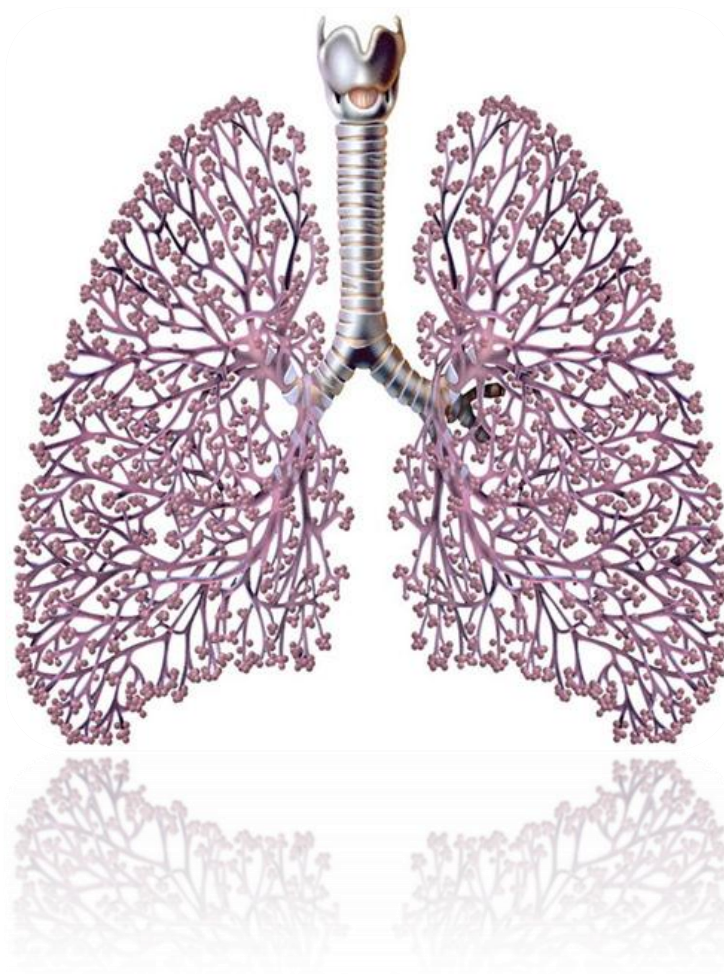


SÍNDROMA DE DIFICULDADE RESPIRATÓRIA AGUDA

INCIDÊNCIA E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS



Dissertação submetida à Faculdade de Ciências e Tecnologias da Universidade do Algarve, por Carina Sofia Maroco Carvalho, para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

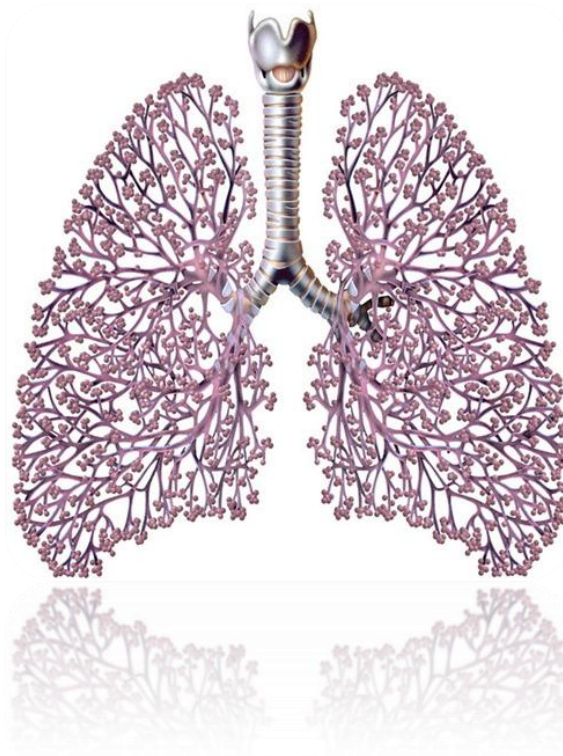
Trabalho realizado sob a orientação do Professor João Pedro Fidalgo Rocha (FFUL)

Faro, 2012



SÍNDROMA DE DIFICULDADE RESPIRATÓRIA AGUDA

INCIDÊNCIA E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS



Dissertação submetida à Faculdade de Ciências e Tecnologias da Universidade do Algarve, por Carina Sofia Maroco Carvalho, para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Trabalho realizado sob a orientação do Professor João Pedro Fidalgo Rocha (FFUL)

Faro, 2012

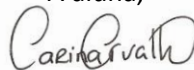
Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda: Incidência e Estratégias Terapêuticas
Dissertação do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas – Universidade do Algarve

Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda
- Incidência e Estratégias Terapêuticas -

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída

A aluna,



Carina Carvalho

©A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Dedicatória e Agradecimentos

“O valor das coisas não está no tempo que elas duram, mas na intensidade com que acontecem. Por isso existem momentos inesquecíveis, coisas inexplicáveis e pessoas incomparáveis.” Fernando Pessoa

O terminar deste ciclo inclui um enorme esforço e dedicação, para tal o apoio de determinados elementos constitui um pilar essencial para o alcance do sucesso.

Agradeço à minha mãe pelo insubstituível carinho e apoio com que sempre me tratou, constitui o meu exemplo de vida. Da mesma forma, dedico esta etapa ao meu pai, a sua motivação e sinceridade fazem dele um homem único do qual muito me orgulho. Ao meu irmão, cujo percurso de vida e formação pessoal são, por si só, fonte de admiração e inspiração.

Para o meu namorado esgotam-se as palavras. A sua ponderação e inteligência fazem dele um colega exemplar, o seu carinho e generosidade classificam-no de namorado ideal. Para ele, um sincero obrigado, por tudo.

Toda a restante família merece um especial agradecimento, porque todos eles foram importantes no decorrer e conclusão desta etapa. A sua influência está vincada na minha formação.

Em todas as fases da vida, a companhia é sempre um fator preponderante. Desta forma, agradeço a todos aqueles que me acompanharam e que me acompanharam pelo futuro adiante, aos meus amigos.

Por último, mas sem dúvida não menos importante, um sentido agradecimento ao professor João Pedro Fidalgo Rocha. O seu conhecimento e capacidade de ensinar destacam-se, porém a preocupação e o apoio que transmite são essenciais no processo de orientação. Obrigado pelas constantes palavras de motivação, são sempre importantes, mas têm um valor acrescido vindas de um professor com a sua formação.

Resumo

A dificuldade respiratória, patologicamente, pode desenvolver-se em dois estádios, a Lesão Pulmonar Aguda (LPA) e o Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (SDRA). A progressão fisiopatológica verificada em ambos os casos apresenta uma similitude significativa, a diferença consiste na gravidade dos efeitos ao nível da *compliance* pulmonar, na SDRA a capacidade pulmonar está mais reduzida do que na LPA, sendo antecipado um pior prognóstico ^[1]. Apesar de serem efetivamente patologias distintas, é constante direcionar-se a investigação científica para a análise conjunta das mesmas, originando uma oferta farmacológica comum.

A presente monografia tem o preceito de clarificar a fisiopatologia inerente à LPA/SDRA, através da identificação dos processos e mediadores envolvidos. A perceção da natureza da patologia é indispensável ao delineamento de estratégias terapêuticas, assim, a abordagem sobre as atuais opções de tratamento exige uma prévia menção às características da doença.

A evolução das sociedades avança no sentido da otimização da qualidade de vida das populações, para tal, promover a saúde, através de intervenções preventivas ou de tratamento, verifica-se um requisito obrigatório. Por conseguinte, elaborar estratégias que, na impossibilidade de prevenir o seu aparecimento, sejam capazes de tratar a doença é o principal objetivo da sociedade científica. Na seguinte dissertação, serão descritas as terapêuticas até então estudadas para aplicação no tratamento do SDRA.

A autora predispõe-se a uma análise crítica da realidade clínica do SDRA, evidenciando as limitações detetadas e sugerindo hipóteses de aperfeiçoamento das mesmas. Esta monografia é suportada pela revisão bibliográfica efetuada segundo um carácter interpretativo da mesma.

Termos Chave: dificuldade respiratória, compliance pulmonar, fisiopatologia, tratamento do SDRA.

Abstract

The pathological respiratory distress develops into two stages, the Acute Lung Injury (ALI) and the Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). The pathophysiology progress of both diseases is similar, being the differences based on severity, mainly because of pulmonary compliance, ARDS promotes a reduction on pulmonary function more severe than ALI, meaning a worse prognostic ^[1]. Although the difference between ALI and ARDS, studying both at the same time is a scientific routine, yielding to a mutual pharmacological offer.

The present monograph purposes to clarify the ALI/ARDS's physiopathology with the knowledge of the process and mediators associated. Perception the pathology's origin is necessary to establish a therapy strategy, therefore the approach on actual therapy options requires a previously description on disease's specificities.

Society's evolution progresses to an optimal life quality to populations, for this target is required a health promotion by prevent or treatment strategies. Thus, the principal aim for scientific community is to treat the illness supposing a prevention's flop. In this dissertation, it will be described the actual therapies applied on ARDS treatment.

The author predisposes to do a critical review on ARDS's clinical practice, highlight the limitations and suggests means to improve them. This monograph is supported by a paper review according an explanatory outlook.

Keywords: pathological respiratory distress, pulmonary compliance, pathophysiology, ARDS treatment.

Índice

Resumo.....	vi
Abstract	vii
Índice de Figuras	x
Índice de Tabelas.....	xi
Índice de Esquemas.....	xi
Lista de Abreviaturas.....	xii
1. Introdução.....	1
2. Planificação de objetivos.....	3
3. Definição de SDRA.....	4
4. Distinção entre LPA e SDRA.....	8
5. Dados Epidemiológicos	9
5.1 Incidência	9
5.2 Índice de Mortalidade	10
6. Desenvolvimento de SDRA.....	15
Causas diretas e indiretas	15
7. Fisiopatologia inerente à SDRA	18
Processos fisiológicos característicos e biomarcadores envolvidos	18
7.1 Alterações de carácter microvascular	22
7.2 Recrutamento de marcadores inflamatórios	26
7.3 Ativação da cascata de coagulação.....	28
8. Co-morbilidades e influência genética.....	33
9. Alvos Terapêuticos	35
10. Estratégias Terapêuticas.....	37
10.1 Abordagem Não Farmacológica	37
10.2 Abordagem Farmacológica	44
10.2.1 Terapêuticas preventivas	45
10.2.2 Terapêuticas para a fase aguda e exsudativa	52
10.2.3 Tratamento do SDRA estabelecida – Fase Proliferativa.....	65
11. Terapêutica inovadora	68
12. Prática clínica atual e potencial desenvolvimento.....	69
13. Ausência de terapêutica efetiva.....	71
14. <i>Outcomes</i> no período pós – SDRA.....	74

14.1	Outcome físico: Lesão pulmonar a longo-prazo	74
14.2	Outcome físico: Lesões musculoesqueléticas.....	75
14.3	Outcome neuropsicológico: Função emocional pós-SDRA	76
14.4	Outcome neuropsicológico: Enfraquecimento cognitivo	76
14.5	Qualidade de vida no pós-LPA.....	77
15.	Custos e <i>outcomes</i> provenientes do SDRA	79
16.	Conclusão	80
17.	Bibliografia	83

Índice de Figuras

Figura 1 - Comparação entre um alvéolo característico de um pulmão saudável e um alvéolo representativo de um pulmão com SDRA.....	1
Figura 5.1 - Relação entre a idade, incidência e mortalidade e o tipo de LPA associada.....	12
Figura 6.1 - História natural da LPA/SDRA: Resolução e reparação vs persistência e agravamento da lesão.....	16
Figura 7.0.1 - Difusão dos gases no processo respiratório.....	19
Figura 7.0.2 - Membrana alvéolo-capilar.....	20
Figura 7.0.3 - Comparação fisiopatológica entre um alvéolo normal e um alvéolo inflamado durante a fase aguda da LPA.....	21
Figura 7.1.1 - Intervenção do fator de <i>von Willebrand</i> na ativação plaquetar.....	24
Figura 7.1.2 - Presença da molécula ICAM-1 na ativação dos neutrófilos.....	26
Figura 7.2.1 - Importância das citocinas na progressão do SDRA (ARDS) até à falha multi-orgânica (MOF).....	27
Figura 7.3.1 - Ativação da proteína C durante o processo de coagulação.....	29
Figura 7.3.2 - Intervenção da proteína C ativada na síntese de mediadores inflamatórios.....	30
Figura 7.3.3 - Função do Plasminogénio.....	31
Figura 7.3.4 - Função do Plasminogénio e consequências da sua inibição.....	31

Índice de Tabelas

Tabela 10.1 - Abordagem clínica apropriada ao desenvolvimento da LPA/SDRA.....	43
Tabela 10.2 - Representação da incidência e mortalidade da LPA e do SDRA verificada em grupos de estudo de diferentes nacionalidades.....	67

Índice de Esquemas

Esquema 1 – Principais intervenientes na fisiopatologia da LPA/SDRA.....	18
Esquema 2 - Resumo dos processos celulares envolvidos no desenvolvimento de LPA/SDRA.....	32

Lista de Abreviaturas

APAF - Acetilhidrolase responsável por inativar o PAF

APC - proteína C ativada

ARA – Antagonista do Recetor da Angiotensina II

ATP – Trifosfato de Adenosina

CIM (*critical illness myopathy*) - miopatia de doença aguda

CIP (*critical illness polyneuropathy*) - polineuropatia de doença aguda

ECA – Enzima de conversão da Angiotensina I

ECMO (*Extracorporeal Membrane Oxigenation*) - Oxigenação por membrana extracorpórea

GM-CSF (*Granulocyte Macrophage Colony-Estimulating Factor*) – Fator estimulante da colónia de macrófagos

GSTs – Glutathione-S-transferases

HFO (*High-frequency oscillation*) - Alta frequência de Oscilação

ICAM-1 - molécula de adesão intracelular-1

IECA – Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina I

IL-6 – interleucina 6

IL-8 – interleucina 8

IV – Intravenoso

kg -quilograma (unidade de medição de massas)

LPA – Lesão Pulmonar Aguda

mL – mililitro (unidade de medição de líquidos)

MMP - metaloproteinases da matriz

SDMO - Síndrome de Disfunção Múltipla de Órgãos

MOF (*Multi-organ failure*) – falha multi-orgânica

MSC (*mesenchymal stem cells*) - células estaminais

NAC – N-Acetilcisteína

NAECC – *North American European Consensus Conference*

NE – Elastase do Neutrófilo

NF- κ B – Recetor nuclear para a transcrição das proteínas de adesão

NO - Monóxido de Azoto

PAF – fator de ativação das plaquetas

PAI-I - inibidor da ativação do plasminogénio-I

PEEP - Pressão Positiva na Fase Final da Expiração

PPAR- γ , PPAR- α e PPAR- β/δ – recetores de ativação da proliferação de peroxissomas

PTSD (*posttraumatic stress disorder*) - síndrome de stress pós-traumático

RAGE (*receptor for advanced glycation end-products*) - imunoglobulina transmembranar

rh - recombinante

SDRA – Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda

sICAM-1 - molécula de adesão intracelular-1 solúvel

SP-D - surfactante D

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

vWf - fator de *von Willebrand*

1. Introdução

O sistema pulmonar pode ser alvo de lesões desencadeadas por diversos fatores. Entre as lesões com maior preponderância distingue-se o Síndrome da Dificuldade Respiratória, que pode traduzir-se em dois estadios patológicos, a Lesão Pulmonar Aguda - LPA (em inglês, *Acute Lung Injury - ALI*) e, numa situação de hipoxémia mais agravada, a Síndrome da Dificuldade Respiratória Aguda - SDRA (em inglês *Acute Respiratory Distress Syndrome – ARDS*). A distinção de ambas assenta na capacidade pulmonar para aproveitar o oxigénio inspirado e direcioná-lo para a circulação arterial, sendo a SDRA correspondente ao nível de maior incapacidade pulmonar na realização desta função ^[1, 2].

A lesão orgânica desenvolvida fisiologicamente na presença da LPA e do SDRA está associada ao aparecimento de edema pulmonar com acumulação celular. Em última instância a deposição de matriz extracelular provoca a fibrose que imobiliza funcionalmente o pulmão, sendo que para a SDRA estas características são mais acentuadas e, por conseguinte, a hipoxémia apresenta-se numa maior gravidade ^[1].

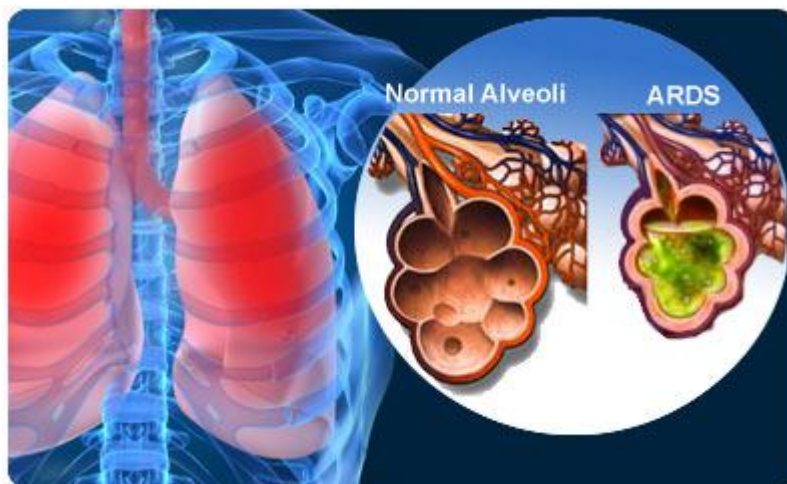


Figura 1
Comparação entre um alvéolo característico de um pulmão saudável e um alvéolo representativo de um pulmão com SDRA
(imagem retirada de ^[3] a 15 de Maio de 2012)

A lesão pulmonar associada a estas patologias pode dever-se a uma causa direta, por exemplo como consequência de uma pneumonia ou aspiração gástrica, mas por vezes trata-se de um dano colateral provocado por outra patologia,

nomeadamente sépsis, pancreatites e lesões traumáticas em múltiplos órgãos. Este desenvolvimento indireto da lesão pulmonar justifica-se pela forte resposta inflamatória sistémica em causa nas situações evidenciadas que, ao afetarem o sistema pulmonar, provocam a sua disfunção ^[2]. A causa mais comum de LPA continua a ser, atualmente, o desenvolvimento de pneumonia, em seguida o aparecimento de septicémia, e em último a lesão traumática multiorgânica ^[4].

Com a perda da capacidade respiratória surge a necessidade de agir através de tratamentos que melhorem a resposta pulmonar. O tratamento que reúne maior consenso pela sua significativa contribuição trata-se do recurso à ventilação mecânica. No entanto a efetividade do mesmo tem sido discutida e demonstra ser limitada, tendo em conta que o uso clínico desta estratégia implica ela própria risco de inflamação pulmonar e, conseqüentemente, regressão no tratamento. Pelos processos relacionados com a fisiologia envolvida e pela necessidade de uma otimização terapêutica, tem sido cada vez mais importante estudar outro tipo de estratégias que possam ser usadas, nomeadamente na área farmacológica ^[2].

Embora os estudos indiquem uma resposta pouco significativa a este tipo de tratamento, o desenvolvimento e uso de opções farmacoterapêuticas poderá constituir um importante avanço científico no tratamento da disfunção pulmonar provocada pelas lesões enunciadas. A oferta de novas alternativas terapêuticas surge como prioridade de investigação na medida em que, este tipo de patologias, além de constituir ainda uma fonte de mortalidade bastante elevada, representa também elevados custos para o sistema de saúde, tendo em conta a prática clínica exigida e as co-morbilidades desenvolvidas no decorrer da doença ^[4].

Por conseguinte, esta monografia pretende enunciar o cenário associado ao desenvolvimento da doença, a sua incidência na sociedade e, por último, sistematizar os tratamentos já referenciados e estudados, sugerindo novas perspetivas acerca do tema.

2. Planificação de objetivos

A prioridade será definir a realidade quantitativa associada à incidência e prevalência do Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda com base na literatura evidenciada e enunciar as terapêuticas disponíveis para o tratamento da patologia referida, tendo em conta os estudos desenvolvidos e a prática clínica subjacente à SDRA.

Para o cumprimento do objetivo exige-se um delineamento rigoroso da linha orientadora integrada na presente monografia. Serão por isso abordados os seguintes tópicos:

- 👉 Definição de SDRA e critérios de diagnóstico - Limitações da definição *NAECC* e alternativas
- 👉 Distinção entre SDRA e LPA
- 👉 Dados epidemiológicos associados – Incidência e Mortalidade
- 👉 Desenvolvimento do SDRA – Distinção entre causas diretas e indiretas
- 👉 Fisiopatologia inerente à SDRA – Processos fisiológicos característicos e mediadores envolvidos
- 👉 Co-morbilidades associadas – Influência genética?
- 👉 Alvos terapêuticos
- 👉 Estratégias terapêuticas em uso na prática clínica e suas limitações
- 👉 *Outcomes* no período pós - SDRA – Efetividade do tratamento?
- 👉 Custos associados ao tratamento e *outcomes* provenientes do SDRA

3. Definição de SDRA

Definir concretamente um síndrome através de factos e mensagens claras torna-se de crucial importância quando se aceita a globalização atual. Tendo em conta que o mesmo síndrome pode existir em diferentes locais do globo, é imperativa a existência de uma definição concreta e concisa, que permita a diferentes clínicos diagnosticarem a mesma patologia com o rigor exigido, independentemente da localização geográfica ou qualquer circunstância cultural distinta ^[4].

Para a Lesão Pulmonar Aguda e para o Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda foram já definidos critérios clínicos para o seu diagnóstico e distinção. A definição destas patologias tem conhecido um caminho difícil com muitos desvios de categorização. Ao longo dos anos foram muitas as sugestões dos diversos comités responsáveis, no entanto, as limitações associadas às mesmas culminaram no aparecimento de uma nova definição em 1994. Assim, a *North American European Consensus Conference (NAECC)* recomenda os tópicos de diagnóstico da LPA e SDRA e enuncia uma definição para uniformizar a determinação da patologia. A definição de LPA/SDRA inclui a conjugação de quatro critérios diferentes que devem coexistir para um correto diagnóstico: **(1)** início agudo, **(2)** infiltrado bilateral visível na radiografia pulmonar, **(3)** pressão capilar pulmonar ≤ 18 mmHg ou ausência de evidência clínica de hipertensão arterial esquerda e, por último, **(4)** relação entre a pressão de oxigénio nas artérias e a fração de oxigénio inspirada $[\text{PaO}_2/\text{FiO}_2] \leq 300$ mmHg (correspondente a LPA) ou $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg (correspondente a SDRA), tratando-se, neste caso, de uma situação de hipoxémia mais agravada. Deste modo, é perceptível a redundância anexada a esta definição, isto é, na realidade todos os doentes são abrangidos pela definição de LPA, contudo, ao tratar-se de uma situação mais gravosa, foi determinado o termo SDRA. Com esta distinção consegue-se classificar o caso quanto ao prognóstico e, ao mesmo tempo, optar por uma terapêutica mais adequada à situação ^[4, 5].

Em estudo efetuados em Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs), ao nível dos Estados Unidos da América e da Europa, verificou-se que, aproximadamente, 25% dos doentes com lesão pulmonar apresentam uma relação entre a pressão de oxigénio que

circula nas artérias e a fração de oxigénio que foi inspirada (PaO_2/FiO_2) entre 200 mmHg e 300 mmHg. Desta percentagem sabe-se que 20 a 50% dos doentes evoluem, num período máximo de 7 dias, para a situação mais grave, isto é, neste intervalo de dias está estudado que esta fração de doentes vê a sua função pulmonar regredir e adquirir o diagnóstico de SDRA (exemplificado pela tabela 5.1 na página 24) ^[4, 6, 7]. Apesar destes valores acerca da progressão da doença, não se conseguiu ainda identificar marcadores ou situações que indiquem a predisposição para a evolução de LPA a SDRA ^[4].

Embora estejam já definidos, desde 1994, os critérios para o diagnóstico de LPA e SDRA, são óbvias as limitações subjacentes a estas definições. Torna-se consensual a fraca adaptabilidade à realidade clínica, com obtenção de reprodutibilidade, associada aos critérios aconselhados pela NAECC. Os mesmos, ao invés de uniformizarem o diagnóstico independentemente dos meios pessoais e materiais, contribuem, através da indução de erros, para uma definição subjetiva e não factual. Um dos motivos que torna esta definição de diminuída confiabilidade é a dependência entre a medição dos valores de oxigenação e as definições do próprio aparelho de ventilação. Todas as medições deste gás, incluindo a fração de oxigénio inspirada, são influenciadas, nomeadamente pelo valor de Pressão Positiva na Fase Final da Expiração (em inglês, *Positive End-Expiratory Pressure – PEEP*), um parâmetro associado a cada ventilador que pode diferir, constituindo muitas vezes uma fonte de erro na definição da patologia. Por outro lado, a medição da pressão capilar pulmonar, mesmo recorrendo ao uso de um catéter na artéria pulmonar, verifica-se uma intervenção com elevada taxa de insucesso. Definir a origem da falha respiratória através da medição de marcadores presentes na parede do músculo liso do miocárdio, como o péptido natriurético cerebral, não esclarece quanto ao carácter cardíaco ou não do início agudo da lesão. Isto é, este marcador demonstra ser insuficiente para determinar se existe falha cardíaca ou não, pois encontra-se em níveis elevados tanto em casos de insuficiência cardíaca como em casos de choque séptico ^[4]. Provavelmente o fator limitante desta definição com maior expressão e influência no diagnóstico será a interpretação subjetiva, inerente à visualização de uma radiografia. Ainda que

estudada por clínicos experientes na área, verificou-se uma fraca reprodutibilidade de opinião na análise da mesma ^[4].

Com as limitações descritas anteriormente, associadas à confiança na determinação da lesão e da sua gravidade, é previsível a heterogeneidade dos doentes diagnosticados com LPA/SDRA ^[4]. A falta de uniformidade revela-se extremamente preocupante, na medida em que, todas as estratégias terapêuticas selecionadas e os mecanismos de resposta correspondentes estão diretamente relacionados com o sucesso clínico no diagnóstico.

