. Estima-se que leva 1 hora para concluí-lo. Por favor, registre o tempo gasto e relate-o ao seu órgão de reconhecimento se você quiser solicitar pontos de EMC. Um certificado será entregue a quem passar no teste. Por favor, consulte a política de reconhecimento [aqui](#).

FAÇA O TESTE ONLINE

	Relação de PaO ₂ :FiO ₂ (mmHg)	Relação de PaO ₂ :FiO ₂ (kPa)	Mortalidade na UTI
Leve	200 - 300	26,6 - 40	30%
Moderada	100 - 200	13,3 - 26,6	35%
Grave	< 100	< 13,3	43%

Tabela 1. Subcategorias da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

A SDRA ainda é subcategorizada em leve, moderada ou grave, de acordo com a relação P/F (Tabela 1).

EPIDEMIOLOGIA

O estudo LUNG SAFE ² [PULMÃO SEGURO] foi um estudo observacional da epidemiologia e manejo da SDRA envolvendo 29 mil pacientes em mais de 50 países. O estudo descobriu que os critérios da SDRA foram preenchidos em 10% de todas as admissões em UTI e em 23% dos casos que exigiam ventilação mecânica. A SDRA foi moderada em 30%, moderada em 47%, e grave em 23% dos casos. O período médio de ventilação mecânica foi de 8 dias com média de permanência em UTI de 10 dias. A mortalidade em UTI e hospitalar foram de 34% e 40%, respectivamente. O estudo concluiu que a SDRA foi subdiagnosticada e tratada de maneira insuficiente com uma alta mortalidade.

ETIOLOGIA

Há várias potenciais condições precipitantes, que podem ser classificadas como pulmonares e extrapulmonares (Tabela 2).

PATOFISIOLOGIA

A SDRA é caracterizada por uma resposta inflamatória aguda com a liberação de citocinas, como fator de necrose tumoral α , IL-1 e IL-6, o que estimula a migração de neutrófilos para os alvéolos. Aqui, eles se tornam ativados e liberam espécimes de oxigênio reativo, resultando na produção de radicais livres que danificam as células endoteliais e pneumócitos. Esse dano ao endotélio alveolar e capilar leva a um acúmulo de exsudato inflamatório rico em proteínas nos alvéolos e interstício (“edema pulmonar não-cardiogênico”). As mesmas proteínas do plasma desnaturam o surfactante alveolar, causando colapso alveolar. Os alvéolos colapsados ou cheios de fluidos causam um *shunt* que leva à hipóxia.

Após esta inflamação aguda inicial, há uma fase proliferativa (de aproximadamente 72 horas até 7 dias) caracterizada por proliferação de pneumócitos do tipo 2, fibroblastos e miofibroblastos, com deposição de nova matriz. A isso segue uma fase fibrótica ou a resolução e reconstituição do parênquima pulmonar normal. A fibrose intersticial e intra-alveolar resulta da deposição desordenada excessiva do colágeno, e está associada a um desfecho ruim, mas os fatores que determinam a progressão para fibrose em comparação à resolução não estão bem compreendidos.³

MANEJO: PRINCÍPIOS GERAIS

A SDRA é uma das áreas mais estudadas da terapia intensiva e, dessa forma, há uma base de evidências relativamente forte a qual recorrer. Duas importantes diretrizes recentes nesta área são a da Sociedade Torácica Americana/Sociedade Europeia de Medicina de Terapia Intensiva (2017) e a da Sociedade de Terapia Intensiva do Reino Unido acerca do manejo da SDRA (2018).^{4,5}

Os princípios de manejo, coletivamente conhecidos como ventilação protetora do pulmão, visam minimizar lesões pulmonares associadas pelo uso da ventilação em volumes correntes baixos com pressão controlada, uso apropriado de PEEP, FiO₂ racionalizada, e uma abordagem permissiva à hipercapnia. Os cuidados adjuvantes incluem estratégia conservadora de manejo de fluidos, e bloqueio neuromuscular e ventilação em posição prona, quando indicados. Esses princípios básicos requerem um mínimo de equipamento especializado e devem ser acessíveis em qualquer UTI. Apesar disso, e do fato de que muitas das evidências já têm mais de 20 anos, o estudo LUNG SAFE descobriu que a SDRA era subdiagnosticada (reconhecida em apenas 60% dos casos) e com pouca adesão às melhores práticas.

