

J Pediatr (Rio J). 2013;89(6):523-530

Jornal de  
**Pediatria**[www.jpmed.com.br](http://www.jpmed.com.br)

## ARTIGO DE REVISÃO

**Temporal evolution of acute respiratory distress syndrome definitions**☆José R. Fioretto<sup>a,b,\*</sup> e Werther B. de Carvalho<sup>c</sup><sup>a</sup> Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil<sup>b</sup> Sociedade Paulista de Terapia Intensiva, São Paulo, SP, Brasil<sup>c</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 25 de janeiro de 2013; aceito em 14 de fevereiro de 2013

**KEYWORDS**Acute respiratory distress syndrome;  
Acute lung injury;  
Children;  
Definition;  
Pediatric ICU**Abstract****Objective:** to review the evolution of acute respiratory distress syndrome (ARDS) definitions and present the current definition for the syndrome.**Data source:** a literature review and selection of the most relevant articles on ARDS definitions was performed using the MEDLINE®/PubMed® Resource Guide database (last ten years), in addition to including the most important articles (classic articles) that described the disease evolution.**Data synthesis:** the review included the following subjects: introduction; importance of definition; description of the first diagnostic criterion and subsequently used definitions, such as acute lung injury score; definition by the American-European Consensus Conference, and its limitations; description of the definition by Delphi, and its problems; accuracy of the aforementioned definitions; description of most recent definition (the Berlin definition), and its limitations; and practical importance of the new definition.**Conclusions:** ARDS is a serious disease that remains an ongoing diagnostic and therapeutic challenge. The evolution of definitions used to describe the disease shows that studies are needed to validate the current definition, especially in pediatrics, where the data are very scarce.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda.

Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)**PALAVRAS-CHAVE**

Síndrome do desconforto respiratório agudo;

**Evolução temporal das definições de síndrome do desconforto respiratório agudo****Resumo****Objetivo:** revisar a evolução das definições de síndrome do desconforto respiratório agudo e apresentar a proposta atual para a mesma.DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.02.023>

\* Como citar este artigo: Fioretto JR, de Carvalho WB. Temporal evolution of acute respiratory distress syndrome definitions. J Pediatr (Rio J). 2013;89:523-30.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [jrf@fmb.unesp.br](mailto:jrf@fmb.unesp.br); [werther.brunow@hc.fm.usp.br](mailto:werther.brunow@hc.fm.usp.br) (J.R. Fioretto).

Lesão pulmonar aguda;  
Crianças;  
Definição;  
UTI Pediátrica

**Fontes dos dados:** revisão bibliográfica e seleção de publicações mais relevantes sobre as definições de síndrome do desconforto respiratório agudo, utilizando a base de dados MEDLINE®/PubMed® Resources Guide (últimos dez anos), além da inclusão dos artigos mais importantes (artigos clássicos) que descrevem a evolução da doença.

**Síntese dos dados:** revisão incluiu os seguintes tópicos: introdução; importância da definição; descrição do primeiro critério diagnóstico e das definições utilizadas subsequentemente, como o escore de lesão pulmonar aguda, definição da Conferência de Consenso Americana- Europeia e suas limitações, descrição da definição de Delphi e seus problemas; acurácia das definições citadas e descrição da definição mais recente (Definição de Berlim) e suas limitações; e importância prática da nova definição.

**Conclusões:** a síndrome do desconforto respiratório agudo é uma doença grave, que consiste em um contínuo desafio diagnóstico e terapêutico. A evolução das definições utilizadas para descrever a doença evidencia que estudos são necessários para validar a definição atual, principalmente em pediatria, onde os dados são muito escassos.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](#)

## Introdução

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) configura-se, clinicamente, em grande desafio diagnóstico e terapêutico, principalmente para os pediatras intensivistas, uma vez que há poucos estudos em crianças, e também pelo fato de que há razões para crer que a doença seja diferente em adultos e crianças. Sabe-se que a SDRA em resposta à infecção viral é muito mais comum em crianças do que em adultos<sup>1</sup> e que, histopatologicamente, há três padrões distintos de lesão pulmonar - o da bronquiolite, o da pneumonia intersticial aguda e o clássico dano alveolar difuso<sup>2</sup> que podem apresentar evoluções clínicas diferentes. No entanto, os critérios diagnósticos estabelecidos nos consensos que abordaram as definições de SDRA em adultos vêm sendo utilizados em pediatria.

Inicialmente descrita como “distúrbio respiratório agudo em adultos”,<sup>3</sup> posteriormente, a doença passou a ser denominada como síndrome do desconforto respiratório agudo, por comprometer indistintamente adultos e crianças.<sup>4</sup> Destaca-se que, já na publicação inicial, foram descritos 12 pacientes, sendo que um deles tinha 11 anos de idade.

Ainda é assunto controverso se os dados obtidos de estudos em adultos podem ser integralmente transportados para crianças. Certamente, a transferência de conhecimentos depende de cada paciente, da etiologia da doença pulmonar, da presença de comorbidades e da idade e peso dos pacientes.<sup>5</sup>

A SDRA é uma forma de insuficiência respiratória aguda que pode ser causada por diversas condições pulmonares e extrapulmonares. Classicamente, há o envolvimento de unidades de trocas gasosas por processo inflamatório com o desenvolvimento de edema pulmonar não cardiogênico. Consequentemente, os pacientes apresentam graus variados de hipoxemia refratária à administração de oxigênio.

Esta revisão apresentará a evolução das definições de SDRA e suas implicações futuras para a investigação clínica e experimental.