É importante revelar que, não obstante o carácter imperativo da definição acima explorada, recomendada pela NAECC, existem outras hipóteses de classificação para estas lesões. Em 1988 foi descrita uma classificação através da pontuação dos diferentes parâmetros associados à presença da lesão, denominada Índice de Agressão Pulmonar (do inglês, *Lung Injury Score*). Nesta classificação eram tidos em conta o número de quadrantes da radiografia onde era possível visualizar a opacidade característica da lesão, quanto maior este número, mais elevada a pontuação a atribuir. Também o nível de hipoxémia, medido através da relação PaO_2/FiO_2 , era incluído nesta pontuação. Uma relação $[PaO_2/FiO_2] \geq 300$ correspondia à pontuação mais baixa, por outro lado quando $[PaO_2/FiO_2] < 100$ era necessário atribuir a pontuação mais elevada. A Pressão Positiva na Fase Final da Expiração (*PEEP*) também era contabilizada, a um valor superior correspondia uma pontuação mais alta. A *compliance* do sistema respiratório também era valorizada neste método, um valor mais diminuído traduzia-se numa pontuação mais alta, devido à capacidade de um baixo volume de ar inalado ser o suficiente para exercer uma pressão prejudicial nos tecidos pulmonares, indicando uma fraca distensibilidade dos mesmos. A pontuação total era conseguida através do somatório de todas as pontuações, tendo em conta o número de parâmetros avaliados. A mesma permitia classificar a lesão pulmonar consoante a sua gravidade, ou seja, entre leve-moderada a lesão grave (SDRA). O uso de uma graduação para a classificação, no formato de pontuação sobre os *outcomes* específicos da lesão, permitia avaliar as intervenções clínicas e as respostas conseguidas. Porém, a sua superioridade, em relação por exemplo a uma simples

medição de oxigenação, nunca foi comprovada, tendo por isso sido desvalorizada a sua validade como critério de definição do SDRA ^[4, 8].

Outra perspetiva de classificação do Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda inclui a utilização de algumas especificações com o intuito de restringir o diagnóstico da patologia aos verdadeiros casos. O método Delphi preconiza a introdução de quatro factores: (1) adicionar um valor de *PEEP* no acesso à oxigenação, (2) ajustar o sistema de ventilação para uma *compliance* respiratória ≤ 50 mL/cm H₂O, sendo esta uma definição *standard* para os ventiladores, (3) obrigatoriedade de visualização de opacidade em dois ou mais quadrantes da radiografia pulmonar e, (4) existência de uma condição que predisponha ao aparecimento da patologia, nomeadamente a presença de diabetes ou a condição de alcoólico crónico ^[4]. Usando como indicador os danos na difusão alveolar concluiu-se que, tanto o método Delphi como o Índice de Agressão Pulmonar são os mais específicos, os casos que diagnosticam são, com elevada frequência, reais casos de SDRA. Por seu lado a definição da *NAECC* demonstrou ser mais sensível, ou seja, o seu diagnóstico inclui mais casos embora exista alguma probabilidade de algum caso não ser verdadeiramente SDRA ^[1, 4, 5].

4. Distinção entre LPA e SDRA

O termo global para definir a patologia pulmonar que integra os quatro critérios definidos pela *NAECC* designa-se Lesão Pulmonar Aguda (LPA). Devido a uma necessidade de adequar as estratégias de tratamento à gravidade da patologia, antevendo os *outcomes* envolvidos, designou-se um termo específico para as situações que concernem maior preocupação. Portanto, para casos em que a relação entre a pressão parcial de oxigénio arterial e o volume de oxigénio inspirado atingem valores bastante diminutos ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg) designa-se a patologia de Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (SDRA) ^[1]. No geral, todos os doentes são incluídos no diagnóstico de LPA, no entanto, aqueles que apresentarem maior dificuldade respiratória, nomeadamente pela baixa oxigenação arterial, serão incluídos numa subdesignação, a SDRA.

Excluindo a diferença verificada ao nível da relação entre a pressão de oxigénio nas artérias e a fração de oxigénio inspirada (para a LPA $[\text{PaO}_2/\text{FiO}_2] \leq 300$ mmHg e para a SDRA $[\text{PaO}_2/\text{FiO}_2] \leq 200$ mmHg), todos os outros critérios inseridos na definição da patologia, designadamente o início agudo, o infiltrado bilateral visível na radiografia pulmonar e pressão capilar pulmonar ≤ 18 mmHg ou ausência de evidência clínica de hipertensão arterial esquerda, são extensíveis aos dois níveis da doença.

Deste modo, distinguir concretamente os dois tipos de lesão pulmonar permite a maior adequação da estratégia terapêutica aos objetivos que se pretendem alcançar.

5. Dados Epidemiológicos

5.1 Incidência

A epidemiologia associada a uma doença pode ser definida, entre outros parâmetros, através da sua incidência e prevalência. A incidência de uma patologia consiste no número de novos casos existentes num determinado intervalo de tempo e enuncia o risco de adquirir a doença. A prevalência traduz o número total de casos da patologia em estudo, numa população em concreto, num determinado período de tempo. Tendo em conta o perfil fisiopatológico do SDRA é possível entender que a sua epidemiologia só poderá ser classificada quanto a incidência, pois os casos clínicos diagnosticados com este tipo de lesão pulmonar ou evoluem para a cura ou acabam por sucumbir à doença, não sendo possível o registo da sua prevalência.

A epidemiologia deste tipo de síndromas, pela sua diversidade de análise e diagnóstico, é um problema que limita a investigação dos mesmos. A subjetividade interpretativa no diagnóstico destas patologias, aliada às especificações dos recursos materiais, contribui inequivocamente para dificultar a determinação da influência que estas patologias têm no quotidiano dos hospitais. O diagnóstico destas lesões pulmonares depende de uma série de critérios já definidos que, por sua vez, estão fortemente dependentes dos meios materiais à disposição no serviço hospitalar. Assim, é de referir que o diagnóstico, para além da fraca reprodutibilidade, provocada pelo seu carácter subjetivo, está também condicionado pelo tipo de serviço de saúde em questão e pela qualidade de meios disponibilizados. Além das limitações associadas ao diagnóstico, está inerente ao estudo epidemiológico destas patologias uma análise concomitante de ambas as lesões, isto é, os dados são sempre tratados conjuntamente para a LPA e a SDRA porque os doentes são admitidos tendo em conta que têm LPA independentemente da patologia ser já mais grave, ou seja, nomeada de SDRA. Esta situação permite categorizar os resultados destes estudos com falta de objetividade e direcioná-los numa perspetiva de estudo qualitativo destas patologias. No que diz respeito à incidência, um estudo publicado em 2003, reunindo ambas as patologias, conclui que, em média, 64 pessoas em cada 100 000, por ano, são diagnosticadas com LPA/SDRA ^[9].

Contudo, não obstante o referido, são já vários os estudos desenvolvidos que tentam quantificar a incidência tanto da LPA como do SDRA, sendo que a esmagadora maioria corresponde à realidade dos Estados Unidos, verificando-se uma fraca investigação e documentação referente a outros países. Distinguindo a LPA do SDRA, um estudo efetuado em 21 hospitais de Washington, entre 1999 e 2000, revelou o diagnóstico de, aproximadamente, 79 casos de LPA em cada 100 000 pessoas e, por outro lado, 58.7 casos de SDRA em cada 100 000 pessoas admitidas nas unidades de cuidados intensivos ^[1]. O carácter prospetivo é uma característica desta investigação. Todavia, o uso da definição patenteada pela *NAECC* e a inclusão de um significativo número de doentes provenientes de uma larga amostra das UCI permitem a rotulagem deste estudo como realidade clínica.

A incidência dos dois tipos de patologia em análise pode ser influenciada por vários fatores, conseqüentemente a sua análise e quantificação pode ser discutida em diversos domínios. A influência da idade e do fator clínico pré-adquirido podem ser previstos no desenvolvimento deste tipo de lesões. No que diz respeito à idade, sabe-se que o aumento da mesma está associado a uma maior incidência de LPA. De entre os fatores clínicos associados à predisposição para o desenvolvimento do SDRA, encontram-se a septicémia em estado agravado, a pneumonia, situações clínicas de traumatismos (queimaduras, politraumatizados, etc), a inalação por via pulmonar do conteúdo gástrico (doentes acamados, vômitos, refluxo gastro-esofágico), a pancreatite, as transfusões de sangue e a inalação de gases tóxicos. Da enumeração registada, sabe-se que o choque séptico e as contínuas transfusões sanguíneas são os que mais contribuem para a ocorrência do SDRA. Pelo contrário, as situações de traumatismos e as sobredosagens de fármacos/substâncias tóxicas para os pulmões são os fatores menos significativos ^[1].

5.2 Índice de Mortalidade

Ao longo dos anos, a evolução tecnológica e o desenvolvimento de técnicas de atuação clínica de maior eficácia têm permitindo uma alteração constante nos parâmetros de avaliação das doenças. Nos anos 80, o índice de mortalidade do SDRA atingia níveis de 64-70% ^[1]. Estes valores, não desvalorizando a sua significância,

devem ser refletidos com algum cuidado, pois na altura da sua determinação ainda não estavam definidos os critérios de diagnóstico da patologia. Ou seja, na ausência de consenso no diagnóstico clínico, definido em 1194, o índice está associado a um erro que deverá ser tido em conta. Mais recentemente, estudos realizados entre 2004 e 2005, indicam uma mortalidade em 26% dos casos diagnosticados com LPA/SDRA ^[10].

O mesmo estudo que definiu a incidência destas lesões pulmonares, permitiu igualmente estudar o parâmetro da mortalidade associada às mesmas. Deste modo, a investigação em 21 UCIs diferentes na cidade de Washington permitiu quantificar uma mortalidade em 38,5% dos casos de LPA e em 41,1% dos diagnósticos de SDRA ^[1].

A distinção entre a Lesão Pulmonar Aguda e o Síndrome da Dificuldade Respiratória Aguda nestes estudos de quantificação da mortalidade é praticamente nula, os doentes são incluídos nos grupos em análise independentemente da gravidade da lesão, deste modo o índice de mortalidade é determinado para a lesão pulmonar no geral, sem uma avaliação distinta dos dois níveis patológicos em revisão. Diferentes estudos revelam o uso, sempre em associação, dos dois termos que identificam este tipo de lesões orgânicas, sem uma opção confiante por um ou por outro, sendo ínfimas as fontes que caracterizam uma distinção sustentável (exceção feita em ^[1]).

Tal como no caso da incidência, também a mortalidade está relacionada com a aquisição de determinados fatores de pré-disposição. Isto é, a situação clínica que preconiza o aparecimento da LPA influencia o índice de mortalidade e alguns estudos efetuados na área já conseguiram definir os fatores associados a este término. Determinou-se que uma septicémia é antecipatória da mortalidade em 43% dos casos, contrariamente às situações de traumatismos, que apenas culminam neste fim em 11% dos casos. Tanto a pneumonia como a aspiração gástrica foram definidas como fatores intermédios no que diz respeito à antecipação da falência orgânica, associadas a um índice de mortalidade de 36 e 37%, respetivamente ^[1]. No desenvolvimento da LPA também a idade demonstrou ser uma variável preponderante para o sucesso terapêutico. Sabe-se que uma idade mais jovem está associada a um menor risco de mortalidade, por outro lado um maior número de anos corresponde a um maior risco de vida em caso de diagnóstico de LPA. Um estudo efetuado na população pediátrica

das unidades de cuidados intensivos de dois importantes centros hospitalares americanos revelou que 22% da população infantil com LPA acaba por morrer ^[11]. Da mesma forma, a análise quantitativa aos índices de mortalidade relacionados com o diagnóstico prévio de LPA, em 21 hospitais, demonstrou uma mortalidade em 24% dos casos entre os 15 e os 19 anos de idade, valor contrastante com o 60% de índice de mortalidade em idade igual ou superior a 85 anos ^[1].

Para quantificar a realidade clínica associada à LPA, tendo em conta a sua incidência e a sua taxa de mortalidade, deve incluir-se os diferentes fatores de influência e fazer uma avaliação sustentada, tal como ilustrado na figura 5.1.

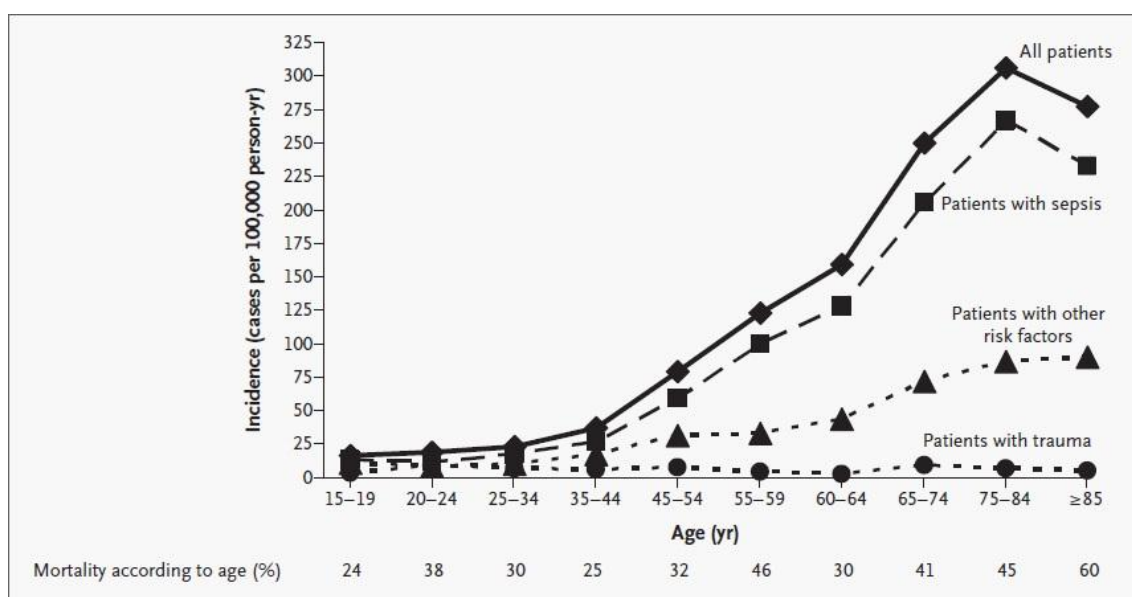


Figura 5.1
Relação entre a idade, incidência e mortalidade e o tipo de LPA associada
(Imagem retirada de ^[7])

Pelo gráfico é possível comprovar a existência de fatores com maior dependência da idade no que toca à incidência de LPA, exemplo disto são os doentes com sépsis, cujo significativo aumento de incidência está relacionado com idade, contrariamente à incidência da LPA provocado por um traumatismo, esta não é aparentemente influenciada pela idade.

Embora seja ainda um assunto fracamente explorado, existem referências que relatam um índice de mortalidade superior na raça negra e hispânica, em comparação com os caucasianos ^[1]. A origem desta diferença não é perceptível, é apenas possível definir a sua existência através dos dados estatísticos. Este aumento da taxa de

mortalidade, no que diz respeito à raça negra, está associado à severidade da doença, contudo, para os hispânicos a mesma relação não se verifica, não havendo, portanto, nenhuma explicação para o facto ^[10]. Pelo enunciado, não ignorando a curiosidade científica indexada, os dados são considerados inconclusivos pela falta de justificação clínica.

Embora diferentes fatores proporcionem riscos específicos, é geral e notória a diminuição do índice de mortalidade associado a estas patologias respiratórias. A adoção de estratégias terapêuticas com ação conservativa da função pulmonar está envolvida nesta melhoria de valores. Independentemente do seu posicionamento, farmacológico ou não, as medidas de tratamento são incluídas numa vertente que consciencializa a proteção da função respiratória, nomeadamente através do tipo de ventilação e da conservação do fluido alveolar, estando implícito por isso um sucesso terapêutico com maior significado.

Tal como supracitado, é comum a ausência de distinção entre LPA e SDRA no que concerne tanto aos estudos de incidência como de mortalidade, porém no ano de 2007 foi publicada uma revisão científica que agrupa estudos populacionais em diferentes áreas geográficas e distingue as duas patologias enunciadas, referenciando ainda a idade que requer maior preocupação no desenvolvimento destas lesões ^[4]. A tabela 5.1 evidencia os dados epidemiológicos de maior preponderância associados tanto à LPA, com à SDRA.

Tabela 5.1
Representação da incidência e mortalidade da LPA e do SDRA verificada em grupos de estudo de diferentes nacionalidades (Tabela adaptada de ^[4])

Variáveis	EUA (Rubenfield et al)	Escandinávia (Luhr et al)	Austrália (Bersten et al)	Europa (Burn-Buisson et al)
LPA (PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mm Hg)				
Nº de casos clínicos	1113	287	168	463
Incidência*	78.9	17.9	34	-
Idade média**	60.6	59.8	62	54.6
Mortalidade***	38.5	41.4	32	50
SDRA (PaO₂/FiO₂ ≤ 200 mm Hg)				
Incidência*	58.7	13.5	22	-
Mortalidade***	41.1	41.2	34	57.9
Relação SDRA/LPA (%)	74	77	64	71

*casos por 100 000 pessoas/ano; **em anos; ***no hospital

Pela tabela ilustrada, é possível verificar não só a tendência para o aparecimento desta patologia em idades mais tardias, como a superioridade dos casos de SDRA em relação aos de LPA, ou seja, denota-se o frequente agravamento da lesão para níveis de *compliance* pulmonar mais reduzidos. Os dados apresentados pretendem assim suportar as evidências anteriormente estabelecidas acerca das patologias em estudo.

6. Desenvolvimento de SDRA

Causas diretas e indiretas

A Lesão Pulmonar Aguda pode ocorrer devido a uma causa direta, isto é, como consequência de uma agressão específica ao pulmão, por exemplo pela aspiração de conteúdo gástrico, desenvolvimento de pneumonia, inalação de fumos, entre outros. Por outro lado, causas indiretas, como é o caso de uma septicémia, uma pancreatite ou mesmo uma sobredosagem de algum fármaco ou substância tóxica para o pulmão, podem culminar no aparecimento da dificuldade respiratória consistente com o quadro clínico de LPA ^[2].

Não obstante o carácter originário da fisiopatologia presente numa situação de SDRA, é constante o envolvimento de um mecanismo inflamatório como cenário de defesa à agressão pulmonar. O organismo humano proporciona uma resposta fisiológica à agressão presente com capacidade adaptativa. Contudo, a sua preponderância como mecanismo defensivo é limitada no tempo, sendo, a longo prazo, uma resposta pouco eficaz e incapaz de impedir as consequências das lesões orgânicas. Deste modo é perceptível que situações que provoquem sucessivos processos inflamatórios antecedam estadios de lesão pulmonar graves, tendo em conta que a inflamação tem um forte carácter no imediato, mas não soluciona o problema num período decisivo de cura. As realidades clínicas como doentes ventilados, uma infeção generalizada ou até mesmo um estado de hipotensão são fatores críticos que precedem o desenvolvimento da dificuldade respiratória aguda ^[2].

O aparecimento da lesão pulmonar aguda e, conseqüentemente, o síndrome de dificuldade respiratória aguda, pode resultar de uma causa direta, nomeadamente de uma pneumonia bacteriana ou viral, principalmente através de um vírus de alta infecciosidade, como o coronavírus ou o influenza A - H1N1. Também a aspiração gástrica, o trauma torácico com contusão pulmonar, uma situação de quase-afogamento, a inalação de fumo e a aspiração de mecónio (líquido placentar), principalmente em recém-nascidos, constituem parte das causas mais comuns, de origem direta, para o aparecimento do SDRA ^[2].

A patologia em descrição pode também dever-se a qualquer uma das suas causas indiretas. O diagnóstico clínico, nomeadamente de uma situação de sépsis, pode ser antecipatório do desenvolvimento de uma lesão pulmonar. Neste caso a infeção generalizada trata-se de uma causa indireta para o aparecimento do SDRA, na medida em que a sua preponderância resume-se às consequências sistémicas provocadas pela septicemia. Relativamente a este diagnóstico, o mesmo pode ser preditivo do SDRA porque, indiretamente, uma infeção sistémica, se não controlada devidamente, determina uma ação prejudicial sobre os diferentes sistemas de órgãos, podendo portanto alcançar a circulação pulmonar e induzir a formação de uma lesão. Tal como a sépsis, estão descritas outras causas indiretas para o desenvolvimento do SDRA, exemplo disso são a pancreatite, as queimaduras superficiais, a sobredosagem de fármacos/substâncias tóxicas para os pulmões, as frequentes transfusões sanguíneas, o traumatismo grave sem contusão e o *bypass* cardiopulmonar. Este tipo de causas adquire a qualidade indireta devido ao efeito sistémico associado ao desenvolvimento das mesmas. É esta capacidade de abranger todo o organismo que lhes confere a capacidade de, através de fenómenos intermediários, provocar uma lesão pulmonar com hipótese de evolução para SDRA [2].

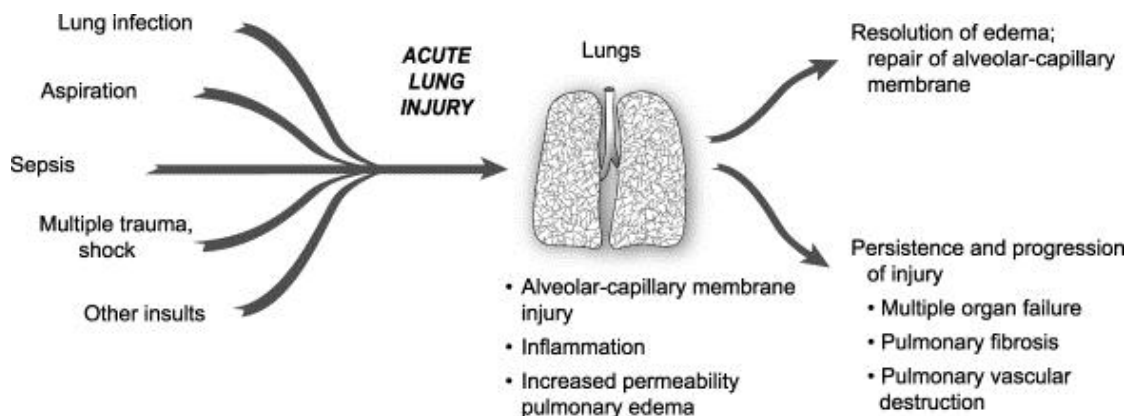


Figura 6.1
História natural da LPA/SDRA: Resolução e reparação vs persistência e agravamento da lesão
(Imagem retirada de [1])

Independentemente do motivo que provoca a lesão e da sua origem clínica, o pulmão responde a uma agressão através de um processo inflamatório, com o objetivo de eliminar o agente agressor. Esta resposta tem um carácter adaptativo e

autolimitado. Tal como anteriormente referido, com o progredir da lesão, a resposta inflamatória vai sendo cada vez menos eficaz porque está preparada para influenciar no imediato e não para constituir um processo de cura a longo prazo. Por este motivo, quando uma lesão de elevada gravidade, como é o caso da LPA, atinge o órgão respiratório, o processo inflamatório é iniciado, dando origem à acumulação dos detritos celulares e mediadores inflamatórios característicos. A incapacidade de resolução *per si* faz com que a resposta inflamatória, ao invés de contribuir para o tratamento da disfunção orgânica, seja sim um fator de agravamento. Assim, no caso do diagnóstico de LPA/SDRA, as sucessivas lesões provocadas no pulmão, através de ventilação contínua ou de uma infeção sistémica, por exemplo, tornam a resposta fisiológica insuficiente para solucionar a problemática, pelo contrário, trata-se de uma fonte de exacerbação dos sintomas.

7. Fisiopatologia inerente à SDRA



Esquema 1 – Principais intervenientes na fisiopatologia da LPA/SDRA

Processos fisiológicos característicos e biomarcadores envolvidos

Para um entendimento adequado do meio e dos processos envolvidos no desenvolvimento de uma lesão pulmonar como o SDRA, é necessário conhecer o sistema orgânico envolvido pela patologia. Os pulmões são os dois órgãos responsáveis pela aquisição do oxigénio necessário à manutenção da vida e, em simultâneo, pela eliminação do dióxido de carbono proveniente dos processos metabólicos, através de um processo onde ocorrem as trocas gasosas referidas, a respiração. O tecido pulmonar é constituído por material celular que lhe confere a distensibilidade apropriada à ocorrência da respiração, sendo para tal crucial a existência de pequenas subunidades, os alvéolos. É no interior destes, mais exatamente na fronteira que separa os alvéolos e os capilares próximos, que ocorrem efetivamente as trocas gasosas, o oxigénio é absorvido para o interior dos eritrócitos e o dióxido de carbono é

expulso do organismo pela absorção alveolar. No desenvolvimento de uma lesão pulmonar, a principal preocupação são as consequências para a realização de todo este processo fisiológico e, por isso mesmo, as primeiras ações são tomadas no sentido da manutenção da função pulmonar, essencial à vida.

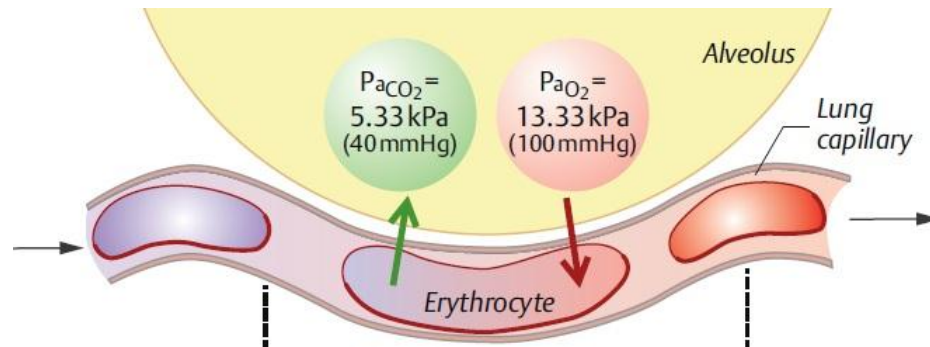


Figura 7.0.1 - Difusão dos gases no processo respiratório
(Imagem retirada de ^[12])

Especificamente sobre a interação do SDRA na fisiologia do sistema respiratório e na funcionalidade do pulmão, existe um processo patológico inerente caracterizado por diferentes fases, cada uma com uma ação interventiva aconselhada. Através do estudo do processo inflamatório adjacente à agressão pulmonar, foram identificadas três diferentes fases patológicas, a inicial, a intermédia e a final, sendo que cada uma delas agrupa um conjunto de mecanismos de ação específicos, com diferentes intermediários, sujeitos às respetivas avaliações. Na fase inicial, correspondente às primeiras 72 horas após a lesão pulmonar, está descrita a ocorrência de um processo inflamatório responsável, essencialmente, pela destruição da barreira alvéolo-capilar, formação do edema, recrutamento e ativação dos neutrófilos. A fase intermédia, que engloba o período decorrido até ao 7º dia, é caracterizada pela apoptose retardada dos neutrófilos, formação intra-alveolar de membranas de hialina, *stress* oxidativo, proliferação de mediadores inflamatórios e desregulação do sistema de surfactante. A fase final, verificada desde a segunda semana até ao 28º dia, período máximo em que a doença persiste, é pautada pela fibrose tecidual. Desta fase poderá resultar a cura, derivada da aplicação dos meios terapêuticos, ou a falência orgânica irremediável ^[2].