Pulmonar	Extrapulmonar
Pneumonia (59%) ^a	Sepse (16%)
Aspiração de conteúdo gástrico (14%)	Sem precipitantes óbvios (8%)
Contusão pulmonar (3%)	Choque não-cardiogênico (7,5%)
Lesão inalatória (2%)	Transfusão maciça (4%)

Vasculite pulmonar (1%)	Trauma múltiplo (4%)
Quase-afogamento (<1%)	Outras (p.ex.: pancreatite) (3%)
	Drogas e toxinas (2%)
	Queimaduras (<1%)

Tabela 2. Condições precipitantes potenciais para a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo. ^a As porcentagens são do estudo LUNG SAFE.²

Barreira/Armadilha	Solução Sugerida
Volume corrente baseado em peso corporal real ao invés de ideal	Educação da equipe
Dificuldade de obtenção de medida precisa da altura	Usar a medida do comprimento ulnar para prever a altura
O cálculo do peso corporal ideal é complexo	“Cola” no leito para altura e peso
Adesão consistente para ventilação com baixo volume corrente	Comandos no leito (p.ex.: placa emplastificada) com a meta de volume corrente

Tabela 3. Barreiras comuns à ventilação com baixo volume corrente

ESTRATÉGIAS VENTILATÓRIAS

Ventilação com baixo volume corrente

O pilar do manejo da SDRA é uma estratégia de ventilação com baixo volume corrente iniciada pelo experimento ARDSnet em 2000.⁶

Isso envolve o seguinte:

- Volume corrente de 6 ml/kg baseado no peso corporal ideal
- Pressão de platô < 30 cm H₂O
- Hipercapnia permissiva tolerada, contanto que pH > 7,2

Os volumes correntes mais baixos foram fortemente associados a redução da mortalidade e ao aumento de dias sem ventilador. Considerou-se que isso fosse resultado da redução da distensão ou alongamento excessivo do pulmão aerado, que poderia estar associado à liberação de citocinas pró-inflamatórias que poderiam contribuir para lesão do pulmão (volutrauma) e outros órgãos.

As barreiras comuns à implementação bem-sucedida e as soluções sugeridas são discutidas na Tabela 3.

O peso corporal ideal em quilogramas pode ser calculado a partir da altura:

Homens = 50 + 0,91 (altura [em cm] – 152,4)

Mulheres = 45,5 + 0,91 (altura [em cm] – 152,4)

Pressão Expiratória Final Positiva (PEEP)

A PEEP previne o desrecrutamento alveolar, minimizando o atelectrauma. Aumenta a capacidade residual funcional, desloca fluido dos alvéolos para o interstício, e move o pulmão para a parte mais íngreme da curva de complacência. Contudo, isso deve ser contrabalanceado contra a potencial hiperinflação pulmonar e redução do retorno venoso e, conseqüentemente, débito cardíaco.

A PEEP é específica ao paciente, e determinar a PEEP “ideal” para cada paciente é desafiador. Várias estratégias diferentes (nenhuma das quais tem superioridade comprovada) foram sugeridas para se definir a PEEP:

- O uso de tabelas de PEEP/FiO₂
- Titulação baseada em pressão de platô
- Aumento gradual até a complacência máxima
- Manobra de recrutamento seguida de titulação decrescente
- Baseada no ponto de inflexão da curva pressão/volume

As diretrizes recomendam o uso de PEEP alta (definida de maneira variada, mas, em média, 15 cm H₂O) em pacientes com SDRA moderada a grave, nos quais um benefício sobre a mortalidade foi demonstrado em testes clínicos.

Ventilação em Posição Prona

Embora se saiba há muito tempo que isso melhora a oxigenação, faltavam evidências de benefícios sobre a mortalidade até recentemente. Há vários benefícios fisiológicos postulados: melhor recrutamento de tecido pulmonar dorsal sob atelectasia levando à

sua maior complacência pulmonar (a complacência total pode, na verdade, diminuir), distribuição mais regular do volume corrente, e melhor equilíbrio V/Q (V = ventilação pulmonar; Q = perfusão pulmonar). A ventilação em posição prona também diminui a hiperinflação alveolar, reduz a compressão cardíaca do pulmão subjacente, e melhora a drenagem de secreções. Há evidências experimentais que sugerem que isso pode influenciar a geração e evolução de lesão pulmonar induzida por ventilador.⁷

Em anos recentes, evidências (incluindo o importante estudo “*Proning severe ARDS patients*”) mostraram um benefício sobre a mortalidade a partir de ventilação em posição prona quando usada > 12 horas por dia em um subgrupo composto somente de pacientes de SDRA grave.⁸ Isso deve ser realizado com cuidado e treinamento apropriado, já que há aumento comprovado nos riscos de obstrução do tubo endotraqueal e de lesões por pressão.

