

XI. Sepses: Ventilação Mecânica

Autoria: Associação de Medicina Intensiva Brasileira
Sociedade Brasileira de Infectologia

Elaboração final: 30 de julho de 2009

Participantes: Machado FR, Assunção M, Silva E, Salomão R, Bernardo WM, Instituto Latino Americano de Sepses

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

Apesar da estratégia de busca ter sido individualizada para cada pergunta ou grupo de perguntas, descrevemos globalmente o método de coleta de evidência: Foi utilizada a base de dados Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) com os seguintes descritores: Acidosis, Respiratory, Acute respiratory distress syndrome, Adrenal Cortex Hormones, Adult respiratory distress syndrome, ARDS, Human, corticotherapy, corticoids, Glucocorticoids, Human ARDS, Hypercapnia, hypoxemic respiratory failure, Mechanical Ventilator Weaning, noninvasive mechanical ventilation, Non-Invasive Positive-Pressure Ventilations, Position, Prone, Positions, Prone, Positive-Pressure Non-Invasive Ventilations, Positive-Pressure Respiration, Positive-Pressure Ventilations, Non-Invasive, Prone Positions, prone positioning, protective-ventilation strategy, protocol, Respiration, Artificial, Respiratory distress syndrome, acute, Respiratory distress syndrome, adult, Respiratory syndrome, severe acute, Respirator Weaning, sepsis, severe sepsis, septic shock, Severe acute respiratory syndrome, Sodium Bicarbonate, therapeutic use, spontaneous breathing trial, Tidal Volume, tracheal gas insufflation, Ventilation, Non-Invasive Positive-Pressure, Ventilator Weaning, Ventilator Weaning, Mechanical, Weaning, Mechanical Ventilator, Weaning, Respirator, Weaning, Ventilator. Foram utilizados como limites: (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR (“clinical trial” [tw]) OR ((singl* [tw] OR doubl* [tw] OR trebl* [tw] OR tripl* [tw]) AND (mask* [tw] OR blind* [tw])) OR (placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control* [tw] OR prospectiv* [tw] OR volunteer* [tw]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])). A busca gerou cerca de 608 artigos, de onde foram selecionados 89 trabalhos tratando preferencialmente da população séptica.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A.** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B.** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C.** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D.** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS

Definir as melhores estratégias para ventilação mecânica;
Estabelecer a importância do uso de protocolos para desmame da ventilação mecânica.

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

Grande parte dos pacientes sépticos evolui com disfunção respiratória necessitando algum grau de suporte ventilatório, quer seja sob a forma de ventilação mecânica não-invasiva (VNI) ou invasiva. A resposta inflamatória, alterando a permeabilidade capilar provoca extravasamento de líquido para o interstício pulmonar, além de redução de surfactante com consequente colapso alveolar. Esse quadro resulta em alteração da relação entre a pressão parcial de oxigênio e a fração inspirada de oxigênio (relação pO_2/FiO_2) gerando hipoxemia. Assim, pacientes sépticos evoluem frequentemente com lesão pulmonar aguda (LPA) ou síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA), sendo a sepse a causa mais comum dessas afecções. Justifica-se, portanto, delinear as principais questões relacionadas à disfunção respiratória.

Cabe salientar aqui a existência de outra entidade nosológica, conhecida por lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica e que tem sido objeto de atenção nos estudos sobre abordagem à LPA e SDRA. Acredita-se que os mecanismos responsáveis pelo desencadeamento deste tipo de lesão sejam a hiperdistensão alveolar, o barotrauma ou o movimento repetido de abertura e fechamento das unidades alveolares durante o ciclo respiratório. Seguindo esta linha de raciocínio, foi proposta, na década passada, a chamada estratégia protetora de ventilação pulmonar, que prioriza a utilização de baixos volumes correntes e baixas pressões inspiratórias, associadas à pressão expiratória final positiva e a menor fração inspirada de oxigênio que possibilite oxigenação adequada.