Fisiologicamente ocorre um processo de interação entre os eritrócitos e os alvéolos pulmonares. O dióxido de carbono, proveniente do metabolismo celular, é expulso da corrente sanguínea para o domínio alveolar, por seu lado o oxigénio é

transferido do interior dos alvéolos para os glóbulos vermelhos, desencadeando-se a oxigenação essencial ao funcionamento global do organismo. A circulação sanguínea é um processo complexo, com distintos intervenientes, que proporciona a entrega do oxigénio às células que constituem os diferentes órgãos. O oxigénio apresenta-se como a matéria-prima essencial ao funcionamento celular, sendo o protagonista do processo de produção de energia metabólica, denominado Ciclo de Krebs. A chegada deste gás às diferentes partes do organismo ocorre devido à sua diluição no sangue e posterior passagem através das membranas celulares. O sistema de distribuição sanguínea é composto por 3 tipos de vasos que permitem a sua condução: as artérias, que bombeiam o sangue a partir do coração; as veias, que direcionam o sangue até ao coração; e os capilares, caracterizados por um menor calibre, comparativamente aos anteriores, responsáveis essencialmente pela circulação sanguínea periférica. Numa perspetiva simplista, as artérias e veias, em sentidos opostos, constituem os caminhos de maior aporte sanguíneo. Por seu lado, os capilares conduzem o sangue aos diferentes órgãos, pela proximidade com os mesmos, e à periferia corporal, para que nas extremidades possa igualmente ocorrer uma boa oxigenação tecidual ^[13].

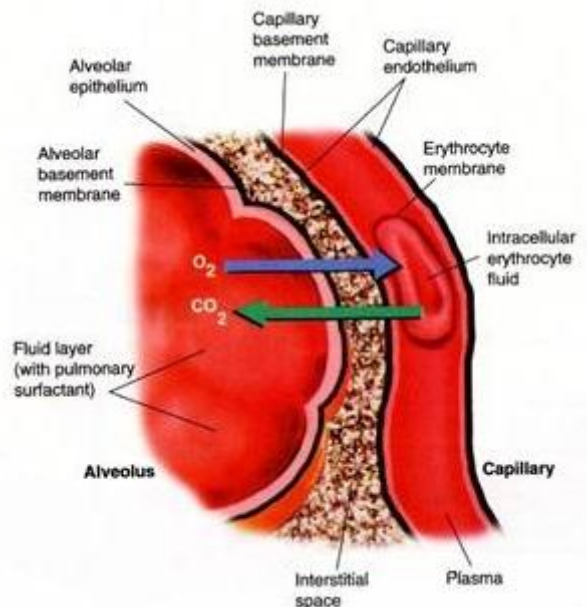


Figura 7.0.2
Membrana alvéolo-capilar
(Imagem retirada de ^[14] a 7 de Setembro de 2012)

Os capilares, que conduzem o sangue até aos alvéolos, são caracterizados estruturalmente pela presença de uma membrana endotelial em seu redor. Também o alvéolo possui uma membrana celular específica, designada de membrana epitelial. Entre o capilar e o alvéolo existe o espaço intersticial, caracterizado pela ausência de elementos figurados, à exceção de fibroblastos, e cuja principal notoriedade é apresentar-se como um espaço vazio. Para ocorrerem as trocas gasosas entre o capilar e o alvéolo e, conseqüentemente, uma correta oxigenação, o sangue tem, necessariamente, de atravessar o endotélio do capilar, ultrapassar o espaço intersticial e, finalmente, passar através da membrana epitelial do alvéolo.

No caso do desenvolvimento de uma Lesão Pulmonar Aguda as conseqüências celulares imediatas são a perda da integridade da membrana alveolar-capilar, com o conseqüente aumento da permeabilidade, migração de neutrófilos e libertação de mediadores inflamatórios.

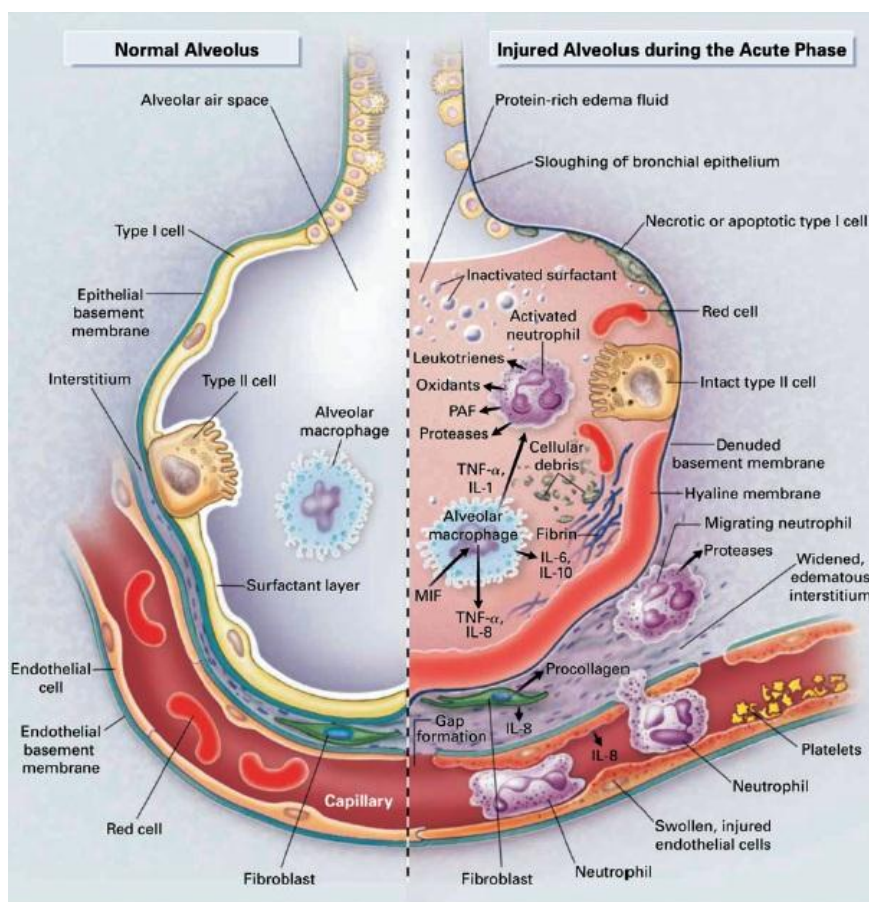


Figura 7.0.3
Comparação fisiopatológica entre um alvéolo normal (esquerda) e um alvéolo inflamado durante a fase aguda da LPA (direita)
(Imagem retirada de ^[15])

7.1 Alterações de carácter microvascular

Formação do Edema: endotélio capilar, epitélio alveolar, vWf e ICAM-1

Numa fase inicial da lesão, a perda da integridade da membrana alvéolo-capilar traduz-se num aumento da permeabilidade tanto da barreira endotelial como epitelial, proporcionando-se a acumulação de um fluido com elevada densidade celular e rico em proteínas, tanto no interior do alvéolo como no espaço intersticial. A agressão coincidente com o diagnóstico de LPA/SDRA assenta numa lesão de carácter microvascular da membrana endotelial, o que conduz ao aumento da permeabilidade capilar. Esta alteração permite o efluxo do fluido rico em proteínas para o espaço intersticial que, em última instância, atravessa a membrana epitelial e deposita-se no interior do alvéolo, constituindo-se nesta etapa a presença de edema. A entrada de fluido para o interior do alvéolo é potenciada pela lesão das células tipo I e tipo II, constituintes da membrana epitelial. Este défice na membrana ocorre em simultâneo com a lesão capilar no momento do desenvolvimento de LPA/SDRA, o que induz a dinamização do fluido rico em proteínas até ao interior alveolar. O tipo de lesão enunciada apresenta elevados riscos de saúde para o doente, devido à sua capacidade de interferir com variados processos fisiológicos. Como referido, ao nível membranar, é afetado tanto o endotélio como o epitélio, e a lesão em cada um deles contribui de seu modo para a produção e deposição de fluido intra-alveolar ^[5].

O edema é caracterizado pela sua elevada densidade proteica devido à sua constituição em membranas de hialina, que por sua vez têm na sua composição variados tipos de proteínas, tais como fibrina, albumina e imunoglobulinas. A elevada concentração celular, nomeadamente a variedade de células inflamatórias presente, com ênfase para os neutrófilos, é igualmente característica deste tipo de edema. Este fenómeno tem uma dimensão significativa, tendo em conta a nomeação de subunidade associada aos alvéolos no que concerne à constituição do aparelho respiratório. Contudo as consequências microvasculares não se resumem à formação de edema, estando presentes outros fatores que constituem importantes sinais de alerta ^[5].

No que diz respeito à contribuição da membrana epitelial na inclusão de edema, é atribuída a responsabilidade à lesão das células tipo I e II que constituem a mesma. Na fase aguda de uma lesão pulmonar, as células tipo I e tipo II do epitélio alveolar são danificadas e a sua estabilidade é extensamente afetada. Com a lesão das referidas células, responsáveis pela estrutura do epitélio, a membrana que limita o alvéolo deixa de conseguir desempenhar a sua função fronteira, isto é, existe um aumento de permeabilidade membranar, consequência da lesão celular. Deste fato resulta o influxo, para o alvéolo, de uma matéria líquida rica em proteínas. À lesão das células tipo I e tipo II está igualmente associada a diminuição da expressão genética de canais transportadores de iões, nomeadamente das bombas ATPase de sódio e dos canais Sódio-Potássio, contrariamente à expressão das células inflamatórias como IL-8, TNF- α e IL-1- β , que se verifica estar aumentada. Embora com ação sinérgica no agravamento do processo inflamatório, a lesão em cada uma das linhagens celulares é distinta e engloba a alteração de biomarcadores específicos. Por exemplo, o surfactante D (SP-D) é um biomarcador excretado pelas células tipo II, logo uma lesão neste tipo celular promove um desequilíbrio da expressão do mesmo e a sua concentração plasmática tende a aumentar. Por este motivo, o SP-D é categorizado de marcador preditivo da mortalidade, tal como permite associar a patologia a uma pior qualidade de vida do doente, mais especificamente à diminuição do número de dias sem necessidade de ventilação e à maior probabilidade de falha multi-orgânica. Por seu lado, as células do tipo I são responsáveis pela expressão de uma imunoglobulina trans-membranar designada RAGE (receptor for advanced glycation end-products). A lesão destas células implica um aumento da concentração deste marcador tanto no plasma como no fluido intra-alveolar, assumindo um carácter prejudicial no aparecimento de comorbilidades, na necessidade de ventilação artificial, na probabilidade de ocorrência de falha orgânica generalizada e, inequivocamente, na mortalidade ^[1].

A fragilidade membranar do endotélio, que está na origem da alteração na permeabilidade, tem uma forte influência no processo patológico da lesão, visto permitir a entrada de fluido para diversas áreas pulmonares, conduzindo à incapacidade de expansão tecidual necessária durante a respiração. Porém, associado ao precedente, está documentada uma maior libertação do fator de *von Willebrand*

(vWf) e a presença de níveis elevados da molécula de adesão intracelular-1 (intracellular adhesion molecule-1 – ICAM-1) após a ocorrência de uma lesão na membrana endotelial. O mesmo seria de esperar, pois tanto o fator de vWf como a ICAM-1 estão relacionados com a integridade da membrana celular. Com a agressão da mesma, estes dois parâmetros moleculares são ativados para que possam sinalizar o local de lesão e contribuir eles próprios para a recuperação tecidual. Desta forma, ambos podem ser avaliados no diagnóstico de LPA devido ao seu importante carácter preditivo da mortalidade ^[1].

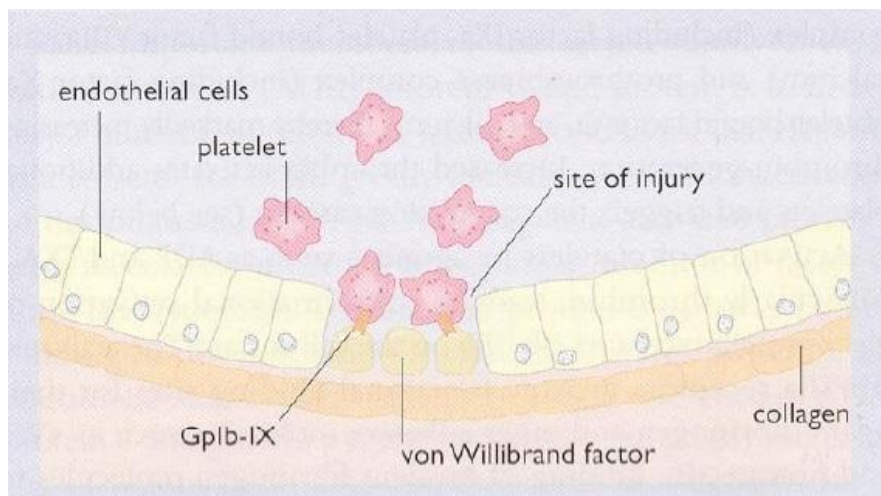


Figura 7.1.1
Intervenção do fator de von Willebrand na ativação plaquetar
(Imagem retirada de ^[16])

Genericamente, após uma lesão no organismo humano é ativada a resposta fisiológica para a resolução do problema. No caso de ocorrer uma agressão à membrana celular, onde é comprometida a sua integridade, é iniciado um processo de resposta que inclui o recrutamento de plaquetas para selar o local da agressão e repor a estrutura membranar. Um dos intermediários envolvidos no recrutamento plaquetar é o vWf. Quando se dá uma quebra na membrana celular, o vWf é direcionado para o local a fim de sinalizar a área de ligação do fibrinogénio e outras moléculas de adesão. Com a localização da lesão bem definida, as moléculas capazes de auxiliar a adesão das plaquetas posicionam-se corretamente e, conseqüentemente, desenvolve-se uma agregação plaquetar bem sucedida, sendo reposta a estrutura membranar. No caso tanto da LPA como do SDRA, estão inerentes agressões às membranas celulares nos capilares pulmonares e nos alvéolos, por isso a elevada concentração de vWf é, não só

consistente com o diagnóstico da patologia, como ele próprio assume um carácter preditivo da gravidade da lesão.

Outro dos biomarcadores associados à lesão microvascular é a molécula de adesão intracelular-1 solúvel (sICAM-1). Esta molécula interfere com o processo fisiopatológico inerente ao desenvolvimento de LPA e SDRA de forma diferente do anterior, mas com significância similar. A sICAM-1 é expressa tanto pelas células da membrana epitelial dos alvéolos como pelas células que constituem o endotélio de todos os vasos sanguíneos, nomeadamente dos capilares circundantes aos alvéolos. Atribui-se a este marcador a envolvimento no processo de recruta de neutrófilos e, também, a capacidade de interferir na acessibilidade dos diferentes materiais orgânicos que se direccionam para os pulmões, isto é, coloca-se a hipótese da sICAM-1 interferir com o tráfico pulmonar. Estudos revelaram que o papel desta molécula era independente das características clínicas associadas a cada individuo: género, raça, insuficiência renal e presença ou ausência de sépsis não constituem fonte de variabilidade nos níveis de sICAM-1, os mesmos são determinados pela extensão e gravidade da lesão. Níveis elevados desta molécula, quer no plasma, quer no edema que se deposita no interior dos alvéolos, estão associados a uma exacerbação do processo inflamatório envolvido, pelo fato da sICAM-1 influenciar a migração de leucócitos. Deste modo, esta molécula, promotora da adesão celular, traduz não só a gravidade da lesão, como também determina a própria qualidade de vida do doente, está associada à diminuição de dias sem necessidade de ventilação artificial e à maior probabilidade de ocorrência de falha multi-orgânica ^[17].

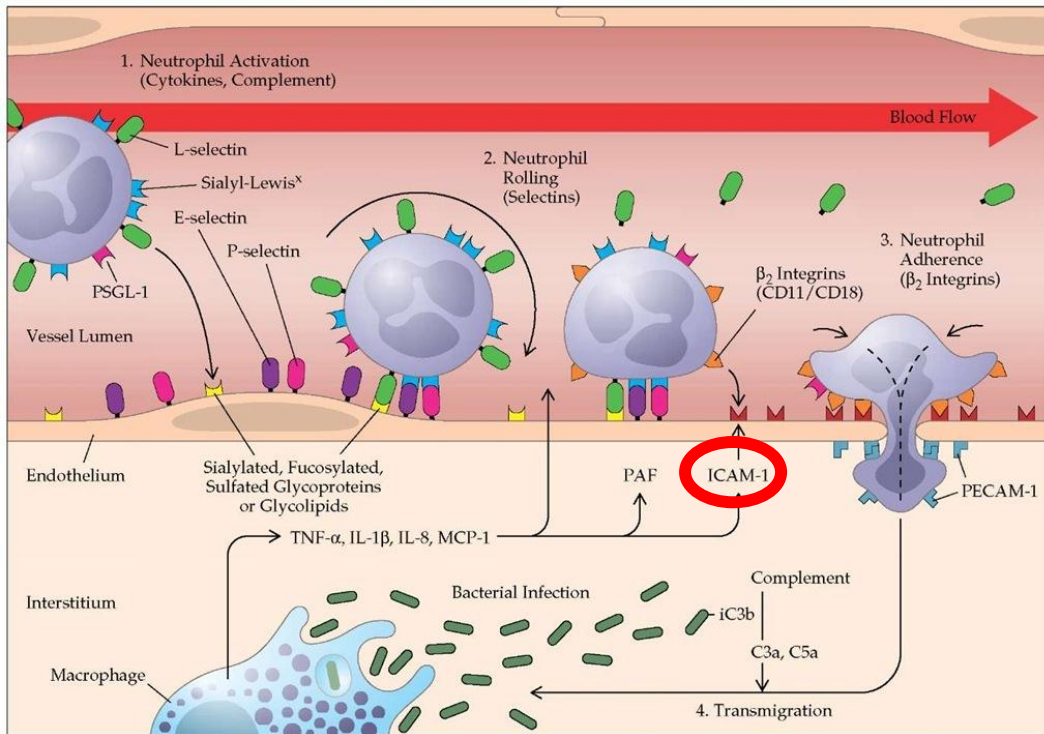


Figura 7.1.2
Presença da molécula ICAM-1 na ativação dos neutrófilos
(Imagem retirada de [18] a 20 de Junho de 2012)

7.2 Recrutamento de marcadores inflamatórios

Interleucinas e Fator de Necrose Tumoral

Quando desencadeada a agressão, o organismo defende-se acionando mecanismos para a resolução da mesma. Isto é, após uma infeção ou um traumatismo, por exemplo, desencadeia-se um processo de sinalização da lesão e o início da cascata inflamatória. O recrutamento das células inflamatórias é um dos processos incluídos na tentativa de solucionar a lesão provocada pelo fator externo. Para além das células inflamatórias, intervêm também as células do epitélio pulmonar e os fibroblastos, nomeadamente na produção de citocinas que, por sua vez, amplificam a resposta inflamatória. A produção destes mediadores inflamatórios trata-se de uma resposta direta à lesão celular provocada, contudo a excessiva libertação dos mesmos para a circulação induz a alteração da integridade dos tecidos dos diferentes órgãos, originando, em última análise, a disfunção multiorgânica [5].

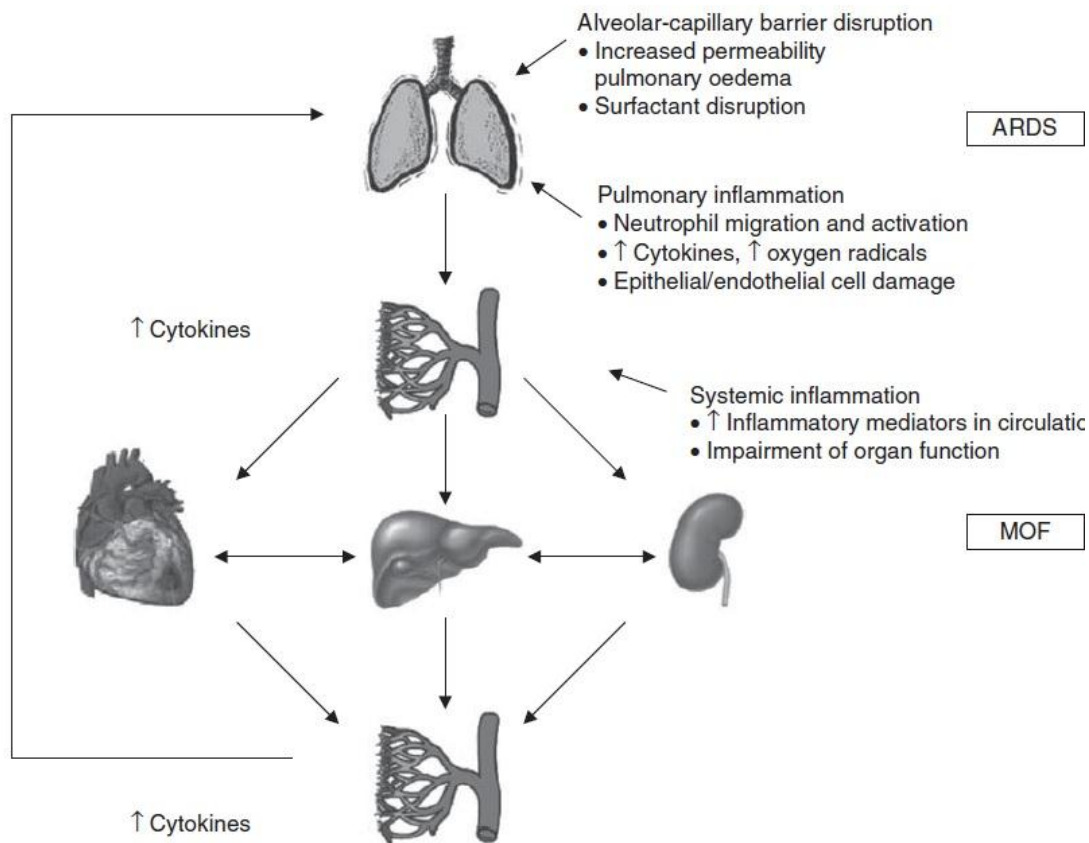


Figura 7.2.1
Importância das citocinas na progressão do SDRA (ARDS) até à falha multi-orgânica (MOF)
(Imagem retirada de [2])

A ativação do mecanismo inflamatório promove a produção de diversos mediadores, entre os quais as interleucinas IL-6 e IL-8 e o Fator de Necrose Tumoral (TNF- α), sendo a elevada concentração dos mesmos no fluido bronco-alveolar associada a um maior risco de mortalidade. Independentemente do protocolo de ventilação em curso, da gravidade da lesão pulmonar e da disfunção multiorgânica associada a cada caso clínico, verificou-se por intermédio de diferentes estudos, uma associação direta entre as elevadas concentrações de IL-6 e IL-8 e uma taxa de mortalidade significativa. A presença deste tipo de células inflamatórias corresponde a um elemento preditivo de um maior risco de mortalidade por LPA/SDRA. Em relação ao TNF- α , a sua presença estimula a síntese da molécula ICAM-1 e o recrutamento das células imunitárias, promovendo, por estas duas vias, a intensificação do processo inflamatório. Estudos revelaram que o uso de um volume corrente de inalação reduzido permite atenuar a resposta das citocinas, tendo deste modo o efeito de modular a inflamação e, indiretamente, permitir a diminuição da gravidade da

LPA/SDRA, quando induzida pelo mecanismo de ventilação ^[1]. Esta ação benéfica conseguida somente pelo ajuste do mecanismo de ventilação é perceptível quando equacionada a pressão provocada pelo ar inalado nos tecidos, isto é, quando se tem em conta a *compliance* respiratória. Aquando a inspiração ocorre a insuflação do pulmão e para tal é necessário que os tecidos tenham a capacidade de distender. Se, por um fator adjacente, essa capacidade esta diminuída quando ocorre a insuflação, os tecidos vão ficar lesados por serem incapazes de lidar com a pressão exercida pelo ar inalado. A lesão desenvolvida, como já anteriormente referido, desencadeia o mecanismo inflamatório com características nefastas para a progressão do problema. Por conseguinte, reduzindo a pressão exercida pelo ventilador consegue-se facultar o oxigénio necessário ao metabolismo celular sem prejuízo tecidular, tendo em conta que não será ativada a cascata inflamatória.

7.3 Ativação da cascata de coagulação

Proteína C e plasminogénio-I

São variadas as implicações fisiológicas consequentes do aparecimento de uma lesão orgânica tipo LPA/SDRA. Através de um estudo clínico ^[1; 29 do 1], efetuado em diversos centros médicos, demonstrou-se que a Lesão Pulmonar Aguda interfere com a progressão da cascata de coagulação, sendo afetados os fenómenos de coagulação e fibrinólise, mais propriamente na ativação da proteína C e do inibidor da ativação do plasminogénio-I.

Na investigação clínica direcionada nesta área, observou-se que os doentes com edema pulmonar cardiogénico, isto é, edema pulmonar provocado por insuficiência cardíaca, tinham baixos níveis plasmáticos de proteína C e elevada concentração plasmática do inibidor da ativação do plasminogénio-I (PAI-I). Com este estudo demonstrou-se que a alteração de apenas um destes parâmetros, por si só, é o suficiente para influenciar a progressão da patologia, quer no seu desfecho, quer na qualidade de vida do próprio doente. Níveis plasmáticos diminuídos de proteína C e uma forte inibição do plasminogénio-I são preditivos de mortalidade, mas também da redução do período sem necessidade de ventilação e sem falha multi-orgânica ^[1].