## Importância de uma definição precisa de síndrome do desconforto respiratório agudo

Uma definição é “uma determinação clara dos limites de qualquer coisa, especialmente um processo de doença”.<sup>6</sup>

De forma geral, as definições circunscrevem uma condição, oferecendo limites entre o que é e o que não é sua natureza essencial.<sup>7</sup> Ocorre que, algumas vezes, as doenças e, principalmente, as síndromes, têm limites imprecisos, dificultando o diagnóstico, como ocorre com a SDRA.

Considerando que, apesar dos recentes avanços na monitoração e na terapêutica de pacientes gravemente enfermos com SDRA, a mortalidade pela síndrome permanece elevada,<sup>5</sup> principalmente nos casos mais graves, é importante aprimorar continuamente os critérios diagnósticos e atingir uma definição que tenha maior aplicabilidade no cenário clínico. Adicionalmente, a revisão da definição da doença é importante para a pesquisa, para os clínicos no dia a dia e para os administradores.

Quanto à pesquisa, é útil obter novas informações sobre a patogênese da SDRA, buscando conexão entre a ciência básica e o cenário clínico, pois no ambiente da pesquisa básica as modalidades terapêuticas podem ser constantemente testadas e, algumas vezes, transportadas para a prática diária. Além disso, uma definição mais precisa permitiria comparação de achados de vários estudos clínicos com maior grau de certeza.<sup>8</sup>

No que diz respeito à prática clínica propriamente dita, uma definição precisa permitiria a instituição mais precoce de terapêuticas estabelecidas e testadas, como, por exemplo, a utilização de ventilação mecânica protetora com limitação de volume corrente e da pressão de platô.<sup>9,10</sup> Também, a avaliação do prognóstico individual seria aprimorada, facilitando a relação e a informação com os familiares dos pacientes.

No campo da administração hospitalar, entende-se que os estudos epidemiológicos sobre SDRA são fundamentais para fornecer dados a respeito de sua incidência e frequência, elementos úteis para que os administradores destinem os limitados recursos do sistema de saúde para o tratamento destes pacientes. Obviamente, estes estudos são baseados em uma definição específica da doença,<sup>11</sup> sendo que muitos investigadores têm levantado a possibilidade de que diferenças reportadas a respeito da mortalidade e frequência da SDRA sejam primariamente devidas à variabilidade na sua definição.<sup>12</sup>

## As definições

### De Ashbaugh ao Escore de Murray (Lesão Pulmonar Aguda)

Desde a descrição da doença publicada por Ashbaugh et al.,<sup>3</sup> em 1967, diversas definições não padronizadas foram utilizadas em estudos clínicos. Em 1976, Bone et al.,<sup>13</sup> descrevendo a associação entre coagulação intravascular disseminada e SDRA, utilizaram como critério diagnóstico da síndrome a presença de pressão arterial parcial de oxigênio ( $\text{PaO}_2$ )  $\leq$  70 mmHg com uma fração inspirada de oxigênio ( $\text{FiO}_2$ )  $\geq$  0,5 e emprego de pressão expiratória final positiva (PEEP), cujo valor não foi especificado. Posteriormente, em 1982, Pepe et al.,<sup>14</sup> estudando preditores clínicos da síndrome em 136 pacientes adultos, definiram a doença quando havia  $\text{PaO}_2 < 75$  mmHg com  $\text{FiO}_2 \geq 0,5$ , presença de infiltrado difuso bilateral ao exame radiológico do tórax, com envolvimento de todos os campos pulmonares, pressão capilar pulmonar (PCP)  $< 18$  mmHg, não provocada falência cardíaca, derrame pleural ou pneumonia bacteriana. No ano seguinte, Fowler et al.,<sup>15</sup> em estudo de vários centros avaliando 68 pacientes com SDRA, utilizaram como critérios diagnósticos os seguintes elementos: início agudo de infiltrado pulmonar bilateral; PCP  $\leq 12$  mmHg; complacência pulmonar  $\leq 50$  mL/cm $\text{H}_2\text{O}$ ; e relação entre a  $\text{PaO}_2$  e a pressão alveolar de oxigênio ( $\text{PaO}_2/\text{PAO}_2$ )  $\leq 0,2$ .

Diante da diversidade de critérios utilizados para o diagnóstico de SDRA e procurando expandir a definição da síndrome, Murray et al.,<sup>16</sup> em 1988, incorporaram à definição os fatores de risco, a relativa brevidade do processo de doença e medidas de gravidade. Quanto aos fatores de risco, os autores apontaram para a necessidade de identificar se a síndrome é causada por pneumonia aspirativa, medicamentos, inalação de gases tóxicos ou se está associada a eventos sistêmicos como sepse, politraumatismo ou pancreatite aguda. A gravidade foi avaliada utilizando um escore de lesão pulmonar (*Lung Injury Score - LIS*), incorporando dados fisiológicos indicadores de oxigenação, valores de PEEP, complacência e distribuição radiológica da lesão (tabela 1). O escore incluiu a avaliação de quatro critérios: 1) exame radiológico do tórax; 2) escore de hipoxemia (relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ); 3) nível da PEEP; e 4) escore de complacência do sistema respiratório (Csr) (quando disponível). Embora o escore de Murray continue sendo utilizado, ele ainda não foi validado, ou seja, não foi estabelecido se pacientes com escores de mesmo valor correspondem a graus similares de lesão pulmonar e, portanto, têm o mesmo prognóstico. Além disso, o LIS apresenta vários problemas, como: não considera o efeito do tempo sobre a gravidade da lesão (evento agudo ou crônico); o escore não é específico de SDRA, sendo que pacientes com edema pulmonar cardiogênico podem ser identificados como tendo SDRA; pacientes com discreta sobrecarga de volume, por qualquer motivo, podem ser diagnosticados como tendo SDRA, já que não é regra obter os níveis de PCP para descartar edema cardiogênico.<sup>8,17,18</sup>