Ventilação com Liberação de Pressão nas Vias Aéreas

A ventilação com liberação de pressão nas vias aéreas (VLPVA), às vezes conhecida como “ventilação com relação inversa”, é um modo ventilatório no qual a maioria do ciclo respiratório (geralmente em torno de 90%) se passa em alta pressão com uma breve queda para pressão mais baixa para permitir que ocorra a expiração. Crucialmente, o tempo passado em baixa pressão é definido para permitir apenas que a taxa de fluxo expiratório diminua para 70% a 75% do seu volume de pico, prevenindo o desrecrutamento alveolar. Estimula-se a respiração espontânea sem qualquer suporte adicional.

O raciocínio para a VLPVA é que a pressão média mais alta na via aérea abre os alvéolos e, em seguida, os mantém abertos, melhorando a oxigenação e diminuindo a lesão pulmonar. Isso é conhecido como o conceito de “pulmão aberto”, e tem algum suporte de pequenos estudos e pesquisas em animais. As evidências para a VLPVA na SDRA atualmente são fracas, com apenas 1 ensaio controlado e randomizado (ECR) feito em um único centro, que mostrou melhor troca gasosa e mais dias sem ventilador no grupo de VLPVA.⁹ Essa base mínima de evidências significa que nem as diretrizes da Sociedade Torácica Americana nem as da Sociedade de Terapia Intensiva oferecem uma opinião sobre o assunto.

Ventilação Oscilatória de Alta Frequência

A ventilação oscilatória de alta frequência é um modo ventilatório, mais comumente usado em pediatria, em que o pulmão é mantido aberto a uma pressão de via aérea média alta (tipicamente, 25-30 cmH₂O) e pequenos volumes correntes de 1 a 3 ml/kg são ofertados a uma frequência entre 3 e 15 Hz. Dois estudos publicados em 2013 fizeram com que a ventilação oscilatória de alta frequência caísse em desuso. O OSCAR (*High Frequency OSCillation in ARDS*) não mostrou nenhuma diferença de mortalidade entre o grupo com ventilação oscilatória de alta frequência e o grupo de controle; O OSCILLATE (*High-Frequency Oscillation in Early Acute Respiratory Distress Syndrome*) demonstrou maior mortalidade com a oscilação.^{10,11} Por isso, as diretrizes recomendam veementemente contra o seu uso no manejo da SDRA.

Manobras de Recrutamento

As manobras de recrutamento visam usar um aumento temporário na pressão ventilatória para abrir (“recrutar”) alvéolos colapsados, revertendo a atelectasia vista na SDRA e aumentando a área pulmonar disponível para troca gasosa. Após a manobra de recrutamento, a PEEP geralmente é aumentada para manter abertos os alvéolos recém recrutados. Há muitos métodos propostos:

- Inflação sustentada (p.ex.: pressão positiva contínua de via aérea em 30-40 de cmH₂O por 30-40 segundos)
- Aumento gradual da pressão de pico e/ou PEEP
- “Suspiro estendido” no qual a PEEP é aumentada incrementalmente e o volume corrente é diminuído incrementalmente visando-se manter a pressão de platô constante. Isso é seguido de uma inflação sustentada a uma pressão positiva contínua de via aérea de 30 cmH₂O e a sequência é realizada ao contrário para retornar à linha basal.

Não há dúvida de que as manobras de recrutamento melhoram a oxigenação e complacência, ao menos temporariamente. Contudo, elas podem causar instabilidade hemodinâmica e barotrauma, e o benefício fisiológico pode não ser mantido. As diretrizes da Sociedade Torácica Americana dão uma recomendação condicional fraca para o uso de manobras de recrutamento. Contudo, desde a sua publicação em 2017, o estudo *Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome* mostrou aumento na mortalidade com sua estratégia de manobra de recrutamento e titulação de PEEP.² Assim, o papel da manobra de recrutamento não está atualmente claro.