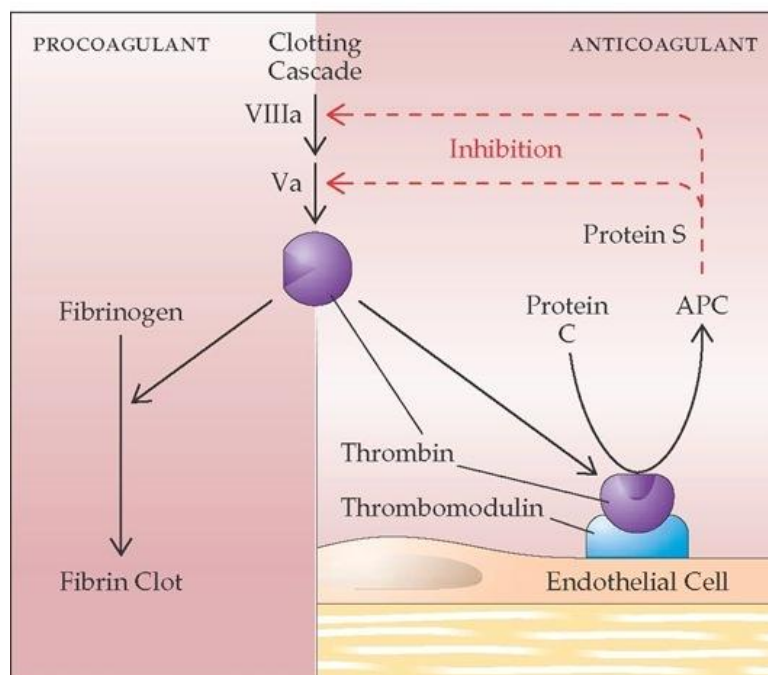


Figura 7.3.1
Ativação da proteína C durante o processo de coagulação
(Imagem retirada de ^[19] a 11 de Setembro de 2012)

O mecanismo de ativação da proteína C integra a cascata de coagulação e está relacionado com a capacidade anticoagulante endógena necessária para limitar a produção de trombina. No momento em que se forma o complexo trombina-trombomodulina, é induzida a ativação da proteína C, que a partir desta fase passa a denominar-se proteína C ativada (APC – activated protein C). A ação da APC consiste na sua aptidão para diminuir a produção de determinados fatores endógenos que, por sua vez, presentes em menor quantidade, reduzem o estímulo para a produção de trombina, intermediário-chave no fenómeno da coagulação. A trombina tem capacidade de interferir em diferentes vertentes, assim se explica a forte influência da mesma no mecanismo fisiológico da coagulação. Amplificar a sua própria formação, através da ativação de outros fatores e cofatores, provocar a migração de leucócitos e regular o tónus vascular, tal como promover a migração e proliferação de células do músculo liso são as principais ações associadas à presença da trombina. Deste modo, é perceptível relacionar a inibição da coagulação com a ausência de trombina, por seu lado conseguida com a ativação da proteína C. A trombina, em associação com o fibrinogénio, promove a fibrose dos tecidos, por conseguinte, a níveis mais baixos de

trombina corresponde uma menor tendência para a fibrose tecidual. Em última análise é concordante com o desenvolvimento de LPA/SDRA a existência de baixos níveis de proteína C e a observação rotineira de fibrose nos tecidos pulmonares [13].

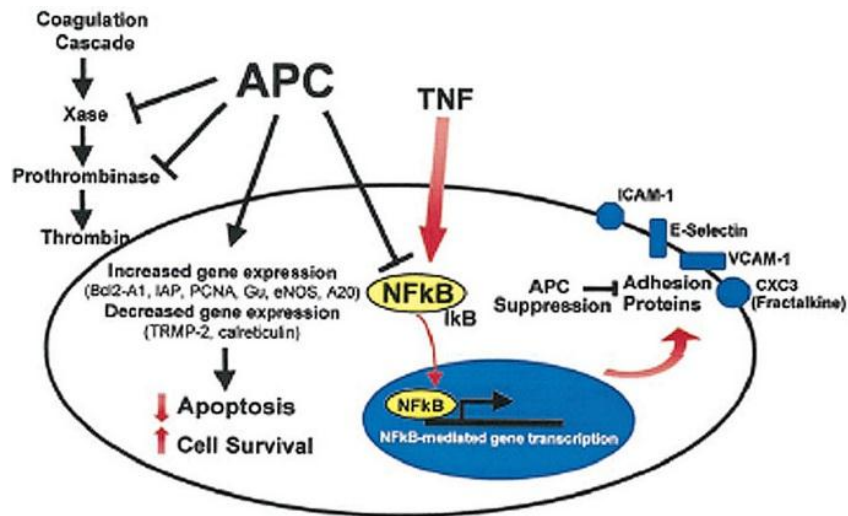


Figura 7.3.2
Intervenção da proteína C ativada na síntese de mediadores inflamatórios
(Imagem retirada de [20])

Embora extensamente descrito o papel interventivo da APC nesta área, a mesma não se trata somente de um anticoagulante endógeno, apresenta em simultâneo propriedades anti-inflamatórias, anti-apoptóticas e profibrinolíticas. A sua ação anti-inflamatória prende-se com a sua apetência para inibir o fator nuclear-κB, provocando a inibição da migração de neutrófilos até ao local da lesão. O seu efeito anti-apoptose assume-se pela sua capacidade de inibir o gene que codifica a proteína p-53, supressor tumoral. Por último, a sua atividade profibrinolítica corresponde à sua ligação ao inibidor da ativação do plasminogénio-I. Esta última molécula tem importantes propriedades antifibrinolíticas, à sua presença está associada a fibrose tecidual. Com a ligação da proteína C ativada ao PAI-I existe uma capacidade aumentada de clivar as ligações de fibrina e consequentemente de neutralizar o coágulo. Esta ação resulta numa redução da formação de tecidos fibrosos, tendo em conta que a fibrina não tem condições de estabilidade que permitam a manutenção da mesma [20, 21].

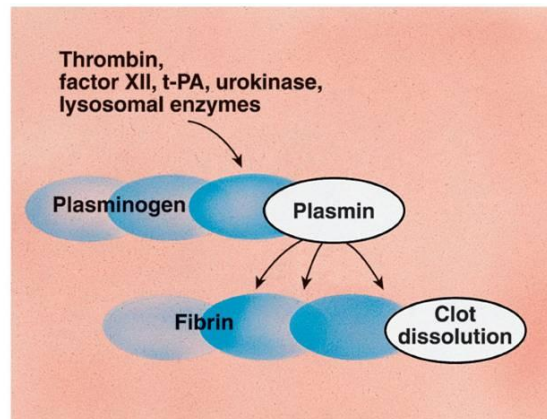


Figura 7.3.3 Função do Plasminogénio
(Imagem retirada de ^[22] a 11 de Setembro de 2012)

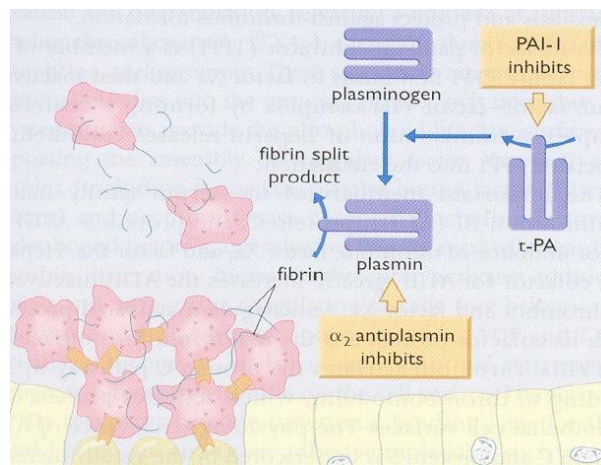
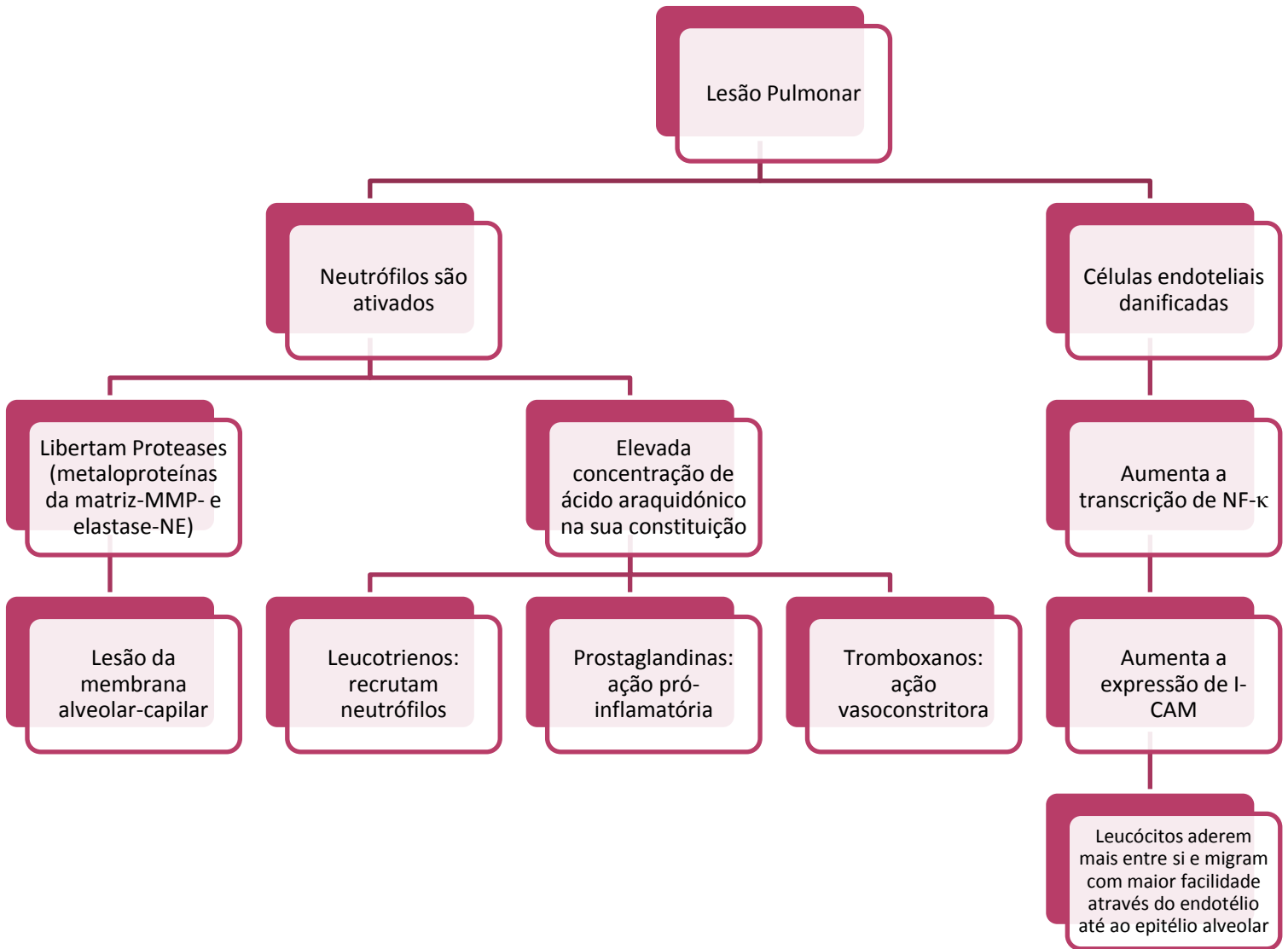


Figura 7.3.4 Função do Plasminogénio e consequências da sua inibição
(Imagem retirada de ^[16])

A elevada concentração plasmática do inibidor da ativação do plasminogénio-I (PAI-I) também é concordante com as consequências tecidulares observadas num diagnóstico de LPA. Quando ativado, o plasminogénio transforma-se em plasmina que, por sua vez, cliva as ligações de fibrina impedindo a fibrose da área afetada. A uma forte inibição do plasminogénio, está associada a incapacidade de dissociar as fibras que unem o coágulo e portanto a deposição de fibrose no local da lesão ^[13].

A seguinte apresentação esquemática resume o explicitado, indicando os principais mecanismos celulares e seus mediadores durante o desenvolvimento do SDRA.



Esquema 2 - Resumo dos processos celulares envolvidos no desenvolvimento de LPA/SDRA

8. Co-morbilidades e influência genética

Na progressão da LPA, tal como de uma qualquer patologia, de um modo geral, a estrutura e o equilíbrio do organismo humano e dos processos fisiológicos que nele se desenvolvem são elementos preponderantes no desenrolar da história clínica. A presença ou ausência de determinados fatores, nomeadamente de outras patologias, influencia significativamente o desenvolvimento da lesão em causa.

No caso da LPA, para além dos fatores de risco já enunciados, mais propriamente, a pneumonia, a septicemia e o traumatismo torácico, existem outros parâmetros clínicos, isto é, a existência de outras patologias passíveis de influenciar o rumo de desenvolvimento da lesão. Entre as patologias que interagem de algum modo com a LPA, distinguem-se a obesidade, a diabetes e o alcoolismo.

No caso da obesidade, está descrito que doentes com excesso de peso apresentam menor índice de mortalidade por LPA/SDRA em comparação com outros de baixo peso^[4, 23]. Ao contrário do esperado, nesta situação específica a patologia em si acaba por demonstrar uma interferência positiva no progresso da lesão pulmonar. Este caso singular explica-se pelo potencial erro envolvido no diagnóstico de LPA em doentes obesos. Neste tipo de indivíduos a radiografia pulmonar, essencial para a definição do diagnóstico, tem uma utilidade limitada devido à fraca penetração tecidual do agente radioativo. Esta alteração em associação com a *compliance* pulmonar baixa característica deste grupo de doentes são, frequentemente, dados suficientes para a concordância com os critérios de diagnóstico e, portanto, a facciosa inclusão dos mesmos no tratamento de LPA. Deste modo, a explicação mais credível assenta na hipótese que justifica a baixa taxa de mortalidade em doentes obesos com o falso diagnóstico de LPA, ou seja, morrem menos indivíduos obesos porque na realidade eles nunca desenvolveram a lesão descrita^[4]. Por conseguinte, é possível concluir que, aparentemente, a obesidade trata-se de um agente protetor, no entanto o rigor clínico revela tratar-se somente de uma fonte de engano no diagnóstico que, a longo prazo, apresenta consequências quantitativas no estudo dos parâmetros epidemiológicos associados à patologia.

Por seu lado a pré-existência de diabetes ou alcoolismo crónico demonstrou tratar-se de uma conjectura clínica capaz de influenciar o risco associado ao próprio desenvolvimento da lesão pulmonar ^[4, 24, 25]. Em relação à diabetes, a influência verifica-se ser positiva mas, contrariamente à obesidade, este facto não está associado a qualquer tipo de falha no diagnóstico, resultando sim de causas biológicas inerentes à presença de diabetes. Indivíduos que sofram de diabetes têm maior probabilidade de adquirir uma septicémia através de infeções localizadas no aparelho urinário ou tecidos moles e não devido a uma pneumonia. Deste modo, este grupo de doentes enquadra-se, menos frequentemente, nos critérios de definição de LPA/SDRA, comparativamente a indivíduos sem qualquer patologia concomitante.

Relativamente ao alcoolismo crónico, a sua classificação como fator de risco na aquisição de LPA/SDRA é explicada pela limitação em capturar radicais livres, característica deste tipo de doentes ^[4]. Neste último caso, a existência de outra patologia aquando o desenvolvimento de LPA trata-se de uma interferência negativa, tanto na fase inicial da lesão como na progressão e resolução da mesma.

É possível afirmar que outras patologias estão aptas a influenciar o desenvolvimento clínico das lesões pulmonares em estudo, sendo conhecida a interferência negativa. Existem igualmente patologias associadas, por um ou outro motivo, a resultados positivos na avaliação da LPA/SDRA. Embora se verifique a existência de algumas referências nesta área, serão necessários mais estudos, não só no sentido de efetivar e esclarecer as hipóteses explicativas já assentes, como também proporcionar um ambiente favorável para a inclusão de outras patologias que possam provocar alguma interferência até então desconhecida.

9. Alvos Terapêuticos

Qualquer que seja a situação clínica em causa, para um tratamento efetivo da patologia exige-se uma determinação dos alvos terapêuticos. O estudo da fisiopatologia associada à doença classifica-se como uma fase crucial no desenvolvimento do plano terapêutico. Deste modo, aquando o diagnóstico de LPA ou de SDRA o mesmo se verifica, é necessário perceber o cenário em questão para, posteriormente, se adotarem medidas de ação adequadas.

De modo geral podem ser definidos cinco alvos terapêuticos a ter por base no tratamento da LPA/SDRA: o processo inflamatório iniciado durante a lesão, o edema alveolar que se origina pela perda de integridade da membrana epitelial, a cascata de coagulação ativada responsável pela trombose microvascular na área pulmonar, a hipertensão pulmonar que se desenvolve em parceria com a ventilação irregular característica da doença e, por fim, a perda de surfactante, verificada devido à lesão das células epiteliais tipo II em concomitância com o aumento da permeabilidade da barreira alvéolo-capilar ^[26].

Quando iniciado a processo inflamatório requerido pelo sistema imunitário face a um agente agressor, por exemplo devido a uma pneumonia de origem bacteriana, ou qualquer outra causa responsável pelo desenvolvimento da lesão pulmonar, são ativados neutrófilos, monócitos e macrófagos alveolares. Estes mediadores inflamatórios, como já referido, constituem parte integrante da resposta fisiológica que tenta solucionar a lesão, contudo são os próprios a contribuir para o agravamento da fisiopatologia associada. Com o início da resposta inflamatória ocorre a ativação da cascata de coagulação que, conjuntamente com o estímulo para a fibrose tecidual, geram um ambiente desfavorável à resolução da lesão, chegando mesmo a estar na origem de sintomas da fase inicial da LPA/SDRA ^[1, 15]. Estes dois fenómenos devem ser alvo de um estudo acentuado, pois entender o equilíbrio fisiológico relacionado com o processo inflamatório e com a coagulação, assim como identificar os fenómenos que o podem afetar, são requisitos fundamentais, não só para o tratamento da patologia como também para a sua profilaxia. Travar a inflamação poderia ser um meio de atenuar o agravamento da lesão, porém essa alternativa envolve a supressão das

defesas do organismo, o que poderia ser prejudicial. O ideal seria encontrar um equilíbrio que tornasse possível aproveitar a resposta inflamatória em benefício da resolução da lesão, sem correr os riscos da supressão total da inflamação.

A identificação dos processos associados à patologia em estudo em adição ao crescente conhecimento acerca do ambiente que promove o seu desenvolvimento são peças insubstituíveis no diagnóstico, tratamento, futuramente, profilaxia da LPA/SDRA.

10. Estratégias Terapêuticas

10.1 Abordagem Não Farmacológica

Nos anos 80 a mortalidade representava a realidade clínica de 55-65% dos casos diagnosticados com LPA ou SDRA. A partir dos anos 90, este índice diminuiu acentuadamente, registando-se valores entre 25-31%. Não obstante a influência de falsos diagnósticos neste índice, relacionados com a inexistência, à data, de critérios fixos e consensuais que definissem a patologia, considera-se inequívoca a substancial melhoria ocorrida em 10 anos. Atualmente, esta diferença é justificada pela adoção de estratégias de ventilação de carácter protetor em detrimento de métodos com maior carácter abrasivo para a estrutura pulmonar ^[2].

Ao longo das últimas 3 décadas, desenhar a estratégia de ventilação mecânica ideal tem sido um dos maiores desafios para os clínicos com interesse na área ^[5]. O objetivo de planificar aquele que seria o tratamento de ventilação mais correto para um doente com LPA/SDRA adquire uma dimensão superior, quando é tida em conta a realidade clínica e a adequação dos processos à mesma.

Por conseguinte, até então foram conquistados alguns marcos importantes, no entanto é ainda necessário percorrer um longo caminho para alcançar o esclarecimento científico e o sucesso clínico.

Propriedades da ventilação mecânica

No que concerne à implicação da ventilação mecânica na terapêutica da LPA/SDRA, estão descritas 3 prioridades na aplicação da mesma:

1. Volume corrente reduzido (proteção do tecido pulmonar) vs volume corrente tradicional (melhor oxigenação)

Em 2000 foi desenvolvido, pela *National Heart Lung and Blood Institute*, um estudo em vários centros clínicos dos Estados Unidos onde foram incluídos 861 doentes com LPA ou SDRA. O intuito deste estudo era evidenciar definitivamente a melhor opção de ventilação no tratamento da patologia em causa, para tal foram comparados doentes que faziam uma ventilação tradicional, 12 mL/kg de volume corrente, com outros cujo

volume de ventilação correspondia a 6 mL/kg. Com este estudo demonstrou-se a soberania de uma estratégia de ventilação com maior capacidade de proteção, justificada pela acentuada redução na mortalidade, o método com menor oxigenação, mas também menos agressivo, apresentou menos 22% de risco em relação ao método que recorre à melhor oxigenação dos tecidos, através da administração de um volume de ventilação corrente mais elevado ^[2, 5]. Nesta fase a questão de qual seria a melhor opção estaria então esclarecida. A partir deste feito foi possível corrigir a associação de uma elevada oxigenação a uma melhoria do estado de saúde e confirmar a capacidade de interferência de uma terapia não farmacológica no progredir da doença ^[2]. A ação protetora deste tipo de ventilação é comprovada pelo aumento do período sem necessidade de ventilação artificial, pela redução da falha multi-orgânica e pela diminuição da inflamação ao nível da lesão pulmonar, consequência da sua interferência com a ação da IL-6 e IL-8. A ventilação com um volume corrente reduzido é privilegiada pelo facto de nenhum factor de risco, nomeadamente septicémia, aspiração, pneumonia e traumatismo, ser capaz de afetar a sua eficácia ^[1]. Uma investigação posterior desvendou alguma resistência por parte da comunidade clínica em adoptar um volume de oxigenação tão baixo como o enunciado, sendo comum o recurso a um nível de ventilação intermédio, na ordem dos 10 mL/kg ^[5]. Tendo em conta este aspecto, admite-se a dificuldade na aplicação clínica das noções registadas, contudo preve-se para breve a prevalência indiscutível de um método ventilatório efetivamente focado na proteção orgânica, sendo assim possível evitar o agravamento da lesão pulmonar provocado pela ventilação mecânica.

2. Pressão Positiva na Fase Final da Expiração (PEEP): Aumentar ou diminuir?

Associar uma alta PEEP na ventilação de um doente com LPA/SDRA demonstrou tratar-se de uma opção vantajosa, comparativamente à baixa PEEP. Através de estudos que compararam as duas alternativas percebeu-se que um baixo nível de PEEP seria prejudicial para o tratamento da patologia pela seguinte vertente, a deficiente oxigenação pulmonar promove o edema característico e, tanto o esforço gasto pelos movimentos alveolares desequilibrados, como as excessivas forças implementadas pela ventilação mecânica, contribuem para o agravamento da própria lesão. Os

resultados obtidos em estudos clínicos demonstraram o anteriormente referido, não tendo havido, no entanto, diferenças significativas no que diz respeito à sobrevivência. Pelo enunciado, definiu-se como mais apropriado um valor de PEEP intermédio, com este equilíbrio é possível desenvolver uma estratégia de ventilação de carácter protetor sem agressão pulmonar ^[5]. Definir com rigor as propriedades de ventilação necessárias a uma terapia eficaz traduz-se um desafio clínico de elevada preponderância, principalmente pela heterogeneidade patente na fisiopatologia da lesão e em cada indivíduo. Embora encontrada uma resposta, no que concerne à problemática do nível de PEEP, considerada consensual, é exigida investigação com o intuito de comprovar a efetividade da mesma e contribuir com novos conhecimentos para uma progressiva melhoria do método.

3. Gestão hemodinâmica e administração de oxigénio

Este consiste num dos aspetos que maior controvérsia tem despertado no aperfeiçoamento da terapêutica não farmacológica para LPA/SDRA. Para a gestão do fluido hemodinâmico estão descritos dois métodos, o conservador, onde é feita uma administração mais controlada/reduzida de fluidos e oxigénio para reduzir os danos estruturais (menor oxigenação), e o método liberal que, em oposição ao anterior, opta por mais liberdade na administração (maior oxigenação) ^[5].

A opção por uma pressão vascular diminuída prioriza a manutenção da estrutura e função orgânica, embora inclua uma menor oxigenação dos tecidos, proporciona uma redução do edema, melhora a *compliance* pulmonar e influencia positivamente as trocas gasosas. Pelo contrário, o uso de uma pressão mais elevada a nível vascular potencia a oxigenação dos órgãos e tecidos, prioriza o *output* cardíaco e melhora a perfusão sanguínea nos diversos órgãos, inclusive está descrito a sua influência no melhoramento da função renal. Apesar de assente a lógica inerente nas duas opções, os resultados divergentes e controversos obtidos em diversos estudos clínicos, ao invés de esclarecerem as consequências de cada uma delas, contribuíram para a ausência de respostas efetivas e credíveis no que diz respeito à técnica mais apropriada ^[5]. No ano de 2006, a *National Heart, Lung and Blood Institute* publicou um estudo ^[8] onde se percebe que, no parâmetro da mortalidade, a diferença entre uma

ou outra estratégia verifica-se pouco significativa, porém ficou comprovada a superioridade de uma gestão conservadora do fluido no que se refere ao melhoramento da oxigenação e na contribuição para a diminuição da gravidade da lesão pulmonar. O uso de uma pressão vascular diminuída promove igualmente redução da duração da ventilação mecânica. O facto de não se verificar aumento nem da incidência de falha orgânica, especialmente de falha renal, nem de situação de choque, classifica esta técnica como a mais apropriada, superando o método em comparação ^[1]. Actualmente está então definido que deverá ser aplicada uma estratégia de gestão do fluido hemodinâmico de carácter conservativo para a obtenção de melhores resultados clínicos, salvo se o doente se apresentar numa situação de choque sistémico (pressão arterial sistémica menor que 60 mm Hg) ^[8, 27], nesse caso deverá optar-se por privilegiar a oxigenação dos tecidos através de uma maior pressão vascular ^[27].

4. Outras Estratégias – Terapias de resgate

4.1 Monóxido de Azoto (NO)

4.2 Decúbito Ventral (Prone Position)

4.3 Alta frequência de Oscilação (HFO)

4.4 Oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO - Extracorporeal Membrane Oxigenation)

Para além do ajuste no volume corrente e no nível PEEP, existem outras opções a ter em consideração, nomeadamente a administração de Monóxido de Azoto (NO), a adoção de uma posição corporal com a inclinação apropriada ao tratamento, denominada decúbito ventral, o uso de uma frequência alta de oscilação (*High-frequency oscillation – HFO*) na ventilação mecânica e, por último, pode optar-se pela oxigenação por membrana extracorpórea (*Extracorporeal membrane oxygenation – ECMO*), uma técnica classificada como suporte de vida e à qual se recorre em caso de insucesso das outras opções disponíveis ^[2, 27].