### A definição da Conferência de Consenso Americana-Europeia

Em 1994, especialistas dos Estados Unidos da América do Norte e da Europa reuniram-se para aprimorar a definição

**Tabela 1** O escore de lesão pulmonar aguda - escore de Murray

<b>1. Escore de exame radiológico do tórax</b>	
Sem consolidação alveolar	0
Consolidação alveolar confinada a um quadrante	1
Consolidação alveolar confinada a dois quadrantes	2
Consolidação alveolar confinada a três quadrantes	3
Consolidação alveolar confinada a todos os quatro quadrantes	4
<b>2. Escore de hipoxemia</b>	
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$ mmHg	0
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 225-299 mmHg	1
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 175-224 mmHg	2
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 100-174 mmHg	3
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mmHg	4
<b>3. Escore da PEEP em cm <math>\text{H}_2\text{O}</math> (quando em ventilação pulmonar mecânica)</b>	
PEEP $< 5$	0
PEEP 6-8	1
PEEP 9-11	2
PEEP 12-14	3
PEEP $> 15$	4
<b>4. Escore de complacência do sistema respiratório mL/cm <math>\text{H}_2\text{O}</math> (se disponível)</b>	
Complacência $> 80$	0
Complacência 60-79	1
Complacência 40-59	2
Complacência 20-39	3
Complacência $< 19$	4

PEEP, pressão expiratória final positiva.

O escore final é obtido dividindo-se os valores obtidos da análise inicial pelo número de elementos utilizados para a análise. Quando o valor do escore for igual a zero, não há lesão pulmonar; de 1 a 2,5, a lesão pulmonar é considerada leve a moderada; e quando maior do que 2,5, o diagnóstico de síndrome do desconforto respiratório agudo é estabelecido.

de SDRA, objetivando melhorar a padronização das pesquisas, os critérios de gravidade e determinar o prognóstico da doença com mais precisão.<sup>19</sup> Formalmente, foram definidas duas condições distintas, a chamada Lesão Pulmonar Aguda (LPA) e a SDRA propriamente dita (tabela 2), como doenças nas quais há início agudo e súbito de desconforto respiratório, infiltrados bilaterais ao exame radiológico de tórax em posição frontal, ausência de hipertensão atrial esquerda (PCP  $\leq 18$  mmHg, quando medida, ou sem evidência clínica de falência ventricular esquerda), e hipoxemia grave, avaliada pela relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ . Mais especificamente, LPA é diagnosticada quando a relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  é menor ou igual a 300, e SDRA quando menor ou igual a 200, independentemente do nível da PEEP e da  $\text{FiO}_2$  utilizadas.

### Limitações da definição da Conferência de Consenso Americana-Europeia

Embora a definição da Conferência de Consenso Americana-Europeia (CCAEE) tenha tido o mérito de formalizar os critérios diagnósticos de SDRA e seja de simples aplicação na prática do dia a dia, ela tem sido questionada ao longo

**Tabela 2** Definição da Conferência de Consenso Americana-Europeia de lesão pulmonar aguda e síndrome do desconforto respiratório agudo

<p><i>Critério diagnóstico de lesão pulmonar aguda</i></p> <p>Tempo: começo agudo</p> <p>Oxigenação: <math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300</math> mmHg (independentemente do nível da PEEP utilizada)</p> <p>Radiografia de tórax: infiltrados bilaterais evidenciados no exame em posição frontal</p> <p>Pressão capilar pulmonar: <math>\leq 18</math> mmHg quando medida ou sem evidência clínica de hipertensão atrial esquerda</p> <p><i>Critério diagnóstico de síndrome do desconforto respiratório agudo</i></p> <p>Iguais aos critérios de lesão pulmonar aguda, exceto por:</p> <p>Oxigenação: <math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200</math> mmHg (independentemente do nível da PEEP utilizada)</p>
---

PEEP, pressão expiratória final positiva;  $\text{FiO}_2$ , fração inspirada de oxigênio;  $\text{PaO}_2$ , pressão arterial parcial de oxigênio.

dos anos em vista do aumento dos conhecimentos sobre a doença.<sup>20,21</sup>

As limitações podem ser agrupadas quanto a alguns fatores:

- 1) **Heterogeneidade:** A definição da CCAE transforma múltiplos processos fisiopatológicos e grupos de pacientes muito diferentes em uma síndrome única.<sup>22</sup> Contribui grandemente para a questão da heterogeneidade a causa desencadeante, o mecanismo de lesão pulmonar,<sup>23-25</sup> a fase da doença<sup>26</sup> e o tempo de início da ventilação pulmonar mecânica<sup>27,28</sup> (VPM). As implicações práticas desses problemas são óbvias, pois uma terapêutica administrada para um grupo de pacientes com resultados positivos pode não ter o mesmo efeito em outro.
- 2) **Tempo de doença:** A definição da CCAE excluiu falência respiratória crônica e não explicitou a definição de “agudo”, gerando subjetividade.<sup>11</sup>
- 3) **Avaliação da hipoxemia:** A definição da CCAE utilizou a relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  para avaliação da hipoxemia. Porém, há inconsistência da utilização dessa relação devido ao efeito da PEEP e da  $\text{FiO}_2$ .<sup>11,21,29-31</sup> Apesar de os valores da relação serem explicitados para diagnosticar LPA ( $\leq 300$ ) e SDRA ( $\leq 200$ ), é preciso considerar que os valores desse índice variam consideravelmente de acordo com a  $\text{FiO}_2$  utilizada, particularmente em  $\text{FiO}_2 < 0,5$  e  $\text{PaO}_2 > 100$  mmHg ou quando a fração do *shunt* intrapulmonar é baixa.<sup>30</sup> Além disso, muitos pacientes que inicialmente preenchem o critério da CCAE podem apresentar aumento da relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  acima de 200 depois da aplicação de curto período de PEEP ou aumento da  $\text{FiO}_2$ . Adicionalmente, a hipoxemia pode estar relacionada à presença de atelectasia, baixo débito cardíaco e desvio de sangue pelo forame oval pérvio.<sup>32,33</sup> Não há estudos sobre a capacidade da relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  prever mudanças estruturais da membrana alvéolo-capilar, uma vez que a SDRA representa a via comum de diversos eventos e doenças.<sup>18</sup> Vários outros fatores interferem com a relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , independentemente de haver doença pulmonar. Por exemplo, em uma dada condição pulmonar, variando o débito cardíaco ou a diferença

arteriovenosa do conteúdo de oxigênio, ocorre importante modificação da relação.<sup>34</sup>

A relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  também é influenciada pelo nível de pressão inspiratória utilizado durante a VPM. Por essa razão, muitos pediatras introduziram o uso da pressão média de vias aéreas (Paw) e do índice de oxigenação<sup>35</sup> (IO), que leva em consideração para seu cálculo a Paw. O IO é obtido pela fórmula  $\text{IO} = \text{Paw} \times \text{FiO}_2 \times 100/\text{PaO}_2$ . Esse índice tem sido associado com o prognóstico em adultos e crianças por analisar a oxigenação. Em comparação com a relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , já foi demonstrado que, quando a relação permanece baixa, a mortalidade aumenta em adultos e crianças.<sup>36,37</sup> Da mesma forma que a definição da CCAE, o IO não leva em conta a PEEP utilizada, a complacência e os dados radiológicos, e não exclui doença cardíaca.

- 4) **Categoria da LPA:** Na definição da CCAE, todos os pacientes com relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  são diagnosticados como tendo LPA. Há problemas na distinção de pacientes com relação de 201 a 300, se devem ser classificados como LPA ou SDRA.
- 5) **Exame radiológico do tórax:** Apesar da definição da CCAE indicar como critério a presença de infiltrados bilaterais no exame radiológico do tórax em posição frontal, há uma baixa confiabilidade na interpretação desse exame, principalmente em crianças de menor idade, havendo acordo entre intensivistas e radiologistas, ao acaso, em apenas metade das radiografias.<sup>38,39</sup> Além disso, as opacidades pulmonares podem ser alteradas pela aplicação de Paw mais elevada.
- 6) **Pressão capilar pulmonar:** Para diferenciar edema pulmonar inflamatório de edema pulmonar cardiogênico, a definição da CCAE requer que a PCP seja  $\leq 18$  mmHg ou que não haja evidência clínica de hipertensão atrial esquerda. É preciso considerar, no entanto, que aumentos da PCP e a SDRA podem coexistir,<sup>40,41</sup> sendo que até 50% dos pacientes com SDRA têm PCP  $> 18$  mmHg por aumentos da pressão intratorácica ou por sobrecarga de volume<sup>41,42</sup> e que há pouca confiabilidade na medida da PCP e na avaliação clínica de hipertensão atrial esquerda.<sup>43</sup>
- 7) **Fatores de risco:** Não foram formalmente incluídos na definição da CCAE.

### Definição do Consenso de Delphi

Como não houve acordo entre as definições desenvolvidas até então, Ferguson et al.,<sup>44,45</sup> em 2005, desenvolveram outra definição clínica de SDRA, utilizando a técnica Delphi. Nessa definição, foram incorporadas variáveis adicionais, como nível da PEEP ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$  com PEEP  $\geq 10$  cmH<sub>2</sub>O) e uma definição precisa do início agudo (dentro de 72 horas), uma avaliação subjetiva do envolvimento cardíaco (sem evidência clínica de insuficiência cardíaca congestiva) e outra objetiva (PCP  $\leq 18$  mmHg ou fração de ejeção  $\geq 40\%$ ), avaliação da complacência pulmonar (complacência estática  $< 50$  cmH<sub>2</sub>O com volume corrente de 8 mL/Kg) e quantificação do critério radiológico para doença em dois ou mais quadrantes.

Apesar de, aparentemente, solucionar os problemas apresentados pelas definições anteriores, os mesmo investigadores relataram que, embora a Definição de Delphi seja mais específica que o critério da CCAE, ela é menos sensível

quando achados de autópsia de dano alveolar difuso foram escolhidos como padrão ouro para o diagnóstico de SDRA.<sup>46</sup>

### Acurácia das definições existentes

Esteban et al.,<sup>47</sup> em 2004, realizaram estudo retrospectivo com o objetivo de comparar achados de autópsia e características clínicas de adultos com diagnóstico clínico de SDRA, e observaram que a acurácia da CCAE foi apenas moderada (sensibilidade de 75% e especificidade de 84%), apresentando comportamento melhor para pacientes com fatores de risco extrapulmonares. A concordância entre a CCAE e o Escore de Murray também foi estudada, sendo demonstrado que a mesma é moderada.<sup>48</sup>