Oxigenação por Membrana Extracorpórea

A oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) descreve o uso de acesso venoso central de grande calibre para remover sangue, passá-lo por um trocador de gás e devolvê-lo à circulação (geralmente venosa). É uma técnica invasiva, cara e complexa; um método de oxigenação altamente eficiente, mas associado a várias complicações relacionadas ao acesso vascular, anticoagulação e sangramento grave. Como uma terapia especializada, seu uso é limitado a centros de insuficiência respiratória.

O estudo CESAR (*Conventional ventilatory support vs Extracorporeal membrane oxygenation for Severe Adult Respiratory failure*; 2009) mostrou um benefício sobre a mortalidade naqueles colocados no grupo de tratamento com ECMO, mas foi criticado por pesquisar um bom tratamento convencional em um centro de insuficiência respiratória, em vez de um estudo especificamente de ECMO, já que 24% dos pacientes alocados no grupo de ECMO não a receberam.¹³ Mais recentemente, o estudo EOLIA (*ECMO to Rescue Lung Injury in Severe ARDS*; 2018) de ECMO para SDRA grave mostrou redução de 11% da mortalidade no grupo de tratamento, que não conseguiu atingir importância estatística.¹⁴ O teste possuía poder e foi complicado por uma alta taxa de cruzamento do grupo controle para o grupo ECMO. O papel atual da ECMO é o de terapia de resgate somente para aqueles com SDRA grave.

Terapia	Efeito na SDRA
Óxido nítrico inalado	Nenhum benefício, associado a disfunção renal ⁵
Prostaciclina inalada	Evidências insuficientes ⁵
Agonistas beta-2	Nenhum benefício ¹⁸
Estatinas	Nenhum benefício ¹⁹
Cetoconazol	Nenhum benefício

Tabela 4. Efetividade de terapias adjuvantes para Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA)

ESTRATÉGIAS NÃO-VENTILATÓRIAS

Fluidoterapia Conservadora

Como a SDRA é um estado patológico de edema pulmonar não-cardiogênico, o manejo conservador de fluidos parece intuitivo. O estudo FACTT (*Fluid And Catheters Treatment Trial*) comparou estratégias conservadoras e liberais de fluidoterapia e não encontrou diferença na mortalidade, mas uma melhora significativa em dias sem ventilador e dias sem UTI a favor do ramo conservador.¹⁵ Apesar da falta de evidências fortes, as diretrizes fazem uma recomendação fraca para o manejo conservador de fluidos, que não pareceu estar associado a aumento de lesão renal aguda.

Bloqueio Neuromuscular

Bloqueadores neuromusculares têm o potencial de melhorar a sincronia paciente-ventilador, eliminando o esforço respiratório espontâneo e a tosse. Isso pode facilitar a adesão a protocolos de ventilação protetora dos pulmões, e reduzir o barotrauma. Seu uso mostrou melhorar a oxigenação conforme medida pela relação $PaO_2:FiO_2$, que, além de melhor controle da ventilação, pode se dever, em parte, a redução no consumo de oxigênio. A paralisia claramente necessita de um nível profundo de sedação, que pode causar problemas adicionais. Também há preocupações quanto ao seu papel em causar uma maior fraqueza muscular adquirida na UTI.

A diretriz da Sociedade de Terapia Intensiva conclui que há uma evidência fraca a partir de revisões sistemáticas para sustentar o uso de 48 horas de infusão de cisatracúrio em pacientes com SDRA moderada a grave. Todos os estudos até hoje foram do cisatracúrio, que pode ter uma ação anti-inflamatória direta além do seu efeito neuromuscular. Não está claro se essas descobertas podem ser generalizadas a outros bloqueadores neuromusculares. Um estudo observacional comparando o cisatracúrio com o vecurônio não encontrou diferença na mortalidade, mas uma redução significativa nos dias com ventilador a favor do cisatracúrio.¹⁶