A inalação de NO induz a vasodilatação pulmonar, o que permite redistribuir a circulação sanguínea de modo a melhorar a oxigenação, tendo também uma ação inibitória tanto na ativação de leucócitos como na agregação plaquetar. No entanto, o

uso desta molécula implica a inclusão de um fator de risco. No espaço intra-alveolar, o NO tem apetência para interagir com as espécies reativas de oxigénio originando espécies reativas de azoto, potencialmente tóxicas para as células epiteliais. Estudos demonstraram que, embora a administração de NO proporcione uma melhoria da oxigenação em 60% dos casos comparativamente ao uso isolado da ventilação mecânica, a situação é temporária e não contribui para o aumento da sobrevivência, pelo contrário, a imprevisibilidade do efeito dose-resposta e o risco de disfunção renal associados tornam esta opção desaconselhada para uso rotineiro. Pelos problemas de segurança revelados, a especificidade desta opção terapêutica é uma obrigatoriedade, a mesma só deverá ser utilizada em casos clínicos com relevante estado de hipoxémia e cuja prévia aplicação de outras intervenções terá falhado ^[27].

A colocação do doente em posição de decúbito ventral trata-se de uma técnica com capacidade para diminuir o edema pulmonar (atelectasia) característico da LPA/SDRA pelo facto de atenuar as forças de compressão externas, contribuindo para uma melhor ventilação sem sujeitar os pulmões a elevadas pressões. Embora assente a forma como atua, vários estudos clínicos indicam uma influência pouca significativa para a resolução do problema, o parâmetro da mortalidade ao 28º dia é o único beneficiado pela adoção desta estratégia. Assim, estabeleceu-se que o posicionamento em decúbito ventral, em suma, deitar o doente de barriga para baixo durante, no máximo, 20h por dia, será benéfico, mas caso não se verifique a melhoria da oxigenação até ao final do 1º dia, é aconselhada a descontinuação da técnica ^[27]. Na literatura existe ainda o registo de benefício clínico para o uso concomitante da inalação de NO e da posição de decúbito ventral em doentes com LPA/SDRA com um nível de hipoxémia grave ^[28-30].

O conceito de frequência de oscilação alta (*High-frequency oscillatory* – HFO) descreve o modo como se consegue ventilar o pulmão recorrendo a uma pressão média, nas vias aéreas, superior ao valor fisiológico, melhorando assim a oxigenação. A ventilação é conseguida através de um êmbolo que oscila e cria ciclos de pressão, abaixo e acima da pressão média existente nas vias aéreas, com uma elevada frequência (180-900/min), originando baixos volumes correntes (entre 1 e 2,5 mL/kg). O risco inerente ao uso deste método está associado à possível degradação

hemodinâmica, ao desenvolvimento de barotrauma, lesão pulmonar relacionada com a distensão e colapso alveolar causada pela ventilação mecânica ^[31], e à necessidade de forte sedação e bloqueio neuromuscular devido à assincronia da ventilação. Estudos clínicos demonstraram a sua influência positiva no uso precoce. Concluindo, para uma melhoria dos *outcomes* associados à LPA/SDRA, está recomendado o uso de uma alta frequência de oscilação na fase inicial da patologia, com exceção para os doentes em choque, com alguma obstrução ao nível das vias aéreas, com hemorragia intracranial, episódios repetidos de barotrauma ou uma grave acidose metabólica, nestes casos esta opção é firmemente desaconselhada ^[27]. À semelhança das duas opções terapêuticas anteriormente mencionadas, está igualmente demonstrado que o uso concomitante da HFO com a inalação de NO e o posicionamento em decúbito ventral, em situações específicas, apresenta benefício para o doente ^[32].

Por seu lado, também a oxigenação por membrana extracorpórea (*Extracorporeal membrane oxygenation* – ECMO) consiste numa opção válida para tratar este tipo de lesão pulmonar, contudo, neste caso, a especificidade da situação clínica é ainda maior, este é o método não farmacológico indicado como última opção terapêutica. Na evidência de insucesso terapêutico e esgotadas as opções com maior viabilidade, está descrito que doentes adultos com uma grave deficiência respiratória, potencialmente reversível, desde que satisfaçam determinados critérios pré-definidos, são significativamente beneficiados pelo uso da ECMO. Este método proporciona, nestas situações, um aumento da sobrevivência sem agravamento da incapacidade já adquirida. A utilidade desta técnica prende-se também com o tratamento do SDRA derivado da infeção pelo vírus H1N1- influenza A ^[2].

As diferentes técnicas mencionadas permitem acrescentar um leque de opções nas decisões clínicas a tomar. Conhecer as valências de cada uma e determinar as situações onde são mais apropriadas são coordenadas essenciais para encontrar o melhor caminho terapêutico. Todavia, saber ordenar os diversos modos de atuação e aplicá-los na altura em que permitem obter maior benefício, tal como demonstra a tabela em seguida, trata-se de um requisito fundamental para a formulação do programa de tratamento da LPA/SDRA.

Tabela 10.1
Abordagem clínica apropriada ao desenvolvimento da LPA/SDRA
(Tabela adaptada de ^[27])

Prioridade	Intervenção clínica
1ª	Medir a pressão nas vias aéreas, se < 30 cm H ₂ O avançar para 2ªa), se > 30 cm H ₂ O avançar para 2ªb)
2ª a)	Implementar uma técnica de recrutamento alveolar e/ou introduzir uma elevada PEEP
2ª b)	Adotar a posição de decúbito ventral ou uma alta frequência de oscilação
3ª	Avaliar efeitos na oxigenação e <i>compliance</i> pulmonar, se presente uma significativa melhoria continuar o tratamento, se não detetadas melhorias significativas avançar para a 4ª intervenção
4ª	Administrar óxido nítrico via inalatória. Se não detetada uma resposta positiva no período de algumas horas, avançar para a próxima intervenção
5ª	Avaliar relação risco-benefício para a administração de Glucocorticoides
6ª	Avaliar a necessidade de um mecanismo de suporte de vida extracorporal. Candidatos não devem receber ventilação a alta pressão há, pelo menos, 7 dias quando se inicia este sistema.

Serve a tabela ilustrada (tabela 10.1) para demonstrar a existência de uma planificação dos procedimentos clínicos, não obstante a persistente carência de meios e métodos aperfeiçoados com vista ao maior sucesso terapêutico. Deverá ser igualmente realçada a obrigatoriedade de uma constante avaliação do estado de saúde do doente durante o procedimento referido. Esta tabela corresponde a um exemplo hipotético, sugerido pelos seus autores, não sendo o seu seguimento uma realidade obrigatória.

10.2 Abordagem Farmacológica

São diversas as opções farmacoterapêuticas para o tratamento da LPA/SDRA, contudo a variada oferta perde relevância quando equacionadas as especificidades associadas à aplicação das mesmas. As dificuldades inerentes ao diagnóstico, em concomitância com a própria fisiopatologia da lesão pulmonar, constituem um obstáculo na escolha da terapêutica mais apropriada. A identificação do estadió em que se encontra a patologia é um fator preponderante nesta escolha, pois cada elemento farmacológico está direcionado especificamente para uma fase, não tendo qualquer efeito se aplicado noutra situação ou podendo mesmo ser prejudicial quando administrado erradamente. No tratamento da lesão pulmonar podem distinguir-se 3 principais fases de progressão da patologia em que pode haver intervenção farmacológica, prevenção, fase aguda/exsudativa e, em último, fase fibroproliferativa [2].

Embora já documentadas e instituídas diversas terapêuticas farmacológicas, como seguidamente enunciado, o tratamento com recurso a este tipo de estratégias exige um aperfeiçoamento dos meios de diagnóstico e estudo da doença para que, futuramente, possam ser atingidos resultados clínicos efetivos.

Os doentes de LPA/SDRA são, na sua maioria, portadores de uma fragilidade significativa devido não só ao mecanismo inflamatório exacerbado, como também às inúmeras co-morbilidades tantas vezes presentes. Deste modo, antecipar o desenvolvimento da lesão e atuar profilaticamente, em doentes identificados com potencial risco, enquadra-se numa estratégia de sucesso para a diminuição do número de casos clínicos e da mortalidade associada. Da terapêutica farmacológica atualmente documentada no tratamento de LPA e SDRA, com interesse para a prevenção da patologia, fazem parte o Cetoconazol, os Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA), as Glitazonas, os derivados de Tetraciclina, os anti-oxidantes, os Corticosteróides e a enzima responsável pela degradação do fator de ativação das plaqueta, Acetilhidrolase PAF [2].

10.2.1 Terapêuticas preventivas

1 - Cetoconazol

O Cetoconazol consiste num fármaco pertencente à classe dos Imidazóis com conhecidas propriedades anti-fúngicas e anti-inflamatórias. O conhecimento acerca dos mecanismos celulares permite afirmar a existência de níveis elevados de metabolitos do ácido araquidónico no espaço bronco-alveolar, em doentes com LPA ou SDRA. O ácido araquidónico é o mediador inicial da cascata da inflamação, sendo precursor dos vários mediadores inflamatórios, designadamente Leucotrienos, Prostaglandinas e Tromboxanos. Aquando o desenvolvimento das patologias enunciadas, a existência de uma maior concentração de ácido araquidónico permite antever a maior concentração dos mediadores resultantes. Os Leucotrienos promovem a recrutamento de neutrófilos para a área afetada, as Prostaglandinas provocam a sensação de dor e proporcionam a acumulação de fluido no interior alveolar e, por sua vez, os Tromboxanos exercem uma ação vasoconstritora e estimulam a agregação plaquetar. O Cetoconazol aparece como uma opção válida para tratar a lesão pulmonar tendo em conta a sua capacidade para inibir a síntese de Tromboxanos e de Leucotrienos, através do bloqueio da atividade da 5-lipoxigenase. A funcionalidade do Cetoconazol na inibição da coagulação, teoricamente evidenciado, desperta interesse no seu uso para prevenir o aparecimento deste tipo de patologias.

Ao longo dos anos foram efetuados diversos estudos no sentido de comprovar o efeito do Cetoconazol, contudo os resultados revelaram-se pouco convincentes. A divergência de conclusões está patente no estudo deste fármaco e a ausência de efetividade é uma constante. Para além do referido, a aplicação do Cetoconazol em ensaios clínicos realizados em humanos conquistou alguma polémica desde o último estudo que data de 2000 (KARMA ^[2]). A ineficácia registada pela manutenção do índice de mortalidade, as interações medicamentosas que promove e a exigência de meio ácido na absorção entérica, que impossibilita a sua aplicação na rotina clínica, contribuíram para o desânimo da comunidade científica. A potencialidade desta molécula, prometida pela teoria, foi devastada pelo uso na prática clínica, tendo diminuído deste então as investigações acerca da mesma ^[2].

As aprendizagens registadas devem ser aproveitadas para explorar novas direções terapêuticas, nomeadamente no estudo de outros fármacos da classe dos Imidazóis, pois o potencial anti-inflamatório característico não deve ser ignorado. Para o sucesso terapêutico é sempre necessário conhecer a dose de fármaco que permite atingir o objetivo sem a implicação de outros efeitos. Neste caso é crucial estabelecer a curva dose-resposta do processo inflamatório da LPA/SDRA para se poder administrar o fármaco na dose correta. É importante a constante investigação na perspetiva preventiva, embora os resultados atuais não sejam motivantes, a abordagem destas patologias a nível profilático deverá ser encarada como uma prioridade. Insistir na aplicação de estratégias preventivas é o caminho a percorrer para alcançar uma mortalidade e incidência residuais.

2 - IECA - Captopril

No sentido de provocar a vasoconstrição adequada e equilibrar a concentração de sódio, a fim de manter em homeostasia a pressão sanguínea, é necessária a presença de um péptido denominado Angiotensina II. Esta por sua vez é sintetizada pela enzima de conversão da Angiotensina I (ECA), produzida endogenamente nos pulmões, que, pela própria designação se depreende, transforma a Angiotensina I em Angiotensina II. Esta conversão varia consoante as necessidades fisiológicas, sendo a presença da ECA uma necessidade constante na manutenção do organismo funcional.

De outra aplicação clínica, mais propriamente do tratamento de patologias cardíacas, é conhecida a atividade anti-hipertensora dos inibidores da enzima de conversão da Angiotensina I (IECA) e dos antagonistas dos recetores da Angiotensina II (ARA) devido, exatamente, ao bloqueio da vasoconstrição. Está igualmente estabelecida a eficácia destes fármacos na prevenção da neuropatia diabética, desencadeada pelo SDRA. Esta aplicação dos IECA advém da sua capacidade para preservar a estrutura e a funcionalidade vascular, sendo para tal essencial a proteção das células endoteliais, conseguida pela mesma classe de fármacos. A ativação do processo inflamatório e da cascata de coagulação resulta, em primeira linha, da lesão ao nível das células endoteliais. Portanto, conseguindo evitar esta lesão, ou pelo menos minimizá-la, consegue-se prevenir o desenvolvimento da LPA/SDRA. Esta ação

completa ao nível da sua interferência na vasculatura, através da proteção das células endoteliais, classifica os IECA como potencial terapêutica profilática para o SDRA [2, 33].

Estudos com recurso a modelos animais comprovaram a utilidade dos IECA, mais propriamente do Captopril. Com a administração do fármaco conseguiu-se uma significativa diminuição da expressão de ICAM-1 no tecido pulmonar. A baixa concentração desta molécula provoca uma diminuição da atividade do plasminogénio, conseguindo-se desacelerar a coagulação. A menor concentração de ICAM-1 origina igualmente um bloqueio do NF- κ B, protagonista de uma das principais vias de sinalização da inflamação. Em última análise, a interferência da ICAM-1 tem como efeito a proteção das células endoteliais [2, 33]. Testes efetuados utilizando polimorfismos no gene da ECA resultaram num aumento de suscetibilidade para desenvolver SDRA e adquirir *outcomes* característicos, o que se justifica pela diminuição da afinidade inibidor-enzima e, por esse motivo, a probabilidade do inibidor se ligar e inativar a ECA é muito menor [2, 34, 35]. Na aplicação das evidências em humanos, percebeu-se que a prévia administração de um IECA ou ARA interfere positivamente com o desenvolvimento do SDRA nos doentes em estado considerado crítico. Isto é, 5,5% dos doentes em estado crítico, admitidos no hospital, desenvolvem SDRA (na realidade clínica dos EUA). Deste grupo, aqueles que já faziam previamente alguma terapêutica com os fármacos indicados têm menor probabilidade de adquirir a lesão pulmonar [2, 36]. Posteriormente outro estudo associou a menor probabilidade de falha respiratória à toma profilática de IECA e indicou benefício no índice de mortalidade, contudo demonstrou não haver qualquer alteração ao nível da incidência.

No cerne da atividade dos IECA, não tendo sido estudado nenhum exemplo de ARA, é lógica a associação entre a maior proteção das células endoteliais e a menor probabilidade da existência do SDRA e consequentes *outcomes*. Todavia são precisos estudos mais esclarecedores quanto a efetividade desta opção terapêutica, até porque, na perspetiva preventiva, a necessidade de uma real diminuição da incidência tem um valor acrescentado.

3 - Glitazonas

Para prevenir o aparecimento do SDRA em doentes considerados de risco, está também estudada a administração de glitazonas, uma classe de antidiabéticos orais, que inclui por exemplo a rosiglitazona. A utilidade destes fármacos na situação indicada explica-se pela sua capacidade de ligação aos recetores ativos da proliferação de peroxissomas (PPAR). Estes consistem em recetores nucleares, semelhantes aos receptores esteroides, tiroidianos e retinoides, com 3 isoformas descritas, PPAR- γ , PPAR- α e PPAR- β/δ . O primeiro receptor mencionado é aquele que desempenha um importante papel na homeostasia da glucose, pois a sua ativação permite aumentar a sensibilidade à insulina nas células hepáticas, adiposas e músculo-esqueléticas. Por conseguinte, quando a rosiglitazona, ou outro análogo, se liga ao recetor PPAR- γ , a produção de glucose, a nível hepático, é diminuída para que seja mantido o equilíbrio fisiológico. No que diz respeito à profilaxia da lesão pulmonar em análise, a manutenção dos processos fisiológicos é sem dúvida importante, porém a utilidade das glitazonas, neste caso, justifica-se pelas suas propriedades anti-inflamatórias adicionais. Ou seja, para além de agonistas do PPAR- γ , estes fármacos desempenham uma ação inibitória na transcrição resultante da presença do fator NF- κ B. A ausência deste fator, tal como já referido anteriormente, contribui para o abrandamento da resposta inflamatória por dois motivos, diminui a produção de citocinas pró-inflamatórias e a ativação de macrófagos. Quando o processo inflamatório ocorre sem inibição de nenhum elemento, a concentração elevada de citocinas, por si só, aumenta os níveis de mediadores inflamatórios que intensificam ainda mais o processo em curso. Um dos exemplos consiste no aumento da expressão da ICAM-1, estimuladora da adesão e migração dos leucócitos e responsável pelo recrutamento e ativação de células imunes ^[2, 37, 38]. Deste modo é consistente a redução da intensidade do processo inflamatório através da inibição da transcrição promovida pelo fator NF- κ B.

Estudos efetuados em modelos animais permitiram comprovar a utilidade profilática da Rosiglitazona devido à sua apetência para atenuar a LPA, nomeadamente aquela que deriva de pancreatite. O mesmo fármaco demonstrou contribuir para a redução de marcas histológicas resultantes da lesão pulmonar, diminuição da

expressão de TNF- α e ICAM-1 e, em simultâneo, redução da infiltração de neutrófilos na região pulmonar ^[2, 39].

O potencial desta molécula farmacológica, e seus semelhantes, é ultrapassado pelos graves efeitos adversos que o seu uso implica. A aplicação desta terapêutica é fortemente desaconselhada devido à maior incidência de falha cardíaca congestiva em doentes diabéticos, provocada pela elevada retenção de sódio e água ^[2, 40, 41]. Consequentemente, a sua indicação na terapêutica profilática da LPA/SDRA também não se justifica, os riscos envolvidos não compensam o benefício conseguido e por isso a investigação acerca da mesma tem tendência a desaparecer. Os problemas de segurança registados no uso das glitazonas pautam a necessidade de um estudo criterioso, com recurso a modelos animais, para efetivar o efeito dose-resposta e avaliar as complicações inerentes. Embora patente a tendência de abandono da sua investigação, não devem ser ignoradas as vantagens do uso das glitazonas, deverá sim apostar-se numa abordagem cautelosa para futuramente poder existir um aproveitamento das mesmas.

4 - Compostos da classe das Tetraciclinas – Inciclinida

Na fase inicial da lesão pulmonar ocorre um recrutamento de neutrófilos para o local da inflamação propriamente dita. Por sua vez, quando posicionados na região de interesse, os neutrófilos ativam as protéases que se subdividem em dois tipos, as elastases dos neutrófilos (NE) e as metaloproteinases da matriz (MMP). Estas protéases originam danos na membrana alveolar-capilar, o que estimula a libertação de mediadores inflamatórios com o intuito de recrutar para o local a maior densidade celular possível ^[2, 42].

As tetraciclinas, mais especificamente a Inciclinida, demonstraram efetividade na prevenção do desenvolvimento do SDRA, na medida em que conseguem evitar o aumento da permeabilidade vascular característico desta patologia. A funcionalidade destes fármacos resulta na sua capacidade de bloqueio das próteses referidas. Através de estudo em modelos animais, percebeu-se que bloquear as NE, MMP-2/MMP-9, com uma única tetraciclina modificada, era o suficiente para diminuir a permeabilidade vascular pulmonar e travar a progressão da doença. Para esclarecer

esta atividade, desenvolveu-se um modelo animal, numa determinada raça de porco, que mimetiza o início do SDRA induzido por uma septicémia. Através de estímulos laboratoriais conseguiu-se colocar o modelo numa situação de observação de 48 horas, durante as quais foram administrados fluidos para manutenção da hidratação, antibióticos de largo espectro para controlar a sépsis e analgésicos para aliviar a dor incluída neste quadro clínico, tudo via intravenosa. No momento em que os animais registaram uma $PaO_2/FiO_2 < 250$ mmHg, foram anestesiados e submetidos a ventilação mecânica com um volume corrente de 10 mL/kg, tal como aconselhado na prática clínica. Os resultados foram coerentes com o anteriormente mencionado, a administração profilática de Inciclinida, antibiótico sintético derivado das tetraciclina, previne o SDRA e o choque séptico ^[2, 42].

Deverá ser salientada a ausência de estudos em humanos para a administração deste fármaco, no entanto, neste caso específico, a complexidade do modelo animal utilizado e dos procedimentos indicados tornam-no especialmente completo e apto para retirar conclusões credíveis. É desejável o incentivo à contínua investigação deste tipo de moléculas devido a precoce potencialidade demonstrada.

5 - Suplementos Anti-Oxidantes

É conhecido o efeito preponderante do *stress* oxidativo nas mais variadas lesões tecidulares. Neste caso, as espécies reativas de oxigénio estão descritas como possíveis fatores desencadeantes de SDRA e Síndrome de Disfunção Múltipla de Órgãos (SDMO). Para esclarecer o efeito identificado promoveram-se alguns estudos administrando-se, a doentes em estado crítico, α -Tocoferol e Ácido Ascórbico, substâncias com elevada atividade anti-oxidante, cuja capacidade de captar e eliminar as espécies reativas de oxigénio está amplamente explorada e documentada. A partir destes estudos, comprovou-se a eficácia dos mesmos na prevenção do SDMO, mas a sua inutilidade na profilaxia do SDRA, ficou somente demonstrado que teriam alguma influência no encurtamento do período da ventilação mecânica e do próprio internamento na UCI. Os resultados obtidos permitiram perceber a importância da toma de anti-oxidantes para doentes com início de SDMO mas, em simultâneo, desvalorizou a sua aplicação na prevenção do SDRA ^[2].

O referido deve ser tido em linha de estudo, todavia a capacidade demonstrada no melhoramento da função respiratória e, conseqüentemente, a sua influência na duração do internamento são factos que não deverão ser ignorados. Pelo contrário, deverá intensificar-se a investigação nesta área e direcioná-la no sentido de explorar os seus benefícios como terapia co-adjuvante numa fase precoce da patologia.

6 - Corticosteróides

Esta classe farmacoterapêutica é reconhecida pelas suas excepcionais propriedades anti-inflamatórias. Com a aquisição da lesão pulmonar, inicia-se um extenso e intenso processo inflamatório que implica os diversos *outcomes* supracitados. A hipótese de administrar um potente anti-inflamatório para prevenir o aparecimento da LPA/SDRA, aparentemente acertada, está efetivamente desaconselhada. Desde 1985 que os estudos indicavam conclusões neste sentido, porém uma meta-análise, realizada em 2008, com base nas evidências obtidas ao longo dos anos, veio esclarecer as dúvidas existentes. A administração profilática de corticosteroides, em doentes críticos, foi responsabilizada pelo aumento da incidência do SDRA, chegando mesmo a verificar-se, neste grupo de doentes, um maior risco de mortalidade. Os corticosteroides estão deste modo, definitivamente, desaconselhados como estratégia preventiva para o aparecimento desta doença pulmonar [2, 43].

A intensidade das propriedades anti-inflamatórias destes fármacos deixaria antever um difícil equilíbrio da relação benefício-risco, contudo a pronunciada inflamação desencadeada neste tipo de lesão estimulou a idealização desta terapêutica. Embora firmemente estabelecido o risco envolvido no caso do uso profilático e, uma vez mais, sendo conhecido o mecanismo inflamatório presente, será de explorar a administração de corticosteroides em outro quadro clínico, nomeadamente na fase aguda da doença. A sua forte eficácia deverá ser aproveitada no momento em que o benefício possa suplantar o risco. Para o efeito, serão necessários mais estudos com vista ao aproveitamento da potencialidade dos corticosteróides na resolução clínica desta patologia.

7 - Acetilhidrolase PAF (enzima que degrada o fator de ativação das plaquetas)

O fator de ativação das plaquetas (PAF) corresponde a um importante mediador com significativa atividade pró-inflamatória, derivada da sua capacidade para estimular a adesão plaquetar e manter em progresso a cascata de coagulação. Quando os tecidos estão inflamados, a resolução do problema passa pela degradação deste fator. Porém, na ausência deste fenómeno verifica-se uma instabilidade plaquetar que não permite a ocorrência de coagulação, fenómeno que complementa a inflamação. Endogenamente, a inativação do PAF é efetuada por uma acetilhidrolase específica (APAF) [2, 44]. Contrariamente ao previsto, a administração de uma acetilhidrolase recombinante, que mimetiza a existente no organismo humano, em doentes com septicémia considerada grave conclui que o uso da proteína, como profilaxia do SDRA, não apresenta qualquer interesse. Por outro lado, o mesmo estudo, serviu para valorizar a administração da acetilhidrolase no tratamento da sépsis [2, 44]. A investigação científica em torno desta hipótese, embora não tenha ido de encontro às expectativas, verificou-se útil pois determinou a oferta de um maior número de estratégias para o tratamento de uma patologia conhecida pelo limitado sucesso terapêutico.

10.2.2 Terapêuticas para a fase aguda e exsudativa (0-7 dias após diagnóstico)

A fase aguda corresponde ao período entre o diagnóstico e, em média, o 7º dia com sintomas característicos da doença e engloba 3 subfases, inicial, intermédia e terminal. Embora identificadas estas subfases, atualmente não existem meios clínicos que as permitam distinguir, sendo a terapêutica farmacológica aplicada extensivamente, sem ter em conta a subfase onde irá atuar. Numa tentativa de conseguir ultrapassar as limitações no diagnóstico e distinguir a subfase presente, está atualmente em discussão a hipótese do período em que se encontra a patologia ser contabilizado a partir do momento da intubação e não do diagnóstico, como é na prática clínica. Não obstante a qualidade da proposta, são precisos mais estudos para comprovar a viabilidade da mesma [2].

Por agora, estão definidos os alvos terapêuticos que devem ser priorizados nesta fase do SDRA: falha do sistema de produção do surfactante, stress oxidativo exacerbado, intensa expressão/libertação de mediadores inflamatórios, ativação da cascata de coagulação, lesão microvascular e edema alveolar. Para cada objetivo é delineada uma estratégia farmacológica, estando previstas as diversas opções terapêuticas enunciadas seguidamente.

1 - Agonistas dos recetores adrenérgicos β_2 (agonistas β_2)

O edema pulmonar resulta do desequilíbrio entre a produção e re-absorção do fluido intra-alveolar. O processo de eliminação do fluido que contrabalança com a sua formação, designado de re-absorção, consiste na saída do líquido para o exterior do espaço alveolar, através do transporte ativo de sódio e electrólitos. Ou seja, pelos canais de sódio existentes na barreira epitelial, dependentes de ATP, é enviado para o exterior o sódio e os electrólitos em excesso, como a água segue a direcção dos electrólitos, o fluido intra-alveolar é eliminado eficazmente [2, 45]. Quando existe alguma anomalia ao nível dos canais transportadores ou na estrutura da barreira epitelial, o processo referido é gravemente afetado, permitindo-se a formação do edema característico da LPA/SDRA.