Além disso, três estudos mostraram graus variados de concordância entre CCAE e o escore de LPA.<sup>46,48,49</sup>

### A definição de Berlim

Em trabalho iniciado em 2010, vários membros da Sociedade Europeia de Medicina Intensiva selecionaram outros profissionais da Europa e dos Estados Unidos da América do Norte com o objetivo de rever a Definição de SDRA.<sup>50</sup> O painel de discussão enfatizou a aplicabilidade, a confiabilidade, a validade (como os médicos reconhecem a doença) e a capacidade preditiva (habilidade de prever a resposta ao tratamento, o prognóstico ou ambos) de uma nova definição. Determinou-se, também, que qualquer revisão da definição devesse ser compatível com a definição da CCAE para facilitar a interpretação de estudos prévios. Uma predefinição foi estabelecida<sup>51</sup> e empiricamente avaliada, utilizando meta-análise de dados de 4.188 pacientes com SDRA de quatro diferentes centros e dados fisiológicos de 269 pacientes com SDRA de três centros únicos. A predefinição propôs três categorias de SDRA mutuamente exclusivas, baseando-se no grau de hipoxemia: SDRA leve ( $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ ), SDRA moderada ( $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ ) e SDRA grave ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ ); e quatro variáveis auxiliares para a categoria de SDRA grave: gravidade radiológica, Csr ( $\leq 40 \text{ mL/cmH}_2\text{O}$ ), PEEP ( $\geq 10 \text{ cm H}_2\text{O}$ ) e volume expirado por minuto corrigido ( $\geq 10 \text{ L/min}$ ). No teste inicial da proposta, as quatro variáveis auxiliares não contribuíram para a validação da capacidade preditiva da SDRA grave quanto à mortalidade, e foram, então, removidas dos critérios finais da definição. Dessa forma, a definição final passou novamente por discussão e refinamento até ser publicada.

A literatura foi revisada para identificar estudos que preenchessem os seguintes critérios: 1) grandes estudos prospectivos que envolveram vários centros, incluindo pacientes consecutivos ou estudos randomizados ou, ainda, estudos prospectivos de um único centro com dados radiológicos ou fisiológicos de pacientes adultos com LPA/SDRA segundo os critérios da CCAE; 2) estudos para coletar dados necessários para aplicar tanto o rascunho da Definição de Berlim quanto a Definição da CCAE; e 3) os autores desses trabalhos foram convidados a participar e partilhar dados.

Foram utilizadas as seguintes variáveis de análise: mortalidade hospitalar ou mortalidade com 90 dias; dias livre de VPM ao 28º dia depois do diagnóstico de LPA; duração da VPM em sobreviventes, utilizada como marcador indireto da gra-

vidade da lesão pulmonar; progressão da gravidade da SDRA em sete dias avaliada a partir de dados longitudinais dos pacientes; radiologicamente, foram diferenciados pacientes com envolvimento mais extenso (3-4 quadrantes) daqueles com lesão mínima (dois quadrantes); complacência estática do sistema respiratório calculada como sendo o volume corrente (em mL) dividido pela pressão de platô ( $\text{cmH}_2\text{O}$ ) subtraído da PEEP ( $\text{cmH}_2\text{O}$ ); volume expirado por minuto corrigido calculado a partir produto da ventilação minuto pela  $\text{PaCO}_2$  dividido por  $40 \text{ mmHg}$ <sup>52</sup>; peso total do pulmão, calculado por imagens tomográficas<sup>53</sup>; *shunt* intrapulmonar calculado com relatado previamente a partir de um local.<sup>54</sup>

### Propostas da Definição de Berlim

A tabela 3 apresenta as principais limitações da CCAE e a adoção da medida correspondente adotada pelo Consenso de Berlim para superar as dificuldades. A Definição de Berlim está apresentada na tabela 4.

### Resultados da primeira avaliação prática da Definição de Berlim

Os critérios de SDRA leve foram preenchidos por 22% dos pacientes (IC 95%, 21%-24%), resultados esses comparáveis com o diagnóstico de LPA (não SDRA) da definição da CCAE. Destes, 50% (IC 95%, 48%-51%) preencheram os critérios de SDRA moderada e 28% (IC 95%, 27%-30%) SDRA grave. Os estágios leve, moderado e grave de SDRA associaram-se significativamente com aumento de mortalidade (27%; IC 95%, 24%-30%; 32%; IC 95%, 29%-34%; e 45%; IC 95% 42%-48%, respectivamente;  $p < 0,001$ ). Comparada à definição da CCAE, a Definição de Berlim apresentou melhor validade preditiva para mortalidade, com área sob a curva de características de operação do receptor (AUROC) de 0,577 (IC 95%, 0,561-0,593) contra 0,536 (IC 95%, 0,520-0,553;  $p < 0,001$ ). Também, a mediana de dias livres da VPM diminuiu significativamente, comparando-se as classes de SDRA leve, moderada e grave.<sup>50</sup>

### Limitações da Definição de Berlim

Evidentemente, todos os estudos para estabelecer critérios diagnósticos e definição de uma dada doença não estão livres de dificuldades inerentes à área biológica. Assim, também a definição ora apresentada tem limitações explicitadas pelos próprios autores,<sup>50</sup> quais sejam:

- 1) A capacidade da Definição de Berlim foi estatisticamente superior quando comparada com a definição da CCAE; entretanto, a diferença foi pequena e não teria significado clínico se a primeira fosse desenhada apenas como instrumento clínico de predição, fato esse que não ocorreu.
- 2) Os resultados não podem ser generalizados. No entanto, os autores utilizaram dados de uma ampla população de pacientes, incluindo ensaios clínicos, centros acadêmicos e pacientes da comunidade. Não foram incluídas crianças.
- 3) Perda de dados: em alguns pacientes não foram obtidos dados a respeito da Csr e da PEEP. Entretanto, esse fato não parece ser importante, dada a robustez dos dados apresentados para sensibilidade das análises que excluíram grupos individuais.
- 4) Dificuldades na análise das variáveis auxiliares: as variáveis auxiliares não identificaram subgrupos de

**Tabela 3** Limitações da definição de síndrome do desconforto respiratório agudo da Conferência de Consenso Americana-Europeia e as propostas da Definição de Berlim para superar essas limitações

	Limitações da Definição da CCAE	Propostas da Definição de Berlim
Tempo	O tempo de doença não foi definido	O tempo a que “agudo” corresponde foi especificado
Categoria da lesão pulmonar aguda	Interpretado erroneamente quando a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ está entre 201 e 300 mmHg, ocasionando a confusão	<ul style="list-style-type: none"> <li>Foram incluídos três subgrupos de SDRA, de acordo com a gravidade, mutuamente exclusivos</li> <li>O termo lesão pulmonar aguda foi removido</li> </ul>
Oxigenação	Inconsistência da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ devido aos efeitos da PEEP e/ou $\text{FiO}_2$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nível mínimo de PEEP foi adicionado para cada subgrupo</li> <li>Efeitos da <math>\text{FiO}_2</math> são menos importantes no subgrupo mais grave</li> </ul>
Radiografia de tórax	Confiabilidade ruim da interpretação da radiografia de tórax	<ul style="list-style-type: none"> <li>O critério radiográfico foi clarificado</li> <li>Exemplos de radiografias foram criadas<sup>a</sup></li> </ul>
PCP	<ul style="list-style-type: none"> <li>PCP elevada e SDRA podem coexistir</li> <li>Existe uma baixa confiabilidade na medida da PCP e na avaliação clínica de hipertensão atrial esquerda</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Necessidade de medida da PCP foi removida</li> <li>Edema hidrostático não é a causa primária da insuficiência respiratória</li> <li>Elementos clínicos<sup>a</sup> foram criados para ajudar a excluir edema hidrostático</li> </ul>
Fatores de risco	Não formalmente incluídos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incluídos</li> <li>Quando não houver, é preciso, objetivamente, excluir edema hidrostático</li> </ul>

CCAIE, Conferência de Consenso Americana-Europeia;  $\text{FiO}_2$ , fração inspirada de oxigênio;  $\text{PaO}_2$ , pressão arterial parcial de oxigênio; PCP, pressão capilar pulmonar; PEEP, pressão positiva no final da expiração; SDRA, síndrome do desconforto respiratório agudo.

<sup>a</sup> Disponível mediante solicitação.

**Tabela 4** Definição de Berlim para síndrome do desconforto respiratório agudo

Síndrome do desconforto respiratório agudo	
<i>Tempo</i>	Dentro de uma semana de um evento clínico conhecido, ou novo evento, ou piora dos sintomas respiratórios
<i>Radiografia de tórax<sup>a</sup></i>	Opacidades bilaterais - não completamente explicadas por derrames pleurais, colapso lobar ou pulmonar ou nódulos
<i>Origem do edema</i>	Insuficiência respiratória não totalmente explicada por falência cardíaca ou sobrecarga de volume Necessidade de avaliação objetiva (ecocardiograma) para excluir edema hidrostático, se não houver fator de risco
<i>Oxigenação<sup>b</sup></i>	
Leve	$200 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ com PEEP ou CPAP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}^c$
Moderada	$100 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ com PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
Grave	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ com PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$

CPAP, pressão positiva contínua em vias aéreas;  $\text{FiO}_2$ , fração inspirada de oxigênio;  $\text{PaO}_2$ , pressão arterial parcial de oxigênio; PEEP, pressão expiratória final positiva.

<sup>a</sup> Radiografia ou tomografia de tórax.

<sup>b</sup> Se altitude for maior do que 1.000 metros, um fator de correção deve ser utilizado como segue: [ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \times (\text{pressão barométrica}/760)$ ].

<sup>c</sup> Pode ser liberado de forma não invasiva nos casos de síndrome do desconforto respiratório agudo leve.

maior risco, pois o número de quadrantes na radiografia de tórax não pode ser avaliado de forma confiável, e a PEEP não foi utilizada de forma a ser fator preditor, da mesma forma que a Csr e o volume expirado por minuto corrigido não foram medidos de forma precisa. No teste da Definição de Berlim, ambos PEEP e Csr foram avaliados da forma como são utilizados na prática, e não como elementos pré-especificados.

5) O estudo não teve objetivo de desenvolver um modelo prognóstico de SDRA. Também, o entrecruzamento das categorias de SDRA, considerando as definições da CCAE

e de Berlim, dificultou a comparação. É possível que o prognóstico e também a proporção relativa de pacientes dentro de cada categoria de SDRA modifique se a epidemiologia da síndrome evoluir por mudanças na prática clínica ou fatores de risco.

### Importância prática da nova definição

A importância da divulgação de uma nova definição de SDRA para os pediatras intensivistas/emergencistas/neonatólogos justifica-se por si. Ou seja, partir de experiências de

aplicação das outras definições e, conseqüentemente, do seu aprimoramento, a nova definição explicita outra forma de diagnosticar, estratificar a gravidade, aplicar as estratégias terapêuticas e de prognosticar com maior acuidade uma doença tão grave quanto a SDRA. Como o Consenso de Berlim foi inicialmente apresentado em congresso médico que não incluiu, necessariamente, a participação de pediatras, é clara a necessidade de ampla divulgação dessa nova definição para os intensivistas da área pediátrica.