Corticosteroides

Dado o conhecido componente inflamatório da SDRA, deveria haver um papel potencial para esteroides, a fim de suprimir esta fase. Há vários estudos pequenos na área, muitos dos quais foram de baixa qualidade e conduzidos antes do advento da ventilação protetora do pulmão. A metilprednisolona 1 mg/kg/dia é recomendada com moderada certeza para SDRA moderada a grave pela diretriz de corticosteroides da Sociedade de Medicina de Terapia Crítica e pela Sociedade Europeia de Medicina de Terapia Intensiva.¹⁷ Os esteroides podem potencialmente aumentar o risco de infecções hospitalares, neuromiopia e delirium, mas, devido à baixa qualidade das evidências existentes, o documento da FICM (*Faculty of Intensive Care Medicine*)/*Intensive Care Society*) faz recomendação apenas para pesquisas posteriores adicionais. Basta dizer que o papel dos esteroides permanece controverso. Atualmente há evidências limitadas nesta área e testes adicionais estão em curso.

Outras Terapias Adjuvantes

Várias terapias farmacêuticas foram testadas em várias tentativas de se melhorar o equilíbrio V/Q, reduzir a lesão pulmonar induzida por ventilador, e modular o processo inflamatório subjacente à SDRA. As evidências se encontram resumidas na Tabela 4.

RESUMO

A SDRA é uma síndrome de insuficiência respiratória hipoxêmica associada a edema pulmonar não-cardiogênico que ocorre em 10% dos pacientes de UTI. Os princípios de manejo visam evitar a exacerbação da lesão pulmonar ventilando com volumes correntes baixos com pressão controlada, uso adequado de PEEP, e abordagem permissiva à hipercapnia. Os cuidados adjuvantes incluem estratégia conservadora de manejo de fluidos e, em casos moderados a graves, ventilação em posição prona e bloqueio neuromuscular. A ECMO pode ser usada como uma terapia de resgate para casos graves.

REFERÊNCIAS

1. The ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533.
2. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA*. 2016;315(8):788-800.
3. Pierrakos C, Karanikolas M, Scolletta S, et al. Acute respiratory distress syndrome: pathophysiology and therapeutic options. *J Clin Med Res*. 2012;4(1):7-16.
4. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. An official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine clinical practice guideline: mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1253-1263.
5. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. The Faculty of Intensive Care Medicine / Intensive Care Society. https://www.ficm.ac.uk/sites/default/files/ficm_ics_ards_guideline_-_july_2018.pdf (accessed on 1/9/19)
6. 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. *New Engl J Med*. 2000;342(18):1301-1308.
7. Taccone P, Carlesso E, Marini J. Prone position in acute respiratory distress syndrome. Rationale, indications, and limits. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(11):1286-1293.
8. Guerin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *New Engl J Med*. 2013;368(23):2159-2168.
9. Zhou Y, Jin X, Lv Y, et al. Early application of airway pressure release ventilation may reduce the duration of mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2017;43(11):1648-1659.
10. Young D, Young D, Lamb S, Lamb S, Shah S, Shah S et al. High-Frequency Oscillation for Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368:806–813
11. Ferguson ND, Ferguson ND, Cook DJ, Cook DJ, Guyatt GH, Guyatt GH et al. High-Frequency Oscillation in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368:795–805
12. Cavalcanti AB, Suzumura EA, Laranjeira LN, et al. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(14):1335-1345.
13. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9698):1351-1363.
14. Combes A, Hajage D, Capellier G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *New Engl J Med*. 2018;378(21):1965-1975.
15. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *New Engl J Med*. 2006;354(24):2564-2575.
16. Sottile PD, Kiser TH, Burnham EL, et al. An observational study of the efficacy of cisatracurium compared with vecuronium in patients with or at risk for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(7):897-904.
17. Annane D, Pastores SM, Rochweg B, et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Intensive Care Med*. 2017;43(12):1751-1763.
18. Gates S, Perkins G, Lamb SE, et al. Beta-agonist lung injury trial-2 (BALTI-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial and economic evaluation of intravenous infusion of salbutamol versus placebo in patients with acute respiratory distress syndrome. *Health Technol Assess*. 2013;17:v-vi,1-87.
19. McAuley DF, Laffey JG, O’Kane CM, et al. Simvastatin in the acute respiratory distress syndrome. *New Engl J Med*. 2014;371(18):1695-1703.



Este trabalho da WFSa está licenciado sob uma Licença Internacional Creative Commons - Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0. Para ver esta licença, visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>