Os agonistas dos recetores adrenérgicos β_2 demonstraram contribuir para a *clearance* do fluido intra-alveolar, e conseqüente eliminação do edema, através de dois mecanismos distintos: estímulo para o aumento do número de canais sódio/potássio existentes na membrana epitelial e redução da permeabilidade alvéolo-capilar [2, 46, 47]. Estudos com elevada amplitude, usando como representante da classe o salbutamol (albuterol), apresentaram benefício para a ventilação, no entanto revelaram graves problemas de segurança associados ao uso deste fármaco. Em muitos casos verificou-se uma fraca tolerância ao salbutamol e o conseqüente desenvolvimento de reacções adversas como taquicardia, arritmia e acidose láctica [2]. O modo de administração da terapêutica foi também distinguido e, embora a via inalatória seja preferível à endovenosa, ambas representam um risco não justificável para o tratamento da patologia. O uso desta classe de fármacos, devido ao risco de falha cardíaca, está imperativamente desaconselhado para tratar o SDRA [2, 48].

A hipótese de aplicação desta opção farmacológica na resolução do edema, uma das características fisiopatológicas mais demarcadas, tornou imprescindível a sua investigação. Com a identificação de graves reações adversas relacionadas com o medicamento, as suas propriedades terapêuticas perderam valor em detrimento do risco envolvido. Contudo, novos caminhos deverão ser ponderados para um aproveitamento do benefício inerente, tendo em conta o efeito dose-resposta, os sistemas de entrega do fármaco e uso adequado às situações cuja gravidade da doença assim o justifique.

2 - Reposição do Surfactante por via exógena

No interior do alvéolo existe um fluido endógeno composto em 90% por lípidos e 10% por proteínas. A presença do mesmo permite adaptar a distensibilidade alveolar durante a atividade respiratória, reduzindo a força de tensão entre as superfícies de modo a prevenir o colapso alveolar. Em adição a esta funcionalidade, o surfactante tem também a capacidade de suprimir a inflamação e o stress oxidativo através da captação de radicais livres presentes no espaço intra-alveolar. Na composição proteica deste fluido foram identificadas proteínas de carácter hidrofóbico, SP-B e SP-C, e outras com comportamento hidrofílico, SP-A e SP-D. Enquanto as primeiras estão associadas à manutenção da função fisiológica do surfactante, já as proteínas hidrofílicas são responsáveis por vários mecanismos envolvidos na defesa do organismo, nomeadamente modulação de leucócitos, estimulação da ação fagocitária [2, 49] e regulação do sistema imunitário no geral [2, 50, 51]. No desenvolvimento de uma lesão pulmonar deste tipo, a perda do surfactante poderá ocorrer por variadas causas, a lesão das células epiteliais (alveolares) tipo II provoca uma síntese mas também uma excreção exacerbada de surfactante, as proteínas séricas podem alcançar o espaço alveolar e interferir com a funcionalidade do surfactante, a endopeptidase sérica e a fosfolipase A2 provocam a degradação do surfactante e, finalmente, a ventilação mecânica, principalmente os elevados volumes correntes que podem ser usados, promove a transformação do surfactante funcional para uma forma desprovida de características benéficas [2, 51]. Tendo em conta a influência do surfactante no meio alveolar, é justificada a sua importância para o bom funcionamento pulmonar, assim

como se conseguem antever os riscos consequentes da sua ausência. Uma área pulmonar fragilizada pela ausência de surfactante funcional está em constante risco de ser gravemente danificada, resultado da maior instabilidade alveolar. Em simultâneo com esta evidência, sabe-se que a presença bacteriana no interior dos alvéolos provoca a disfuncionalidade do surfactante devido a libertação de endotoxinas ^[2, 51], facto que contribui para maior conhecimento acerca da fisiopatologia da LPA/SDRA desencadeada por uma septicémia. Com os dados enunciados, torna-se evidente o carácter imprescindível de um sistema de surfactante a funcionar na sua plenitude, portanto, na impossibilidade do mesmo ser fisiologicamente impossível, deverá proporcionar-se, por via exógena, a manutenção do mesmo.

Com a administração bem-sucedida de surfactante exógeno, em casos do Síndrome da Dificuldade Respiratória Neonatal, verificada ao longo de vários anos, e estando assente a significativa semelhança fisiológica e patológica entre as duas formas da doença, propôs-se que a mesma técnica teria potenciais resultados para tratar o SDRA em adultos. Porém, os ensaios clínicos desenvolvidos para comprovar a aplicação referida convergiram em resultados pouco proveitosos. Não obstante a frustração envolvida, a preponderância dos conteúdos teóricos em estudo determinaram a continuação da investigação, sendo posteriormente compensada pela descoberta de estratégias de administração de surfactante exógeno com interesse no tratamento do SDRA.

Desde 1996 já foram aplicados diferentes modelos de surfactante exógenos, exemplos disso são o Exofort[®], de origem sintética, o Survanta[®], extraído de bovinos, o Venticute[®], também sintetizado, e o Insafurd[®] (Calfactant), extraído de vitelas. Pela composição ou pela inviabilidade associada à sua síntese ou extração, os três primeiros surfactantes referidos não demonstraram utilidade como estratégia terapêutica na abordagem ao SDRA. Somente o Calfactant demonstrou influenciar beneficemente a progressão da patologia, sendo atualmente o único agente farmacológico capaz de reduzir significativamente a mortalidade ^[2]. Este tipo de surfactante é composto por fosfolípidos e proteínas SP-B e SP-C (hidrofóbicas) extraídas dos pulmões de vitelas e demonstrou, em investigação *in vivo* com recurso a modelos animais, uma significativa influência na redução da tensão entre as superfícies ^[52-55]. A sua aplicação, na

população pediátrica, era já uma realidade na prática clínica quando foi impulsionada a necessidade de extrapolar a sua utilização para o tratamento do SDRA nos adultos. Em pediatria, a existência de melhores resultados no tratamento da lesão derivada de causas diretas^[56] permitiu antecipar o mesmo registo para a terapêutica nos adultos.

A utilidade desta estratégia é indiscutível, assim como o benefício conseguido através da sua aplicação. Excluídos quaisquer problemas de segurança, é importante ter em conta as limitações apresentadas, inclusive devido à dificuldade, tantas vezes presente, na identificação da causa originária do SDRA^[57]. A administração de surfactante exógeno verificou-se uma mais-valia quando se trata de uma causa direta a provocar o desenvolvimento da lesão pulmonar, tal como uma pneumonia, uma aspiração gástrica, entre outras. Pelo contrário, a sua aplicação quando presente outro cenário torna-se inútil e atrasa o possível tratamento com outro agente farmacológico mais apropriado. Por conseguinte, é importante aperfeiçoar não só a síntese e administração do surfactante para uma melhor disponibilidade futura, como melhorar os meios de identificação dos potenciais casos que beneficiem do uso desta estratégia.

3 - Suplementos e nutrição anti-oxidante

Já enunciada a influência pouco significativa dos anti-oxidantes no que concerne à profilaxia da patologia pulmonar, é necessário perceber se o mesmo se prolonga ao tratamento da fase aguda. Conhecendo o resultado tecidual da ação das espécies reativas de oxigénio, é consistente adotar como estratégias terapêuticas anti-oxidantes que neutralizem o risco de lesão pulmonar, tais como a N-acetilcisteína (NAC) e a oxotiazolidina carboxilada. Ambas são precursoras da glutathione, uma molécula endógena anti-oxidante presente nos pulmões em situação saudável e ausente nas amostras do fluido bronco-alveolar de doentes com LPA/SDRA. Embora o carácter promissor, a administração combinada destes dois fármacos não originou diminuição do índice de mortalidade como esperado^[58-60], consequência da variabilidade genética na expressão das enzimas Glutathione-S-transferases (GSTs), que limitam a resposta ao tratamento com NAC. Através de um estudo efetuado na área, observou-se que uma deleção no gene que codifica as GSTs confere maior vulnerabilidade no desenvolvimento de *stress* oxidativo e consequentemente na

aquisição do SDRA. Logo, os doentes incluídos neste diagnóstico serão aqueles com maior necessidade de uma terapia anti-oxidante e, igualmente, os que irão perceber maior eficácia da opção terapêutica [2, 61].

O benefício anti-oxidante pode resultar da administração de fármacos específicos, como supracitado, mas também pode resultar de uma adaptação nutricional às necessidades momentâneas. A introdução das vitaminas E e C permitem reduzir o stress oxidativo na base da LPA, em adição, os ácidos gordos, particularmente o ómega-3, reduzem a produção de mediadores pro-inflamatórias e diminuem também a atividade pró-trombótica [2, 62]. Apoiar a administração e a alimentação entérica anti-oxidante consiste na estratégia indicada pois, embora não se traduza em qualquer alteração ao nível da mortalidade, demonstrou ser vantajosa para a oxigenação, útil na redução da inflamação pulmonar, capaz de encurtar o período de ventilação e diminuir a falha multi-orgânica associada ao SDRA [2, 63]. Mesmo esclarecida a pouca influência no principal parâmetro de avaliação, o índice de mortalidade, não podem ser ignoradas as melhorias derivadas da aplicação desta opção terapêutica. Deve ser abandonada a ideia de exclusividade, uma opção como esta apresenta forte potencialidade quando em terapêutica combinada com outra estratégia, trata-se de um complemento em consideração numa intervenção durante a fase aguda da patologia.

4 - Modulação da atividade dos neutrófilos

A primeira linha defensiva ativada quando ocorre a agressão pulmonar é composta por um grande número de neutrófilos, por isso uma deficiência funcional dos mesmos, ou até a existência de neutropenia, incapacidade de produzir neutrófilos, traduzem-se numa imunidade comprometida e suscetível ao aparecimento das respetivas patologias. Observações *post mortem* do tecido pulmonar em doentes com SDRA evidenciaram uma significativa acumulação de neutrófilos nessa área, comprovando-se a influência destes mediadores no desenvolvimento da doença [2, 64]. Como já anteriormente explicitado, o recrutamento destas células imunitárias trata-se de uma estratégia do organismo para resolver a situação, porém o carácter pró-inflamatório das mesmas, nomeadamente através dos produtos da sua ativação, da

capacidade de transmigração e da apoptose tardia, promove o próprio agravamento da lesão. A ativação dos neutrófilos corresponde à principal via iniciada no decorrer da LPA, contudo existem outros mecanismos independentes destas células que justificam o aparecimento de SDRA em doentes neutropénicos ^[2]. No seguimento, intervir provocando o atraso da ativação dos neutrófilos, a inibição dos metabolitos que produzem, o impedimento da transmigração característica dos mesmos e a aceleração da sua apoptose correspondem ao uso de estratégias capazes de modular a inflamação, diminuindo a sua intensidade.

Fisiologicamente, a circulação pulmonar inclui um importante reservatório de leucócitos, essencialmente composto por neutrófilos, designado de reservatório marginal ^[2, 65]. Esta reserva pode igualar, ou até mesmo exceder, o número de neutrófilos em circulação, facto que explicita a contribuição dos mesmos na progressão da doença. No interior do pulmão, a área capilar localizada junto ao alvéolo distingue-se como a maior zona de retenção destes mediadores, sendo a sua proximidade ao local da lesão premonitória da sua precoce intervenção ^[2, 66]. A necessidade de travar a ativação dos neutrófilos deve-se á sua apetência para gerar alterações no citoesqueleto responsáveis pela redução da capacidade de deformabilidade das células, originando um bloqueio nas trocas intercapilares que, rapidamente, promove o estado de hipoxémia presente em situação de SDRA. A investigação científica demonstrou que o efeito benéfico das prostaglandinas na inibição da ativação dos neutrófilos (estudo com molécula TLC-C-53) era suplantado pelo risco de intolerância associado, sendo esta hipótese abandonada ao longo dos anos ^[2, 67, 68]. Ao invés disso, o interesse recai numa protéase, produzida pelos neutrófilos ativados, responsável pela lesão tecidular identificada, a elastase do neutrófilo (NE). A inibição da síntese desta protéase corresponde a uma viável opção para reduzir as consequências patológicas da ativação neutrófila. Sempre que há um processo inflamatório em curso, por si só, a nível endógeno, o organismo sintetiza inibidores para evitar os seus efeitos deste tipo de protéases, porém, numa situação de LPA/SDRA, devido à extensão da inflamação, esta produção endógena verifica-se insuficiente. A falta de eficácia nesta inibição resulta na continuação da atividade proteolítica, responsável pelo agravamento da inflamação, na medida em que, a lesão

da barreira endotelial tem como consequência o aumento da permeabilidade [2, 69]. Assim, determina-se como uma necessidade terapêutica a associação de um inibidor da NE sintético, capaz de auxiliar o processo fisiológico no tratamento da patologia. Atualmente estão identificados dois fármacos com esse mecanismo de ação, o Sivelestat e o Depelestat, ambos inibidores competitivos da NE. Na investigação clínica apenas o Depelestat demonstrou interesse terapêutico, sobretudo na proteção da *compliance* pulmonar e na redução da inflamação [2, 70]. Em relação ao Sivelestat, os resultados apontam para uma tendência no aumento da mortalidade, estando desaconselhado o seu uso [2, 71]. Apesar da falta de estudos e evidências clínicas que comprovem efetividade na redução da mortalidade, o Depelestat é visto como uma promissora estratégia na abordagem ao SDRA. Não obstante o referido, a necessidade de mais informação acerca da eficácia e segurança na administração intravenosa é real e urgente [2]. O constante influxo de neutrófilos para o alvéolo é responsável pelo agravamento da fase aguda e, em simultâneo, pelo aceleração do processo fibrótico verificado numa fase posterior. Por outro lado, a NE, sintetizada pelos mesmos neutrófilos, demonstrou atividade antimicrobiana e capacidade de estimular a migração das células imunitárias, necessária numa resposta à agressão exterior [2]. Esta dualidade resultante da inibição da NE impulsiona a controvérsia envolvida na investigação, se por um lado a atividade proteolítica é prejudicial para a barreira endotelial, por outro as propriedades antimicrobianas são fundamentais para a limitação da inflamação. A definição da dose do inibidor com interesse terapêutico, assim como a investigação sobre os seus potenciais efeitos adversos são requisitos ainda não satisfeitos, contudo determinantes para a sua aplicação clínica.

Intervir no processo de migração dos neutrófilos consiste numa importante estratégia para minimizar os efeitos dos mesmos. Para desempenhar a sua função na resposta imunitária, os neutrófilos precisam de estar representados no local onde se desenvolveu a lesão, neste caso no pulmão, mais especificamente no interior alveolar. Para tal, é necessário que os mesmos ultrapassem a membrana endotelial, o tecido intersticial e o epitélio alveolar, processos que implicam uma interação entre a superfície celular dos neutrófilos e das células constituintes das membranas. A entrada dos neutrófilos no alvéolo pode provocar lesão nas barreiras que atravessa, devido à

força mecânica exercida pelo pseudópode encarregue do seu influxo e também pela libertação de substâncias tóxicas, particularmente proteínases, como elastases, péptidos catiónicos, defensinas, oxidantes e metaloproteínases [2, 69]. Os efeitos derivados da libertação de elastases estão ainda por esclarecer, no entanto, é já conhecida a toxicidade epitelial e endotelial indexada à libertação de defensinas. As mesmas foram encontradas em elevadas concentrações em doentes com SDRA em concordância com a gravidade da patologia [72]. Atualmente ainda não existe nenhuma alternativa terapêutica com capacidade para inibir esta migração, porém entende-se a necessidade da mesma e prevê-se o potencial terapêutico oferecido por uma opção deste género. Minimizar os efeitos tóxicos deste tipo de proteínases para, conseqüentemente, conseguir reduzir a permeabilidade epitelial, será sem dúvida um significativo *upgrade* no tratamento da LPA/SDRA. A utilidade destes biomarcadores abrange ainda o diagnóstico da patologia, conseguir identificar doentes em fase inicial de LPA a partir dos níveis de defensina é uma hipótese cada vez mais provável [2].

Por último, torna-se importante modular o processo apoptótico dos neutrófilos para atingir melhorias na progressão da patologia, isto porque, uma vez recrutados para o interior alveolar, os neutrófilos já não conseguem retornar à circulação, por isso o único meio para os eliminar do espaço intra-alveolar é estimular a sua apoptose. Contrariamente à necrose, o processo de apoptose está associado à resolução da inflamação, pois não implica nem a perda de funcionalidade das células membranares nem a lesão tecidual, induzida pela libertação de enzimas intracelulares, protéases e espécies reativas de oxigénio [2, 73]. Na presença do SDRA, este processo encontra-se retardado, o período médio de vida de 5-6 horas está aumentado e, por esse motivo, existe a tendência para a acumulação de neutrófilos no alvéolo, o que potencia a inflamação pré-existente [2, 74]. Este facto é suportado pela descoberta prévia que o mesmo se passava em casos graves de doentes sépticos, politraumatizados e queimados [2, 75, 76]. Por conseguinte, estimular a apoptose destas células imunitárias através de, por exemplo, *Escherichia coli*, permite aumentar significativamente a reperfusão pulmonar promovendo melhorias imediatas ao nível da lesão e diminuindo a probabilidade de necrose secundária, patente no desenvolvimento do SDRA [2, 77]. Até então não foram distinguidas diferenças no retardar da apoptose entre os doentes

com SDRA ou aqueles que se encontram apenas em risco de desenvolver a patologia, assim como não foi correlacionada a extensão da inibição com nenhum *outcome* específico [2, 78]. Ainda que bem definida a associação entre o SDRA e a acumulação intra-alevolar de neutrófilos, a contribuição dos mesmos para o nível de gravidade permanece pouco esclarecida. Com isto, fica assente a necessidade de formalizar estratégias terapêuticas com vista à normalização do período de vida dos neutrófilos, contudo adotar meios que recuperem o comportamento fisiológico destas células não é suficiente para conseguir a eficácia terapêutica desejável. É crucial identificar processos-chave da cinética e função dos neutrófilos, nas diferentes fases do SDRA, e aplicar esse conhecimento em estratégias de imunomodulação adaptadas aos diferentes casos clínicos. Para o efeito verifica-se essencial maior investigação na área.

5 - Modulação de outras células imunitárias

Sabendo a precoce atividade do sistema imunitário e a extensão do processo inflamatório desencadeado numa situação de LPA/SDRA, tornam-se óbvias as vantagens terapêuticas resultantes da modulação da atividade das células imunitárias, à semelhança dos neutrófilos. Otimizar a atividade dos macrófagos, inibir a ação dos mediadores inflamatórios e suprimir o processo inflamatório no geral, constituem estratégias que permitem antever uma evolução positiva no tratamento da patologia.

A modulação da atividade dos macrófagos através da administração do fator de estimulação das colónias de macrófagos (GM-CSF, *Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor*) demonstrou não só aumentar a fagocitose, como estimular funções oxidantes e de defesa desempenhadas pelos neutrófilos, monócitos e macrófagos. Para além disso, o mesmo fator permite influenciar o mecanismo de defesa, desenvolvido a nível pulmonar, através da modulação funcional dos macrófagos intra-alveolares e da sua capacidade para alterar o metabolismo de surfactante. Tendo este fator um efeito estimulante nas células imunitárias referidas, admite-se que o mesmo poderá ser responsável por inibir a apoptose dos neutrófilos, ainda assim, a sua capacidade para restabelecer a integridade da barreira capilar [2, 79], preservar a funcionalidade da membrana epitelial e melhorar a eliminação do fluido alveolar determinaram a sua classificação positiva para o tratamento da patologia [2,

^{80]}. A existência de concentrações elevadas de GM-CSF, mais propriamente de Molgramostrim, no fluido bronco-alveolar de sobreviventes do SDRA suportou as especulações em torno da sua importância. Este fator poderá intervir pela sua capacidade de prolongar o tempo de vida do neutrófilo no interior do alvéolo e, concomitantemente, induzir a proliferação de macrófagos na mesma região, permitindo reduzir as complicações inflamatórias sem comprometer o mecanismo imunitário. Este fator é produzido endogenamente contudo, no caso em que está presente uma patologia com a LPA/SDRA, a sua atividade deverá ser potenciada pela administração de uma molécula recombinante. Ensaio clínico, em casos de septicemia grave e disfunção pulmonar resultante de sépsis, demonstraram uma influência positiva deste fator na oxigenação, embora não tenham revelado qualquer alteração ao nível da mortalidade ^[2, 81]. Continuamente, têm sido desenvolvidos estudos direcionados na área do SDRA com vista a esclarecer os benefícios obtidos com a administração de GM-CSF, numa tentativa de estabelecer a sua intervenção na redução do índice de mortalidade ^[2], no entanto são ainda aguardados os seus resultados. A vantagem desta possível estratégia terapêutica, com maior ou menor significado, é uma realidade clínica que deverá ser adotada no tratamento do SDRA, logo que determinados os vários parâmetros inerentes.

Reduzir a inflamação implica inibir os mediadores que a promovem, assim, a inibição das citocinas consiste num passo essencial para ultrapassar o extenso processo inflamatório decorrente da lesão pulmonar. As citocinas, nomeadamente o ácido fosfatídico, a interleucina 8 (IL-8) e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), pertencem a uma classe de glicoproteínas capazes estimular ou inibir o processo inflamatório, através de recetores específicos presentes na sua superfície celular. Em relação ao ácido fosfatídico, a sua função de sinalização intracelular para a acumulação de neutrófilos deixaria antever a importância da sua inibição, porém o mesmo foi até então impossível de provar ^[2, 82, 83]. Também a IL-8 promove a acumulação de neutrófilos, estando em elevadas concentrações em situações iniciais de SDRA ^[2, 84] e tendo uma significativa influência no aumento da mortalidade ^[2, 85]. No seguimento do referido, alguns estudos efetuados em modelos animais do SDRA permitiram perceber a redução do edema pulmonar e da acumulação de neutrófilos resultantes

da administração de um anticorpo monoclonal anti-IL-8 ^[2, 86, 87], todavia serão necessários estudos em humanos para efetivar esta propriedade. Finalmente, no que diz respeito ao TNF- α , a sua atividade pró-inflamatória está há muito estabelecida, contudo, atualmente defende-se que o mesmo desempenha uma função dicotômica. Enquanto contribui para o aumento da permeabilidade e formação do edema, estimula a capacidade do alvéolo para realizar a eliminação do fluido em excesso. A avaliação da administração de anticorpos monoclonais anti-TNF- α desvalorizou largamente as expectativas idealizadas, muito provavelmente devido às propriedades divergentes deste fator ^[2, 88]. Com isto se percebe que o potencial terapêutico desta estratégia deverá ser explorado através de abordagens mais sofisticadas, ao invés do simples bloqueio da atividade do TNF- α . A capacidade de promover a formação do edema e, em simultâneo, a sua reabsorção, obriga a estudos mais aprofundados para um possível aproveitamento terapêutico.

Os corticosteróides, classe de fármacos com elevada atividade anti-inflamatória, suprimem eficazmente a resposta inflamatória, no entanto, desde 1987, os estudos efetuados demonstraram constantemente resultados divergentes, não esclarecendo quanto ao mecanismo de ação destes fármacos. Por vezes os resultados obtidos evidenciavam melhorias nos *outcomes* associados, mas negavam qualquer influência na mortalidade ^[2, 89], outros demonstravam uma significativa redução da mesma associada à melhoria de outros parâmetros, como a duração do período de ventilação e do próprio internamento ^[90]. A falta de dados prevalentes está, em grande parte, ligada à dificuldade da aplicação desta terapêutica, o risco de graves efeitos adversos pronunciam a complexa definição da relação dose-resposta. Embora anunciado como um obstáculo, existe atualmente maior conhecimento acerca da dose adequada, algumas evidências apontam para a escolha de doses baixas que permitem atingir o efeito anti-inflamatório sem compromisso prolongado do sistema imunitário ^[91]. Não obstante o referido, será necessária mais investigação sobre a influência dos corticosteroides no desenvolvimento do SDR para um dia mais tarde se puder recorrer a esta estratégia nas situações apropriadas.

6 - Proteína C ativada

A proteína C ativada, tal como descrito na fisiopatologia do SDR, desempenha funções chave na lesão microvascular e na ativação da cascata de coagulação presentes no desenvolvimento da lesão pulmonar. Foram detetados níveis diminuídos da mesma no plasma de doentes com LPA e associados esses níveis à uma maior taxa de mortalidade. Com isto, testou-se a administração de proteína C ativada recombinante, a qual demonstrou reduzir significativamente a mortalidade de doentes em estado séptico grave ^[92]. Seguidamente, e com o objetivo de testar as mais-valias desta opção terapêutica em doentes com LPA não resultante de septicemia, investigou-se o efeito da drotrecogina alfa, um anticoagulante. Embora verificado o aumento dos níveis plasmáticos de proteína C ativada, a ausência de alteração na mortalidade determinou a falta de interesse na aplicação desta terapêutica ^[93]. Apesar de implícita alguma atividade benéfica, o uso desta estratégia não se verificou preponderante para o sucesso terapêutico, podendo ser aproveitada para outro tipo de aplicações, nomeadamente em terapias combinadas, sendo para tal necessária investigação de suporte.

7 - Inibidores da HMG-CoA Redutase – Estatinas

O despoletar de interesse nestes fármacos reside na sua capacidade de atenuar a disfunção orgânica através da proteção das paredes vasculares e da redução da inflamação ^[94], o que se traduz numa possível aplicação no tratamento da lesão pulmonar. Os ensaios clínicos com resultados pouco significativos ^[57, 94] e a especificidade dos casos clínicos envolvidos ^[2] ditaram a interrupção da investigação na área, não ficando esclarecido o carácter benéfico equacionado. Atualmente permanece a vontade do meio científico em perceber a importância desta opção terapêutica, no entanto, para que tal aconteça, será necessária a realização de ensaios clínicos com critérios que satisfaçam as necessidades de conhecimento.

10.2.3 Tratamento do SDRA estabelecida – Fase Proliferativa (8-28 dias após diagnóstico)

Durante o desenvolvimento do SDRA distinguem-se três fases, tal como descrito. O período que vai desde o final da 1ª semana (a partir do 8º dia) até à 3ª semana designa-se de fase fibroproliferativa, exatamente pela acumulação de tecido fibrótico no espaço bronco-alveolar, resultante da organização do exsudado característico. Desta fase poderá desenvolver-se num lento processo de cura ou, pelo contrário, na definitiva fibrose que impede os movimentos respiratórios. Os doentes que atingem esta fase da patologia estão em constante risco de falecer por outras complicações associadas, nomeadamente SDMO, ou inclusive devido à incapacidade pulmonar gravemente debilitada que não permite assegurar a vida sem o suporte mecânico. Contudo, aqueles que subsistem e conseguem evoluir no sentido da resolução da lesão, isto é, os casos em que é possível haver uma interrupção da ventilação mecânica, são sentenciados com uma fibrose pulmonar residual responsável pela diminuição definitiva da capacidade pulmonar, importante na definição do estilo de vida subsequente à doença ^[2].