A definição do Consenso de Berlim apresenta importantes diferenças quando comparada às definições publicadas até o momento, característica esta que traz consigo aspectos práticos imediatos, destacando-se:

- 1) A condição antes denominada “lesão pulmonar aguda”, considerada de menor gravidade e sem importância clínica, foi excluída e reclassificada como SDRA leve. O trabalho que aplicou o consenso de Berlim<sup>50</sup> mostrou um dado alarmante: quase um quarto dos pacientes, considerando a definição anterior, foi diagnosticado como LPA, e não como SDRA leve (relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> entre 200 e 300 mmHg). Ressalta-se que a mortalidade no grupo de pacientes com SDRA leve foi 27%. Certamente, os pacientes nesse estágio de gravidade da doença devem ser tratados prontamente, seguindo protocolos estabelecidos de ventilação mecânica não invasiva, ventilação mecânica invasiva protetora com aplicação de PEEP e devem merecer atenção das equipes de saúde para o acompanhamento e intervenção clínica terapêutica mais rigorosa. Destaca-se, também, que os pacientes com relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> entre 200 e 300 mmHg não tinham diagnóstico estabelecido, SDRA ou LPA;
- 2) Utilização mais adequada das intervenções terapêuticas disponíveis. Assim, a ventilação mecânica não invasiva por pressão positiva está indicada nos casos de SDRA leve, assim como a aplicação de PEEP baixa a moderada (6 a 9 cmH<sub>2</sub>O) e ventilação mecânica com volume corrente baixo (5-7 mL/Kg). Nos casos de SDRA moderada, além dos princípios de ventilação mecânica protetora, já pode ser preciso utilizar PEEP elevada (≥ 10 cm H<sub>2</sub>O). Na SDRA grave, outras terapias, algumas coadjuvantes, podem ser introduzidas (ventilação oscilatória de alta frequência, óxido nítrico inalatório, posição prona, bloqueadores neuromusculares e membrana de oxigenação extracorpórea);
- 3) Melhor avaliação prognóstica da criança, possibilitando informar os familiares e responsáveis uma condição mais próxima da realidade, no que se refere à perspectiva da evolução clínica;
- 4) Outro aspecto importante para a prática de pesquisadores é que estudos futuros devem, necessariamente, agrupar os pacientes segundo a nova classificação da síndrome para, com isso, obter dados comparáveis entre si. Os pediatras que atuam na área de pesquisa clínica ou pesquisa básica precisam validar os novos dados em crianças com a máxima brevidade.

## Considerações finais

A SDRA é uma doença grave que se consiste em um contínuo desafio diagnóstico e terapêutico. A evolução das definições uti-

lizadas para descrever a doença mostra claramente que estudos são necessários para validar a definição atual, principalmente em pediatria, onde os dados são muito mais escassos.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Agradecimentos

A todos os pediatras intensivistas do Brasil que têm se dedicado arduamente aos cuidados e ao estudo das crianças gravemente enfermas, principalmente as acometidas por quadros de insuficiência respiratória aguda.

## Referências

1. Hammer J: Acute lung injury. Pathophysiology, assessment and current therapy. *Paediatr Respir Rev.* 2001;2:124-30.
2. Walker TA, Khurana S, Tilden SJ. Viral respiratory infections. *Pediatr Clin North Am.* 1994;41:1365-81.
3. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet.* 1967;290:319-23.
4. Knaus WA, Sun X, Hakim RB, Wagner DP. Evaluation of definitions for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:311-7.
5. Cheifetz IM. Pediatric acute respiratory distress syndrome. *Respir Care.* 2011;56:1589-99.
6. Dorland's illustrated medical dictionary. 29<sup>a</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000. p. 465.
7. Munro CL, Savel RH. What you call it DOES matter: New definitions of ARDS and VAP. *Am J Crit Care.* 2012;21:305-7.
8. Raghavendran K, Napolitano LM. Definitions of ALI/ARDS. *Crit Care Clin.* 2011;27:429-37.
9. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342:1301-8.
10. Rotta AT, Kunrath CL, Wiryawan B. O manejo da síndrome do desconforto respiratório agudo. *J Pediatr (Rio J).* 2003;79:5149-60.
11. Phua J, Stewart TE, Fergusson ND. Acute respiratory distress syndrome 40 years later: Time to revisit its definition. *Crit Care Med.* 2008;36:2912-21.
12. Vilar J, Slutsky AS. The incidence of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140:814-6.
13. Bone RC, Francis PB, Pierce AK. Intravascular coagulation associated with the adult respiratory distress syndrome. *Am J Med.* 1976;61:585-9.
14. Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, Hudson LD, Carrico CJ. Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Surg.* 1982;144:124-30.
15. Fowler AA, Hamman RF, Good JT, Benson KN, Baird M, Eberle DJ, et al. Adult respiratory distress syndrome: Risk with common predispositions. *Ann Intern Med.* 1983;98:593-7.
16. Murray JE, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138:720-3.
17. Donahoe M. Acute respiratory distress syndrome: A clinical review. *Pulm Circ.* 2012;24:192-211.
18. Villar J, Blanco J and Kacmarek RM. Acute respiratory distress syndrome definition: do we need a change? *Curr Opin Crit Care.* 2011;17:13-7.

19. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. *Am Rev Respir Dis.* 1994;149:818-24.
20. Villar J, Pérez-Méndez L, Kacmarek RM. Current definitions of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome do not reflect their true severity and outcome. *Intensive Care Med.* 1999;25:930-5.
21. Villar J, Pérez-Méndez L, López J, Belda J, Blanco J, Saralegui I, et al. An early PEEP/FiO2 trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:795-804.
22. Wheeler AP, Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: A clinical review. *Lancet.* 2007;369:1553-64.
23. Suntharalingam G, Regan K, Keogh BF, Morgan CJ, Evans TW. Influence of direct and indirect etiology on acute outcome and 6-month functional recovery in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2001;29:562-6.
24. Desai SR, Wells AU, Suntharalingam G, Rubens MB, Evans TW, Hansell DM. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary injury: A comparative CT study. *Radiology.* 2001;218:689-3.
25. Ware LB, Eisner MD, Thompson BT, Parsons PE, Matthay MA. Significance of von Willebrand factor in septic and nonseptic patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:766-72.
26. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanke PN, Hyzy R, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2006;354:1671-84.
27. Croce MA, Fabian TC, Davis KA, Gavin TJ. Early and late acute respiratory distress syndrome: Two distinct clinical entities. *J Trauma.* 1999;46:361-8.
28. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, Anzueto A, Alía I, Brower RG, et al. Airway pressures, tidal volumes, and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2005;33:21-30.
29. Ferguson ND, Kacmarek RM, Chiche JD, Singh JM, Hallett DC, Mehta S, et al. Screening of ARDS patients using standardized ventilator settings: influence on enrollment in a clinical trial. *Intensive Care Med.* 2004;30:1111-6.
30. Gowda MS, Klocke RA. Variability of indices of hypoxemia in adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 1997;25:41-5.
31. Britos M, Smoot E, Liu KD, Thompson BT, Checkley W, Brower RG, et al. The value of positive end-expiratory pressure and FiO2 criteria in the definition of the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2011;39:2025-30.
32. Takala J. Hypoxemia due to increased venous admixture: Influence of cardiac output on oxygenation. *Intensive Care Med.* 2007;33:908-11.
33. Cujec B, Polasek P, Mayers I, Johnson D. Positive end-expiratory pressure increases the right-to-left shunt in mechanically ventilated patients with patent foramen ovale. *Ann Intern Med.* 1993;119:887-94.
34. Lemaire F, Teisseire B, Harf A. Assessment of acute respiratory failure: Shunt versus alveolar arterial oxygen difference. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1982;1:59-64.
35. Trachsel D, McCrindle BW, Nakagawa S, Bohn D. Oxygenation index predicts outcome in children with acute hypoxemic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:206-11.
36. Fioretto JR, Ferrari GF, Ricchetti SM, Moreira FL, Bonatto RC, Carpi MF. Síndrome do desconforto respiratório agudo em crianças: incidência, mortalidade e trocas gasosas. *RBTI.* 2001;13:58-62.
37. Ware LB. Prognostic determinants of acute respiratory distress syndrome in adults: impact on clinical trial design. *Crit Care Med.* 2005;33:S217-22.
38. Rubenfeld GD, Caldwell E, Granton JT, Hudson LD, Matthay MA. Interobserver variability in applying a radiographic definition for ARDS. *Chest.* 1999;116:1347-53.
39. Meade MO, Cook RJ, Guyatt GH, Groll R, Kachura JR, Bedard M, et al. Interobserver variation in interpreting chest radiographs for the diagnosis of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:85-90.
40. Ferguson ND, Meade MO, Hallett DC, Stewart TE. High values of the pulmonary artery wedge pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2002;28:1073-7.
41. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Schoenfeld D, Wiedemann HP, et al. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006;354:2213-24.
42. Pinsky MR. Clinical significance of pulmonary artery occlusion pressure. *Intensive Care Med.* 2003; 29:175-8.
43. Komadina KH, Schenk DA, LaVeau P, Duncan CA, Chambers SL. Interobserver variability in the interpretation of pulmonary artery catheter pressure tracings. *Chest.* 1991;100:1647-54.
44. Ferguson ND, Davis AM, Slutsky AS, Stewart TE. Development of a clinical definition for acute respiratory distress syndrome using the Delphi technique. *J Crit Care.* 2005;20:147-54.
45. Fink A, Kosecoff J, Chassin M, Brook RH. Consensus methods: Characteristics and guidelines for use. *Am J Public Health.* 1984;74:979-83.
46. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Aramburu JA, Nájera L, et al. Acute respiratory distress syndrome: underrecognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions. *Crit Care Med.* 2005;33:2228-34.
47. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA.* 2002;287:345-55.
48. Meade MO, Guyatt GH, Cook RJ, Groll R, Kachura JR, Wigg M, et al. Agreement between alternative classifications of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:490-3.
49. Moss M, Goodman PL, Heinig M, Barkin S, Ackerson L, Parsons PE. Establishing the relative accuracy of three new definitions of the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 1995;23:1629-37.
50. Authors/Writing Committee and the Members of the ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome. The Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307:2526-33.
51. ESICM Congress Highlights. Disponível em: <http://www.esicm.org/07-congresses/0A-annual-congress/webTV.asp> [acessado em Dez 2012].
52. Wexler HR, Lok P. A simple formula for adjusting arterial carbon dioxide tension. *Can Anaesth Soc J.* 1981;28:370-2.
53. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1701-11.
54. Nuckton TJ, Alonso JA, Kallet RH, Daniel BM, Pittet JF, Eisner MD, et al. Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2002;346:1281-6.