A resolução da patologia e sobrevivência, a nível fisiopatológico, passa pela eliminação dos vários tipos celulares e fluidos orgânicos acumulados na região alveolar, responsáveis pela fraca distensibilidade pulmonar. Tal como anteriormente revisto, a apoptose dos neutrófilos facilita a redução da inflamação, portanto deverá ser um fator a ter em conta em qualquer perspetiva terapêutica. Por outro lado, e tendo em conta o diferente carácter das proteínas presentes no espaço intra-alveolar, é importante entender as vias pelas quais é possível eliminar estes detritos celulares, pois se por lado as proteínas solúveis passam pelo epitélio alveolar por difusão paracelular, por outro, o efluxo das insolúveis depende da atividade dos macrófagos alveolares. As diferentes necessidades permitem antever complicações distintas ^[2].

O mecanismo referente à organização das membranas de hialina e restabelecimento da funcionalidade da barreira alvéolo-capilar é praticamente desconhecido, pelo que, a terapêutica analisada, especificamente a administração de corticosteróides, tem o intuito de travar a fibrose pulmonar através de intervenções que modulam os processos de fagocitose e apoptose ^[2].

A fase fibroproliferativa, a última do historial clínico do SDRA, é caracterizada por um processo inflamatório descontrolado que envolve uma extensão significativa. Neste sentido, a eficácia dos corticosteróides na reversão da fibrose alveolar tem sido avaliada. A administração prolongada de metilprednisolona, em situações de SDRA persistente, demonstrou melhorar a oxigenação, a *compliance* pulmonar e a pressão sanguínea, resultando isto no aumento do número de dias sem necessidade de ventilação mecânica e no aumento do número de dias sem ocorrência de choque séptico. No entanto, esta terapêutica foi associada a uma maior fraqueza neuromuscular e a um aumento da mortalidade, quando iniciada tardiamente. Posto isto, determina-se que as melhorias observadas, ao nível da fisiologia cardiopulmonar, não compensam os riscos inerentes, nomeadamente a relação com o aumento da mortalidade. Deste modo a aplicação desta estratégia terapêutica nesta fase da patologia encontra-se firmemente desaconselhada [95].

No que concerne a esta classe de fármacos, tendo em conta a pronunciada ausência de evidências sobre a sua eficácia e, pelo contrário, a prevalência de dados ilustrativos acerca dos seus efeitos adversos, a sua administração na prática clínica está completamente desaconselhada, independentemente da fase do SDRA em questão. O potencial de ação dos corticosteróides implica o uso restrito a situações devidamente identificadas, contudo antever os casos clínicos que beneficiariam desta terapêutica e determinar em que altura se deverá intervir constituem os obstáculos que ainda não se conseguiram ultrapassar [2]. É então previsível que esta opção farmacológica poderá funcionar se existirem os meios necessários para efetuar a identificação referida, pois só assim seria possível otimizar os benefícios, minimizando os riscos. Atualmente não se vislumbra qualquer evolução nesse sentido, a heterogeneidade da doença e a variabilidade interindividual são parâmetros que contribuem para desvalorizar o potencial terapêutico dos corticosteróides, contribuindo para a falta de interesse na sua investigação.

A tabela 11.1, apresentada em seguida, resume todas as opções farmacológicas estudadas até então para aplicação na LPA e SDRA nas correspondentes fases, distinguindo os diferentes resultados obtidos.

Tabela 10.2
Farmacoterapia estudada para a abordagem clínica à LPA e SDRA
(Tabela adaptada de ^[2])

Fármaco	Classe	Outcome ¹
Prevenção da LPA/SDRA		
Cetoconazol	Imadazol	Reduz incidência do SDRA
Captopril	IECA	Reduz gravidade do SDRA
Rosiglitazona	Agonista PPAR-γ	Reduz gravidade do SDRA
Inciclinida (COL-3)	Tetraciclina	Reduz incidência do SDRA
α-Tocoferol e Ácido Ascórbico	Anti-oxidantes	Sem efeito no SDRA ²
Metilprednisolona	Corticosteroide	Aumenta o risco de morte por SDRA
Acetilhidrolase PAF-rh	Inibidor indireto das citocinas	Sem efeito comprovado
Tratamento da SDRA estabelecida: fase aguda e exsudativa (do início até ao 7º dia)		
Cetoconazol	Imadazol	Não reduz a mortalidade
Salbutamol (IV)	Agonista β ₂	Reduz fluido extravascular
Salbutamol (via inalatória)	Agonista β ₂	Não reduz o período de ventilação
Exosurf®	Surfactante (via inalatória)	Não reduz a mortalidade
Survanta®	Instilação intra-pulmonar	Sem problemas de segurança
Venticute®	Instilação intra-pulmonar	Redução parcial da mortalidade ³
Calfactant (Infasurf®)	Instilação intra-pulmonar	Reduz a mortalidade
N-Acetilcisteína e oxotiazolidina (Procyteine®)	Anti-oxidantes	Não reduzem a mortalidade
Ácidos gordos ómega-3, α-Tocoferol e Ácido Ascórbico	Anti-oxidantes	Não reduzem a mortalidade
Sivelestat	Inibidor da Elastase no Neutrófilo	Não reduz a mortalidade
Depelestat	Inibidor da Elastase no Neutrófilo	Reduz a inflamação pulmonar
TLC – C – 53 (Ventus™)	Prostaglandina	Não reduz a mortalidade
Molgramostim	Fator de estimulação da colónia de macrófagos	Melhora oxigenação (falta de publicações)
Lisofilina	Inibidor das citocinas	Não reduz a mortalidade
Anticorpo monoclonal anti-IL-8	Inibidor das citocinas	Reduz edema pulmonar
Metilprednisolona	Corticosteroide	Divergência de resultados
Hidrocortisona	Corticosteroide	Redução parcial da mortalidade ⁴
Drotrecogina alfa	Anticoagulante	Não reduz a mortalidade
Rosuvastatina	Estatina (Antidiabético oral)	Não reduz a mortalidade
Tratamento da SDRA estabelecida: fase fibroproliferativa (8º até ao 28º dia após início)		
Metilprednisolona	Corticosteroide	Não reduz a mortalidade

1 – Os *outcomes* evidenciados correspondem ao principal resultado de cada estudo, não ilustrando a totalidade das conclusões de cada investigação

2 – Reduz o risco de disfunção multi-orgânica mas não tem qualquer efeito sobre a SDRA propriamente dita

3 – Reduz a mortalidade apenas nos doentes com SDRA originada por uma causa direta

4 – Reduz a mortalidades apenas nos doentes com SDRA, choque séptico e insuficiência adrenal relativa (insuficiência das glândulas suprarrenais)

11. Terapêutica inovadora

Administração de células estaminais

A intervenção das células estaminais (MSC – *mesenchymal stem cells*) na resolução da LPA tem vindo a ser avaliada ao longo dos últimos anos. O potencial desta terapêutica deriva das múltiplas propriedades destas células. A sua elementar capacidade de diferenciação em vários tipos celulares tem interesse para a manutenção estrutural do endotélio vascular e epitélio alveolar ^[1]. Em adição, a sua apetência para segregar diversos fatores, nomeadamente os fatores de crescimento e os que regulam a permeabilidade da barreira alvéolo-capilar, constitui uma fonte de redução da gravidade da LPA ^[96-99]. Em simultâneo, a sua capacidade de estimular a produção de citocinas anti-inflamatórias permite auxiliar na atenuação daquele que será o maior entrave no tratamento da lesão pulmonar, a inflamação. O estudo da LPA num modelo animal de rato, com recurso à injeção da endotoxina da *Escherichia coli* na região pulmonar seguida da administração de MSC, permitiu valorizar a importância desta opção pelos resultados observados. A diminuição dos níveis de água no espaço extravascular, influente na redução do edema, a diminuição da permeabilidade alvéolo-capilar e a diminuição da mortalidade classificaram o potencial terapêutico desta opção. A inibição da resposta pró-inflamatória e o estímulo da atividade anti-inflamatória justificam a eficácia verificada na administração das células estaminais ^[100]. Nesta altura a investigação evolui no sentido de extrapolar estes resultados para o organismo humano e perceber se existe similitude ^[1]. Com a certeza dos benefícios resultantes, torna-se obrigatória a análise das limitações desta estratégia relacionadas, por exemplo, com a extração e cultura destas células. Estes fatores deverão ser avaliados e intervencionados para uma futura aplicação do processo em meio clínico.

12. Prática clínica atual e potencial desenvolvimento

Na realidade atual, a gestão clínica da LPA/SDRA inclui exclusivamente estratégias de suporte. Dada a ausência de uma opção que efetivamente cure os doentes, as intervenções visam minimizar os efeitos patológicos relativos à progressão da doença. O tratamento, em primeira instância, inclui a ventilação mecânica com proteção da função pulmonar, gestão conservativa do fluido bronco-alveolar e suporte nutricional adequado. Apesar de comprovada a redução da mortalidade consequente da adoção destas estratégias, são ambicionadas outras opções terapêuticas que permitam satisfazer as restantes necessidades, nomeadamente a prevenção e a otimização do tratamento, principalmente na fase terminal onde é necessária reversão do processo fibrótico [2].

O significativo decréscimo da mortalidade é, em grande parte, devido a mudança de paradigma em relação ao tipo de ventilação adequada. Até então, a ventilação mecânica com um baixo volume corrente é a única estratégia terapêutica com eficácia comprovada para a generalidade dos casos de SDRA, independentemente da sua etiologia e das variáveis interindividuais. Por aqui se depreende o interesse no aperfeiçoamento da técnica, porque apesar de ser já uma intervenção com elevado benefício, existe potencial para se tornar ainda mais efetiva [5].

Mesmo existindo uma estratégia com notória eficácia, são muitos os casos clínicos com necessidades adicionais, a diversidade etiológica e a variabilidade dos parâmetros em causa determinam a carência de outro tipo de intervenções. Demonstrar a importância de uma ação preventiva, em doentes identificados para tal, é um desafio para a investigação clínica. Comprovar a redução da mortalidade, do aparecimento de co-morbilidades e dos custos associados derivados de uma estratégia profilática torna-se difícil pelo carácter heterogéneo do diagnóstico. O sucesso da terapêutica profilática será uma realidade quando for possível, através de um método de diagnóstico aperfeiçoado, identificar, de entre os doentes com LPA/SDRA, aqueles que apresentam maior risco de sucumbir à doença. Para tal o conhecimento extensivo acerca dos mecanismos patogénicos envolvidos é um requisito obrigatório. A evolução tecnológica oferece a complementaridade genética, assim a identificação de

polimorfismos que confirmam maior taxa de mortalidade é uma via promissora, contudo de difícil aplicação clínica. A hipótese com melhor adaptabilidade ao meio hospitalar consiste na determinação de biomarcadores e indicadores clínicos, sinais e sintomas, que permitam classificar o prognóstico. A partir da implementação deste método será possível otimizar o diagnóstico para uma melhor decisão sobre o tratamento a iniciar [2].

Aperfeiçoar o diagnóstico permite, à partida, um maior sucesso terapêutico, contudo é preciso prever a hipótese de progressão da patologia até à sua fase final, onde decorre o processo de fibrose tecidual. Neste caso, definir estratégias terapêuticas para esta fase consiste numa urgente permissiva para a possível resolução do SDRA. Um significativo número de doentes sobrevive às fases anteriores e acaba por não resistir às complicações tardias da doença, ou à interrupção da ventilação mecânica, por incapacidade de realizar a respiração sem suporte alternativo. Para encontrar opções farmacológicas, com aplicação na fase tardia do SDRA, será necessário identificar e clarificar os mecanismos celulares responsáveis pela fibrose do tecido pulmonar para, posteriormente, se definirem os alvos terapêuticos a tratar. Até agora, tem sido priorizado o tratamento das fases inicial e intermédia com o objetivo de reverter a patologia antes do início do processo fibrótico. No entanto, o relevante número de casos clínicos situados na fase fibroproliferativa testemunha a carência de opções terapêuticas capazes de abordar o problema. Na resolução do mesmo será necessário um maior estímulo para a investigação científica na presente área [2].

Sumariamente, a evolução na abordagem clínica à LPA/SDRA deverá progredir em dois sentidos, a otimização do diagnóstico, para uma distinção efetiva dos casos com pior prognóstico, e a identificação de estratégias terapêuticas para a fase fibroproliferativa da doença, tendo em conta a atual preponderância clínica da mesma.

13. Ausência de terapêutica efetiva - Insucesso da investigação -

Ao longo do tempo, por mais diversificada e intrusiva que seja, a investigação científica com vista a encontrar alternativas terapêuticas para a LPA/SDRA tem-se verificado pouco satisfatória. As opções anunciadas são variadas, porém a sua capacidade interventiva na progressão da patologia é limitada. Por conseguinte, atualmente não está disponível qualquer fármaco que, comprovadamente, reduza a mortalidade associada. A terapêutica existente promove um suporte de vida e não uma resolução definitiva, tem uma ação de controlo e não de tratamento, o que contribui para o seu insucesso a longo prazo. Na investigação clínica das opções farmacológicas para o tratamento do SDRA é constante o insucesso prevalente na maioria dos ensaios clínicos, em contrapartida, este resultado poderá ser facilmente justificado quando analisados os critérios adjacentes ^[2].

O primeiro erro é cometido na abordagem à patologia, ou seja, o SDRA é visto como uma patologia singular e equivalente em todos os casos clínicos, o que está incorreto devido à presença de cada etiologia originar um cenário clínico próprio, coincidente ou não com outro. A LPA/SDRA deveriam ser estudadas numa perspetiva semelhante ao cancro, dependendo da sua origem as prioridades de tratamento são discriminadas e a abordagem deverá ser adequada a cada situação. Em oncologia, cada tipo de cancro é tratado distintamente do outro e, apesar da mesma opção terapêutica poder ser eficaz em mais do que uma situação, o tratamento é desenhado para conferir benefício num tipo específico da doença, não sendo ambicionada a sua aplicação em todos os casos, contrariamente à realidade da LPA/SDRA. No seguimento do explicitado, vários estudos demonstraram que a patologia pulmonar originada por causas diretas (pneumonia bacteriana ou viral, aspiração gástrica, inalação de fumo, entre outras) responde às terapêuticas de forma diferente daquela que é provocada indiretamente por outra situação (septicémia, pancreatite, sobredosagem de um fármaco...), o que comprova a carência de uma perspetiva de tratamento distinta para cada uma delas ^[2]. Futuramente os estudos efetuados deverão incluir grupos populacionais específicos, nos quais o mecanismo de desenvolvimento da lesão deverá ser concordante entre os indivíduos pertencentes ao mesmo grupo de investigação.

Pelo carácter multifatorial da doença, a terapia deverá intervir em diferentes vias, conseqüentemente a obtenção de resultados positivos está dependente da minimização da heterogeneidade interindividual ^[2].

O segundo erro que mais vezes persiste nas investigações clínicas do SDRA é o abandono de opções terapêuticas por resultados negativos nos ensaios clínicos. Um ensaio clínico retrospectivo corretamente elaborado com resultado negativo não implica a invalidade da terapêutica estudada, apenas indica que a mesma não será apropriada para uma aplicação tão difusa. Por exemplo, no caso concreto dos corticosteróides, não há qualquer benefício em tratar todos os doentes em fase aguda de SDRA com estes fármacos, por outro lado, se presente insuficiência adrenal ou choque séptico, a hidrocortisona, em baixas doses, demonstrou uma contribuição positiva. À semelhança deste caso, também a administração de óxido nítrico a todos os doentes de SDRA não oferece qualquer vantagem, contudo demonstrou utilidade em caso de hipoxémia refratária, principalmente quando associado a outras estratégias de ventilação ^[2]. Deste modo, a descontinuidade na aplicação de uma determinada terapêutica, derivada de situações como as referidas, traduz-se num grave problema de intervenção clínica, devido à supressão dos bons resultados que se poderiam obter. A mudança de atitude na abordagem destas situações é um requisito da evolução científica, sendo cada vez mais importante para a valorização de opções suscetíveis a um injusto abandono.

Por fim, outra das falhas mais vezes verificadas consiste na ausência de pesquisa que explique o insucesso do ensaio clínico realizado. Quando a investigação clínica de um agente farmacológico origina resultados negativos, em vez de explorados os motivos que poderão ter originado este desfecho para um proveitoso conhecimento em ações futuras, promove-se o encerramento do mesmo e conclui-se a falta de benefício da molécula sem oferecer novas perspectivas. A evolução no tratamento das mais variadas patologias não envolve exclusivamente a descoberta de novos fármacos, é preciso analisar as terapêuticas falhadas com espírito crítico sugerindo novas hipóteses de aplicação das mesmas ^[2].

A consciencialização dos factos indicados deverá ser adquirida o quanto antes, não só pela imperatividade da existência de métodos mais eficazes para tratar o SDRA,

mas igualmente pelos custos envolvidos no tipo de erros cometidos. A contínua realização de ensaios clínicos em grupos de doentes tão heterogêneos, não só se traduz na ausência de efetividade, como implica elevados custos para o sistema de saúde sem a promoção de qualquer ganho. Pela ordenação de melhor organização financeira imposta, hoje em dia, à maioria dos países, torna-se imprescindível a correção dos erros indicados e a adoção de posturas apropriadas, no que concerne à investigação científica do tratamento da LPA/SDRA.

14. Outcomes no período pós – SDRA - Efetividade do tratamento? -

Conseguida a resolução da lesão pulmonar através do tratamento proporcionado, é necessário analisar os *outcomes* originados pela doença. Inexistente uma palavra que, em português, corresponda exatamente à definição de *outcome*, esta usa-se para referenciar uma consequência fisiopatológica derivada da prévia existência de determinada doença, pode definir-se como a marca deixada pela condição patológica prévia. A mesma palavra poderá igualmente descrever os resultados conseguidos pela aplicação de opções terapêuticas. Na seguinte análise, a palavra *outcome* será aplicada para descrever as consequências negativas resultantes do aparecimento da doença.

Em relação à LPA/SDRA, o carácter abrasivo do mecanismo patológico permite antever a gravidade dos *outcomes* verificados, sendo as principais consequências da lesão pulmonar a disfunção neuromuscular, cognitiva e psicológica. Contrariamente ao expectável, a perda de funcionalidade pulmonar é menos grave comparativamente aos anteriormente indicados ^[4]. Os *outcomes* que advêm da presença da patologia persistem indexados aos correspondentes custos. O valor associado à reabilitação da funcionalidade neuropsicológica e neuromuscular é demasiado elevado e consiste numa preocupação adicional para aqueles que têm ao seu cuidado este tipo de pessoas. A dificuldade na prestação de cuidados aos indivíduos que previamente sofreram de SDRA não é exclusivamente de carácter económico, o tempo a despender é também uma preocupação pela sua inadequação à situação laboral presente em tantas famílias ^[4].

14.1 Outcome físico: Lesão pulmonar a longo-prazo

A maioria dos doentes, após o tratamento efetuado, não apresenta disfunção pulmonar significativa. Embora detetada uma redução na capacidade de difusão, a mesma não origina consequências relevantes ao nível da funcionalidade do pulmão ^[9, 101, 102]. Assim, a disfunção pulmonar, verificada numa minoria de sobreviventes de SDRA, aparenta estar relacionada com a heterogeneidade, que pode ser promovida pela definição e gravidade do SDRA, pela estratégia de ventilação adotada, pelo historial de doenças pulmonares e situações de fumadores ou até pela presença de

uma situação patológica pulmonar que encaixe na definição de SDRA e seja, por isso, fonte de engano no diagnóstico (por exemplo uma pneumonia com organização criptogénica ^[103].

14.2 Outcome físico: Lesões musculoesqueléticas

Entre 1 a 2 anos após a saída da unidade de cuidados intensivos, os indivíduos onde se verificou a cura do SDRA evidenciam uma perda e fraqueza muscular que apenas lhes permite alcançar 66% da capacidade física que detinham no período anterior à doença ^[9, 101, 102]. Os fatores que contribuem para esta redução incluem doença neuromuscular relacionada com uma situação clínica aguda, desenvolvimento de neuropatias e ossificação heterotópica ^[4].

A polineuropatia de doença aguda (CIP – critical illness polyneuropathy) e a miopatia de doença aguda (CIM – critical illness myopathy) são doenças que afetam, respetivamente, o sistema neurológico e o muscular, estando fortemente relacionadas com a incapacidade de realizar a respiração sem o auxílio de suporte artificial. A sua prevalência é difícil de estabelecer, no entanto sabe-se que aproximadamente 60% dos doentes classificados de alto risco desenvolvem estas patologias ^[4]. Ambas causam distúrbios motores e sensoriais e são responsáveis por dificultar a recuperação do doente durante o internamento e, mais tarde, no período de reabilitação, contribuindo para uma qualidade de vida inferior ao desejável. A CIP e CIM são as complicações com maior significado clínico. A maioria dos indivíduos com uma situação prévia de LPA apresenta queixas musculoesqueléticas, porém estas são sistematicamente associadas à gravidade da doença e não ao *outcome* específico ^[4].

As neuropatias de compressão contribuem também para a limitação funcional dos indivíduos no pós-SDRA. Embora estejam representadas em menor proporção do que as doenças neuromusculares referidas, conseguem também elas complicar o processo de reabilitação, constituindo uma fonte de atraso no tratamento ^[4].

A ossificação heterotópica consiste na deposição de matéria óssea ectópica nas articulações e foi relacionada com a presença de múltiplos traumatismos, queimaduras, pancreatite e SDRA. Este *outcome* foi responsabilizado pela paralisia e imobilização prolongada verificada em alguns doentes e pode atingir até 5% dos casos

de SDRA, no entanto é possível reverter o processo através de um procedimento cirúrgico, em combinação com o tratamento adequado ^[4].

14.3 Outcome neuropsicológico: Função emocional pós-SDRA

A presença de uma patologia como a LPA é responsável pelo aparecimento de morbilidades psiquiátricas específicas, nomeadamente a depressão, a ansiedade e a síndrome de stress pós-traumático (PTSD – *posttraumatic stress disorder*). Decorrido um ano após o término do internamento na unidade de cuidados intensivos, é comum os sobreviventes do SDRA apresentarem sintomas de depressão e ansiedade. A prevalência destas patologias nestas situações clínicas tem sido alvo de registos divergentes, variando entre 16% e 50% ^[4, 104-106]. O carácter multifatorial do desenvolvimento tanto da depressão, como da ansiedade, predispõe para a dificuldade no estabelecimento de uma relação causal e, portanto, de uma quantificação da sua significância ^[4].

A síndrome de *stress* pós-traumático decorre da vivência de um evento traumático em que se registre alguma ameaça pessoal, ausência de proteção ou medo intenso, com consequências na modulação do sistema emocional. A hipervigilância, o intenso reviver de lembranças e o isolamento social são sintomas-chave com maior implicância para a qualidade de vida, surgindo, em média, mais de 8 anos após o desenvolvimento do SDRA ^[106]. Dado o carácter tardio no aparecimento deste *outcome* e a subjetividade inerente à sua análise, a adoção de estratégias preventivas consiste numa realidade distante, sem preponderância clínica.

14.4 Outcome neuropsicológico: Enfraquecimento cognitivo

No momento da alta hospitalar, todos os indivíduos curados do SDRA apresentam redução da capacidade cognitiva. Decorrido um ano após o fim do internamento, 30% dos respetivos utentes apresentam diminuição da capacidade intelectual e em 78% deles verifica-se prejuízo na capacidade de memória, concentração e velocidade de processamento mental. Passados dois anos sobre o abandono da unidade de cuidados intensivos, 47% dos indivíduos apresenta redução da capacidade neurocognitiva ^[4, 107], tendo esta evidência um significativo impacto na qualidade de vida, relacionada com a saúde ^[108]. A carência de conhecimentos acerca da fisiopatologia de lesões cerebrais impossibilita a idealização de estratégias

terapêuticas com ação na prevenção ou diminuição do desenvolvimento destas situações patológicas.

14.5 Qualidade de vida no pós-LPA

Para além do ilustrado, também a qualidade de vida relacionada com a saúde deverá ser alvo de uma importante análise quando se classifica a efetividade do tratamento de uma patologia. A terapêutica a adotar em cada cenário clínico deverá ir de encontro à urgente resolução do problema, mas, em simultâneo, é desejável que não comprometa a qualidade de vida do doente, pelo contrário, deverá contribuir para a melhoria da mesma. Nem sempre é possível satisfazer este requisito, no entanto a sua importância está nivelada com a redução da mortalidade, submeter um indivíduo a um período pós-patológico com uma fraca qualidade de vida é um cenário expressamente evitado pela comunidade científica.

Dada a importância da mesma, estão publicados diversos estudos onde se mede a qualidade de vida, no que diz respeito à saúde, dos sobreviventes da LPA. No geral foi detetado um decréscimo mais significativo a nível físico, concretamente na funcionalidade e desempenho físico, dores corporais e perceção geral de saúde, do que no âmbito psicológico, como a vitalidade, comportamento social, desempenho emocional e saúde mental. A análise destes dados permitiu retirar importantes conclusões que impulsionam a elaboração de estratégias a desenvolver para aumentar este parâmetro. Por um lado, ficou estabelecido que a qualidade de vida resultante da patologia é equivalente para todos aqueles que desenvolveram LPA, independentemente da origem da lesão, o que possibilita o desenvolvimento de uma intervenção útil nos vários casos clínicos. Também foi indicada a falta de um método que permita reconhecer as diferentes necessidades dos doentes, ao longo das várias etapas do tratamento, estando implícita a positiva influência que o mesmo poderia ter numa melhoria da qualidade de vida resultante. A pesquisa permitiu confirmar o carácter significativo e persistente da redução da qualidade de vida dos sobreviventes de LPA, mas pôde igualmente clarificar que esta redução é, no geral, equivalente à verificada noutras situações de sobrevivência a patologias tratadas em unidades de cuidados intensivos. Por último, foi enfatizada a antiguidade deste tipo de estudos e alertada a necessidade de uma medição atualizada deste parâmetro ^[4, 109].

A qualidade de vida está sujeita a uma avaliação subjetiva, contudo, quando relacionada com a saúde, possibilita uma qualificação de carácter mais objetivo e, por isso, menos suscetível à potencial variabilidade. A definição de critérios é a ferramenta que permite uniformizar esta análise. Com a medição deste parâmetro é possível enriquecer a avaliação da efetividade terapêutica e idealizar hipóteses que auxiliem na melhoria de saúde após o tratamento. Para o efeito, deverá ser efetuado um acompanhamento destes doentes durante o internamento para prevenir as fragilidades detetadas. Intervir através do apoio psicológico e da reabilitação física, recorrendo a especialistas das áreas mencionadas, consiste numa hipótese de melhoria deste fator, com benefício em aplicações futuras.

15. Custos e *outcomes* provenientes do SDRA - Viabilidade económica posta em causa? -

À medida que aumenta o número de indivíduos que conseguem superar o SDRA e se torna menos prolongado o internamento hospitalar, a sobrecarga associada à prestação de cuidados de saúde nestas situações é transferida para o meio familiar ou para alguém encarregue de forma equivalente. A gestão dos *outcomes* prevalentes consiste na principal dificuldade na rotina diária do período pós-SDRA e a importância dos custos associados está relacionada com a disfunção neuropsicológica verificada em cada caso ^[4, 109]. A incapacidade de gerir as consequências da lesão pulmonar sem o contínuo auxílio de meios humanos e económicos, resulta na necessidade de readmitir, em meio hospitalar, este tipo de indivíduos e efetuar a sua reabilitação ^[4, 102]. A maioria das readmissões devem-se ao fator de risco do SDRA, já a necessidade de reabilitação deriva do enfraquecimento muscular e da carência de tratamento das complicações clínicas em politraumatizados ^[4].

Os factos mencionados permitem conhecer as necessidades populacionais na gestão deste tipo de patologias e, por conseguinte, suportar o desenvolvimento de intervenções que visem reduzir a gravidade dos *outcomes* e os custos associados à alta hospitalar, incentivando a oferta de apoio económico e humano para minimizar o prejuízo implícito no meio familiar. O tratamento da LPA/SDRA implica custos significativos para o sistema de saúde que têm de ser compensados pela efetividade das intervenções. Os objetivos alcançados em meio hospitalar têm de ser mantidos após a alta, caso contrário estarão a desperdiçar-se meios necessários noutras áreas. Para conseguir a manutenção referida é imperativo idealizar métodos de prestação de apoio humano e económico aos sobreviventes, pois os encargos presentes num ambiente familiar tornam inviável incluir uma situação social como esta.

16. Conclusão

A extensa análise efetuada às principais referências permitiu clarificar o panorama atual da abordagem clínica à LPA/SDRA, as limitações verificadas proporcionaram a sugestão de hipóteses que poderão incutir alguma novidade nesta área. É preciso salientar a carência de estudos acerca do SDRA na realidade clínica portuguesa, dificuldade sentida pela autora durante a exploração do tema. Contudo, a mesma terá sido raramente referida pela globalização verificada presentemente, responsável por minimizar as diferenças entre as sociedades e tornar equivalentes os procedimentos clínicos desenvolvidos.

Primeiramente ficou esclarecida a carência de estudos específicos para a Lesão Pulmonar Aguda e para o Síndrome da Dificuldade Respiratória Aguda. Embora exista uma definição oficial que permite uniformizar o diagnóstico e, simultaneamente, distinguir os casos de LPA e de SDRA, recorrendo à medição de um parâmetro, o mesmo parece não ser suficiente para a análise em separado de cada patologia. A aparente facilidade na classificação é superada pela similitude das duas patologias, como a fisiopatologia é praticamente igual e, conseqüentemente, as estratégias terapêuticas abrangem ambas, a mudança de postura dos investigadores não é estimulada. Apesar de importante priorizar a oferta de opções que beneficiem o doente através de uma terapêutica efetiva, a distinção entre as duas patologias, embora desvalorizada, é crucial para o sucesso terapêutico. O estudo de uma doença em específico, e conseqüentemente das características que envolve, permite direcionar a terapêutica para os processos que na realidade são preponderantes. Assim é possível desenvolver uma estratégia eficaz, mas também efetiva, ou seja, com uma ação mais demarcada por um período longo o suficiente. Começar a distinguir as duas patologias para as poder tratar de forma mais efetiva seria o primeiro passo em direção à otimização da gestão clínica destes doentes.

Na abordagem médica ao SDRA, destaca-se a carência de um diagnóstico baseado na presença de biomarcadores específicos. Embora esteja descrita a sua aplicação, é óbvio o seu carácter incomum, sendo ainda raros os centros clínicos que adaptam os seus meios para este tipo de diagnóstico. Atualmente, a maioria dos

diagnósticos faz referência à definição da patologia pelos critérios da *North American European Consensus Conference (NAECC)*, sendo crucial a adoção de métodos mais sensíveis e, simultaneamente, mais específicos, nomeadamente a deteção de marcadores biológicos associados à presença da doença. O conhecimento da fisiopatologia da LPA/SDRA possibilita a identificação dos mediadores inflamatórios, fatores de coagulação e outro tipo de moléculas que se apresentam em grau significativo quando ocorre a lesão pulmonar. A partir deste conhecimento é possível aperfeiçoar o diagnóstico para uma classificação imediata da patologia. Melhorar a deteção da doença permite adotar mais precocemente a estratégia mais apropriada a cada situação. Assim consegue-se atingir o sucesso terapêutico mais rapidamente e gerir o tratamento consoante as necessidades do doente.

A investigação e desenvolvimento de novos fármacos têm uma importância transversal a todas as patologias, podendo resultar na oferta de opções terapêuticas com utilidade clínica ou, pelo contrário, originar moléculas sem interesse terapêutico. Quando se consegue sintetizar uma molécula com as propriedades farmacológicas desejadas é urgente a sua aplicação na prática clínica, no entanto, quando o mesmo não se verifica, perceber a razão do insucesso é muitas vezes uma fonte de novos conhecimentos úteis para a evolução científica. Por exemplo, no caso da investigação farmacológica em torno do SDRA, é ainda comum não se explorar as opções com resultados menos promissores, justificando-se o abandono pela aparente falta de interesse terapêutico. Estimular o maior conhecimento destas opções é a postura indicada quando se pretende promover o desenvolvimento científico consciencioso. Não obstante o insucesso demonstrado, nos estudos devidamente suportados, devem ser explicados os motivos que contribuíram para a falha e com isso retirar críticas construtivas para investigações posteriores ou identificar outras possíveis aplicações. A mudança de atitude investigativa é indispensável no processo de otimização do tratamento.

Por último, a situação clínica referente ao período pós-internamento continua a ser alvo de desvalorização por parte dos órgãos responsáveis. Uma doença como o SDRA induz a presença de diversos *outcomes* e morbilidades que integram a rotina diária daqueles que sobrevivem. Após tratada a lesão pulmonar, os utentes retomam

os seus hábitos, no entanto as disfunções detetadas tornam este regresso mais penoso. A carga socioeconómica é demasiado pesada e para atenuá-la deveriam ser adaptadas algumas medidas. O apoio psicológico e a reabilitação física ainda em meio hospitalar, assim como o ajuste das taxas referentes à prestação de cuidados de saúde nestes doentes, são exemplos demonstrativos de práticas que contribuem para a maior viabilidade do período conseqüente à saída da UCI.

Findada a revisão bibliográfica de suporte e disponibilizadas sugestões de intervenção para uma valorização sustentável da gestão clínica das patologias em estudo, LPA e SDRA, esta monografia atingiu objetivo de discriminar os conhecimentos atuais e impulsionar a investigação na área através da identificação das suas problemáticas e carências. Pelos assuntos abordados, conclui-se esclarecida a fisiopatologia, mas insuficientes os meios de diagnóstico e a investigação de propostas terapêuticas. Por conseguinte, a sugestão da autora da presente monografia recai na priorização do aperfeiçoamento do diagnóstico, desenvolvimento de novas opções terapêuticas e mais investigação sobre as que já existem e, finalmente, o apoio a medidas de sustentabilidade no período seguinte à alta hospitalar.

17. Bibliografia

1. Johnson, E.R. and M.A. Matthay, *Acute lung injury: epidemiology, pathogenesis, and treatment*. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv, 2010. **23**(4): p. 243-52.
2. Bosma, K.J., R. Taneja, and J.F. Lewis, *Pharmacotherapy for prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome: current and experimental approaches*. Drugs, 2010. **70**(10): p. 1255-82.
3. www.physiotherapycures.com
4. Rubenfeld, G.D. and M.S. Herridge, *Epidemiology and outcomes of acute lung injury*. Chest, 2007. **131**(2): p. 554-62.
5. Cepkova, M. and M.A. Matthay, *Pharmacotherapy of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome*. J Intensive Care Med, 2006. **21**(3): p. 119-43.
6. Brun-Buisson, C., et al., *Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study*. Intensive Care Med, 2004. **30**(1): p. 51-61.
7. Rubenfeld, G.D., et al., *Incidence and outcomes of acute lung injury*. N Engl J Med, 2005. **353**(16): p. 1685-93.
8. Wiedemann, H.P., et al., *Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury*. N Engl J Med, 2006. **354**(24): p. 2564-75.
9. Orme, J., Jr., et al., *Pulmonary function and health-related quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **167**(5): p. 690-4.
10. Erickson, S.E., et al., *Racial and ethnic disparities in mortality from acute lung injury*. Crit Care Med, 2009. **37**(1): p. 1-6.
11. Flori, H.R., et al., *Pediatric acute lung injury: prospective evaluation of risk factors associated with mortality*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. **171**(9): p. 995-1001.
12. Silbernagl, S. and A. Despopoulos, *Color Atlas of Physiology, 6th edition*. Thieme Publishers, 2009: p. 106-137.
13. DiPiro, J.T., et al., *Pharmacotherapy - A Pathophysiologic Approach 7th ed*. The McGraw-Hill Companies, 2008.
14. http://web.carteret.edu/keoughp/LFreshwater/CPAP/Diffusion/diffusion_class_notes.htm
15. Matthay, M.A. and G.A. Zimmerman, *Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: four decades of inquiry into pathogenesis and rational management*. Am J Respir Cell Mol Biol, 2005. **33**(4): p. 319-27.
16. P, C., *Integrated Pharmacology*. ed Mosby, 3rd edition 2006: p. 278.
17. Calfee, C.S., et al., *Soluble intercellular adhesion molecule-1 and clinical outcomes in patients with acute lung injury*. Intensive Care Med, 2009. **35**(2): p. 248-57.
18. <http://eskolab.ucsd.edu/vascular.shtml>
19. <http://what-when-how.com/acp-medicine/hemostasis-and-its-regulation-part-1/>
20. Looney, M.R. and M.A. Matthay, *Bench-to-bedside review: the role of activated protein C in maintaining endothelial tight junction function and its relationship to organ injury*. Crit Care, 2006. **10**(6): p. 239.
21. Neyrinck, A.P., et al., *Protective mechanisms of activated protein C in severe inflammatory disorders*. Br J Pharmacol, 2009. **158**(4): p. 1034-47.
22. <http://www.flashcardmachine.com/hemostasis-and-relateddisorders>
23. O'Brien, J.M., Jr., et al., *Body mass index is independently associated with hospital mortality in mechanically ventilated adults with acute lung injury*. Crit Care Med, 2006. **34**(3): p. 738-44.
24. Moss, M., et al., *Diabetic patients have a decreased incidence of acute respiratory distress syndrome*. Crit Care Med, 2000. **28**(7): p. 2187-92.
25. Moss, M., et al., *The role of chronic alcohol abuse in the development of acute respiratory distress syndrome in adults*. Jama, 1996. **275**(1): p. 50-4.

26. Frank, A.J. and B.T. Thompson, *Pharmacological treatments for acute respiratory distress syndrome*. *Curr Opin Crit Care*, 2010. **16**(1): p. 62-8.
27. Diaz, J.V., et al., *Therapeutic strategies for severe acute lung injury*. *Crit Care Med*, 2010. **38**(8): p. 1644-50.
28. Alsaghir, A.H. and C.M. Martin, *Effect of prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis*. *Crit Care Med*, 2008. **36**(2): p. 603-9.
29. Sud, S., et al., *Effect of mechanical ventilation in the prone position on clinical outcomes in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis*. *Cmaj*, 2008. **178**(9): p. 1153-61.
30. Borelli, M., et al., *Hemodynamic and gas exchange response to inhaled nitric oxide and prone positioning in acute respiratory distress syndrome patients*. *Crit Care Med*, 2000. **28**(8): p. 2707-12.
31. Oeckler, R.A. and R.D. Hubmayr, *Ventilator-associated lung injury: a search for better therapeutic targets*. *Eur Respir J*, 2007. **30**(6): p. 1216-26.
32. Chan, K.P., T.E. Stewart, and S. Mehta, *High-frequency oscillatory ventilation for adult patients with ARDS*. *Chest*, 2007. **131**(6): p. 1907-16.
33. He, X., et al., *Angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril prevents oleic acid-induced severe acute lung injury in rats*. *Shock*, 2007. **28**(1): p. 106-11.
34. Marshall, R.P., et al., *Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with susceptibility and outcome in acute respiratory distress syndrome*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. **166**(5): p. 646-50.
35. Jerng, J.S., et al., *Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene affects the outcome of acute respiratory distress syndrome*. *Crit Care Med*, 2006. **34**(4): p. 1001-6.
36. Trillo-Alvarez CA, K.R., Kojicic M, et al, *Chronic use of angiotensin pathway inhibitors is associated with a decreased risk of acute respiratory distress syndrome*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009. **179**: p. A4638.
37. Ricote, M., et al., *The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation*. *Nature*, 1998. **391**(6662): p. 79-82.
38. Jiang, C., A.T. Ting, and B. Seed, *PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines*. *Nature*, 1998. **391**(6662): p. 82-6.
39. Chen, C., et al., *Rosiglitazone attenuates the severity of sodium taurocholate-induced acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury*. *Arch Med Res*, 2009. **40**(2): p. 79-88.
40. Khanderia, U., R. Pop-Busui, and K.A. Eagle, *Thiazolidinediones in type 2 diabetes: a cardiology perspective*. *Ann Pharmacother*, 2008. **42**(10): p. 1466-74.
41. Singh, S., Y.K. Loke, and C.D. Furberg, *Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis*. *Jama*, 2007. **298**(10): p. 1189-95.
42. Steinberg, J., et al., *Chemically modified tetracycline prevents the development of septic shock and acute respiratory distress syndrome in a clinically applicable porcine model*. *Shock*, 2005. **24**(4): p. 348-56.
43. Peter, J.V., et al., *Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis*. *Bmj*, 2008. **336**(7651): p. 1006-9.
44. Schuster, D.P., et al., *Recombinant platelet-activating factor acetylhydrolase to prevent acute respiratory distress syndrome and mortality in severe sepsis: Phase IIb, multicenter, randomized, placebo-controlled, clinical trial*. *Crit Care Med*, 2003. **31**(6): p. 1612-9.
45. Matthay, M.A., H.G. Folkesson, and C. Clerici, *Lung epithelial fluid transport and the resolution of pulmonary edema*. *Physiol Rev*, 2002. **82**(3): p. 569-600.
46. Sakuma, T., et al., *Alveolar fluid clearance in the resected human lung*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994. **150**(2): p. 305-10.

47. Mutlu, G.M., et al., *Upregulation of alveolar epithelial active Na⁺ transport is dependent on beta2-adrenergic receptor signaling*. *Circ Res*, 2004. **94**(8): p. 1091-100.
48. Matthay, M.A., et al., *Randomized, placebo-controlled clinical trial of an aerosolized beta(2)-agonist for treatment of acute lung injury*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011. **184**(5): p. 561-8.
49. Crouch, E. and J.R. Wright, *Surfactant proteins a and d and pulmonary host defense*. *Annu Rev Physiol*, 2001. **63**: p. 521-54.
50. Lewis, J.F. and R.A. Veldhuizen, *The future of surfactant therapy during ALI/ARDS*. *Semin Respir Crit Care Med*, 2006. **27**(4): p. 377-88.
51. Lewis, J.F. and R. Veldhuizen, *The role of exogenous surfactant in the treatment of acute lung injury*. *Annu Rev Physiol*, 2003. **65**: p. 613-42.
52. Noguee, L.M., et al., *A mutation in the surfactant protein B gene responsible for fatal neonatal respiratory disease in multiple kindreds*. *J Clin Invest*, 1994. **93**(4): p. 1860-3.
53. Clark, J.C., et al., *Targeted disruption of the surfactant protein B gene disrupts surfactant homeostasis, causing respiratory failure in newborn mice*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995. **92**(17): p. 7794-8.
54. Wang, Z., et al., *Differential activity and lack of synergy of lung surfactant proteins SP-B and SP-C in interactions with phospholipids*. *J Lipid Res*, 1996. **37**(8): p. 1749-60.
55. Seeger, W., et al., *Surfactant inhibition by plasma proteins: differential sensitivity of various surfactant preparations*. *Eur Respir J*, 1993. **6**(7): p. 971-7.
56. Czaja, A.S., *A critical appraisal of a randomized controlled trial: Willson et al: Effect of exogenous surfactant (calfactant) in pediatric acute lung injury (JAMA 2005, 293: 470-476)*. *Pediatr Crit Care Med*, 2007. **8**(1): p. 50-3.
57. Group, I.C.C.T., *Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in Ireland: a prospective audit of epidemiology and management*. *Crit Care*, 2008. **12**(1): p. R30.
58. Suter, P.M., et al., *N-acetylcysteine enhances recovery from acute lung injury in man. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study*. *Chest*, 1994. **105**(1): p. 190-4.
59. Jepsen, S., et al., *Antioxidant treatment with N-acetylcysteine during adult respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, placebo-controlled study*. *Crit Care Med*, 1992. **20**(7): p. 918-23.
60. Bernard GR, S.B., Meredith MJ, et al, *Glutathione (GSH) repletion by n-acetylcysteine (NAC) in patients with the adult respiratory distress syndrome (ARDS) [abstract]*. *Am Rev Respir Dis*, 1989. **139**: p. A221.
61. Moradi, M., et al., *The role of glutathione-S-transferase polymorphisms on clinical outcome of ALI/ARDS patient treated with N-acetylcysteine*. *Respir Med*, 2009. **103**(3): p. 434-41.
62. Singer, P. and H. Shapiro, *Enteral omega-3 in acute respiratory distress syndrome*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2009. **12**(2): p. 123-8.
63. Gadek, J.E., et al., *Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Enteral Nutrition in ARDS Study Group*. *Crit Care Med*, 1999. **27**(8): p. 1409-20.
64. Steinberg, K.P., et al., *Evolution of bronchoalveolar cell populations in the adult respiratory distress syndrome*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994. **150**(1): p. 113-22.
65. Kuebler, W.M. and A.E. Goetz, *The margined pool*. *Eur Surg Res*, 2002. **34**(1-2): p. 92-100.
66. Lien, D.C., et al., *Physiological neutrophil sequestration in the lung: visual evidence for localization in capillaries*. *J Appl Physiol*, 1987. **62**(3): p. 1236-43.

67. Abraham, E., et al., *Liposomal prostaglandin E1 (TLC C-53) in acute respiratory distress syndrome: a controlled, randomized, double-blind, multicenter clinical trial. TLC C-53 ARDS Study Group.* Crit Care Med, 1999. **27**(8): p. 1478-85.
68. Vincent, J.L., et al., *A multi-centre, double-blind, placebo-controlled study of liposomal prostaglandin E1 (TLC C-53) in patients with acute respiratory distress syndrome.* Intensive Care Med, 2001. **27**(10): p. 1578-83.
69. Zemans, R.L., S.P. Colgan, and G.P. Downey, *Trans epithelial migration of neutrophils: mechanisms and implications for acute lung injury.* Am J Respir Cell Mol Biol, 2009. **40**(5): p. 519-35.
70. Honore, S., et al., *Beneficial effect of an inhibitor of leukocyte elastase (EPI-hNE-4) in presence of repeated lung injuries.* Shock, 2004. **22**(2): p. 131-6.
71. Zeiher, B.G., et al., *Neutrophil elastase inhibition in acute lung injury: results of the STRIVE study.* Crit Care Med, 2004. **32**(8): p. 1695-702.
72. Ashitani, J., et al., *High concentrations of alpha-defensins in plasma and bronchoalveolar lavage fluid of patients with acute respiratory distress syndrome.* Life Sci, 2004. **75**(9): p. 1123-34.
73. Marshall, J.C. and R.W. Watson, *Programmed cell death (apoptosis) and the resolution of systemic inflammation.* Can J Surg, 1997. **40**(3): p. 169-74.
74. Martin, T.R., M. Nakamura, and G. Matute-Bello, *The role of apoptosis in acute lung injury.* Crit Care Med, 2003. **31**(4 Suppl): p. S184-8.
75. Taneja, R., et al., *Delayed neutrophil apoptosis in sepsis is associated with maintenance of mitochondrial transmembrane potential and reduced caspase-9 activity.* Crit Care Med, 2004. **32**(7): p. 1460-9.
76. Chitnis, D., et al., *Inhibition of apoptosis in polymorphonuclear neutrophils from burn patients.* J Leukoc Biol, 1996. **59**(6): p. 835-9.
77. Sookhai, S., et al., *A novel therapeutic strategy for attenuating neutrophil-mediated lung injury in vivo.* Ann Surg, 2002. **235**(2): p. 285-91.
78. Matute-Bello, G., et al., *Neutrophil apoptosis in the acute respiratory distress syndrome.* Am J Respir Crit Care Med, 1997. **156**(6): p. 1969-77.
79. Pelaez, A., et al., *Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor treatment improves alveolar epithelial barrier function in alcoholic rat lung.* Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2004. **286**(1): p. L106-11.
80. Paine, R., 3rd, et al., *Transgenic overexpression of granulocyte macrophage-colony stimulating factor in the lung prevents hyperoxic lung injury.* Am J Pathol, 2003. **163**(6): p. 2397-406.
81. Presneill, J.J., et al., *A randomized phase II trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy in severe sepsis with respiratory dysfunction.* Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**(2): p. 138-43.
82. The ARDS Clinical Trials Network, N.H.B.a.L.I., National Institutes of Health., *Randomized, placebo-controlled trial of lisofylline for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome.* Crit Care Med, 2002. **30**(1): p. 1-6.
83. Abraham, E., et al., *Phosphatidic acid signaling mediates lung cytokine expression and lung inflammatory injury after hemorrhage in mice.* J Exp Med, 1995. **181**(2): p. 569-75.
84. Goodman, E.R., et al., *Role of interleukin 8 in the genesis of acute respiratory distress syndrome through an effect on neutrophil apoptosis.* Arch Surg, 1998. **133**(11): p. 1234-9.
85. Miller, E.J., A.B. Cohen, and M.A. Matthay, *Increased interleukin-8 concentrations in the pulmonary edema fluid of patients with acute respiratory distress syndrome from sepsis.* Crit Care Med, 1996. **24**(9): p. 1448-54.
86. Folkesson, H.G., et al., *Acid aspiration-induced lung injury in rabbits is mediated by interleukin-8-dependent mechanisms.* J Clin Invest, 1995. **96**(1): p. 107-16.

87. Bao, Z., et al., *Humanized monoclonal antibody against the chemokine CXCL-8 (IL-8) effectively prevents acute lung injury*. *Int Immunopharmacol*, 2010. **10**(2): p. 259-63.
88. Lucas, R., et al., *Regulators of endothelial and epithelial barrier integrity and function in acute lung injury*. *Biochem Pharmacol*, 2009. **77**(12): p. 1763-72.
89. Bernard, G.R., et al., *High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome*. *N Engl J Med*, 1987. **317**(25): p. 1565-70.
90. Meduri, G.U., et al., *Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial*. *Chest*, 2007. **131**(4): p. 954-63.
91. Annane, D., V. Sebille, and E. Bellissant, *Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome*. *Crit Care Med*, 2006. **34**(1): p. 22-30.
92. Bernard, G.R., et al., *Safety and dose relationship of recombinant human activated protein C for coagulopathy in severe sepsis*. *Crit Care Med*, 2001. **29**(11): p. 2051-9.
93. Liu, K.D., et al., *Randomized clinical trial of activated protein C for the treatment of acute lung injury*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008. **178**(6): p. 618-23.
94. Kor, D.J., et al., *Statin administration did not influence the progression of lung injury or associated organ failures in a cohort of patients with acute lung injury*. *Intensive Care Med*, 2009. **35**(6): p. 1039-46.
95. Steinberg, K.P., et al., *Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome*. *N Engl J Med*, 2006. **354**(16): p. 1671-84.
96. Ortiz, L.A., et al., *Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003. **100**(14): p. 8407-11.
97. Ortiz, L.A., et al., *Interleukin 1 receptor antagonist mediates the antiinflammatory and antifibrotic effect of mesenchymal stem cells during lung injury*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007. **104**(26): p. 11002-7.
98. Rojas, M., et al., *Bone marrow-derived mesenchymal stem cells in repair of the injured lung*. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2005. **33**(2): p. 145-52.
99. Xu, J., et al., *Prevention of endotoxin-induced systemic response by bone marrow-derived mesenchymal stem cells in mice*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007. **293**(1): p. L131-41.
100. Gupta, N., et al., *Intrapulmonary delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves survival and attenuates endotoxin-induced acute lung injury in mice*. *J Immunol*, 2007. **179**(3): p. 1855-63.
101. Herridge, M.S., et al., *One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome*. *N Engl J Med*, 2003. **348**(8): p. 683-93.
102. Cheung, A.M., et al., *Two-year outcomes, health care use, and costs of survivors of acute respiratory distress syndrome*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. **174**(5): p. 538-44.
103. Neff, T.A., et al., *Long-term assessment of lung function in survivors of severe ARDS*. *Chest*, 2003. **123**(3): p. 845-53.
104. Hopkins, R.O., et al., *Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005. **171**(4): p. 340-7.
105. Weinert, C.R., et al., *Health-related quality of life after acute lung injury*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997. **156**(4 Pt 1): p. 1120-8.
106. Kapfhammer, H.P., et al., *Posttraumatic stress disorder and health-related quality of life in long-term survivors of acute respiratory distress syndrome*. *Am J Psychiatry*, 2004. **161**(1): p. 45-52.
107. Hopkins, R.O., et al., *Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. **160**(1): p. 50-6.

Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda: Incidência e Estratégias Terapêuticas

Dissertação do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas – Universidade do Algarve

108. Forfia, P.R., et al., *Relationship between B-type natriuretic peptides and pulmonary capillary wedge pressure in the intensive care unit*. J Am Coll Cardiol, 2005. **45**(10): p. 1667-71.
109. Dowdy, D.W., et al., *Quality of life after acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis*. Intensive Care Med, 2006. **32**(8): p. 1115-24.