1. O USO DE VENTILAÇÃO MECÂNICA NÃO-INVASIVA (VNI) NO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA AGUDA EM PACIENTES COM SEPSE GRAVE TEM IMPLICAÇÃO EM MORBIMORTALIDADE?

Apesar do seu uso estar hoje bastante difundido, as evidências sugerem que a ventilação mecânica não-invasiva (VNI) é eficaz apenas em seletos grupos de pacientes, a saber, evitar intubação ou facilitar a desintubação em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), edema agudo de pulmão cardiogênico (EAP) e em pacientes imunossuprimidos. Nas duas primeiras situações, usualmente, rápida recuperação é obtida, enquanto nos imunossuprimidos existe potencial benefício em termos de redução do risco de infecção associado à intubação.

Não há estudos sobre o uso de VNI especificamente na população séptica. Alguns estudos incluem pacientes infectados ou sépticos, entretanto, sem análise como grupo em separado. Assim, os dados abaixo apresentados derivam de estudos em pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica (IRH). Essa população é heterogênea e inclui pacientes com pneumonia, lesão pulmonar aguda (LPA) e síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA), situações muitas vezes relacionadas à sepse. Nessa população o uso de VNI é ainda bastante controverso, principalmente por não se esperar uma rápida recuperação, contrastando, portanto, com a ação rápida vista no EAP. Um estudo mostrou claramente a diferença existente entre pacientes com edema agudo de pulmão e aqueles com pneumonia, com claro benefício no primeiro grupo e ausência de resposta no segundo¹(B).

O objetivo da VNI na IRH seria evitar a intubação desses pacientes, propiciando assim a redução do risco de pneumonia, utilização de sedativos e tempo de internação. Entretanto, na LPA/SDRA secundária a sepse, protelar uma intubação pode ser deletério, inclusive com aumento de mortalidade²(B). Nesses pacientes, a oferta tecidual de oxigênio está comprometida e o desvio de sangue para a musculatura respiratória pode ter consequências em termos de desvio desse oxigênio e piora da disfunção orgânica. Além disso, o paciente pode vir a ser intubado numa situação de emergência, também potencialmente deletéria.

Os estudos em pacientes com insuficiência respiratória aguda hipoxêmica mostram resultados conflitantes. No subgrupo de pacientes imunocomprometidos com IRH a VNI parece estar associa-

da a melhor prognóstico^{3,4}(A)⁵⁻⁷(B), possivelmente associado à diminuição do risco de pneumonia associada à ventilação mecânica, já citada anteriormente. Já em pacientes sem imunossupressão a questão é mais controversa. Alguns estudos apontam para benefícios apenas em pacientes com IHA superposta ao quadro de DPOC^{8,9}(A). Outros demonstram que, além de não haver benefícios em termos da redução da taxa de intubação, sua utilização foi associada a aumento de eventos adversos, inclusive parada cardiorespiratória^{10,11}(A)¹²⁻¹⁴(B). Entretanto, outros estudos demonstraram sucesso dessa estratégia, com redução da taxa de intubação^{3,15-18}(A)¹⁹(B).

Alguns estudos avaliaram possíveis fatores preditivos de falha da VNI e mostraram que pacientes com SDRA instalada²⁰(B), pneumonia grave²⁰(B), idade acima de 40 anos²⁰(B), acidose metabólica²¹(B), choque²¹(B), ou persistência de relação PO_2/FiO_2 baixas após 1 hora de tratamento²⁰⁻²²(B) tem maior probabilidade de insucesso. Um dos primeiros estudos publicados, embora de caráter observacional, já sugeria como condição para o uso de VNI na IRH a estabilidade hemodinâmica e a capacidade de reversão da insuficiência respiratória em 48 a 72 horas²³(B).

A questão parece estar na capacidade de prever quais são as variáveis que caracterizam um respondedor, pois da mesma forma que o sucesso leva a redução de tempo de internação e mortalidade, a falha está associada a aumento dessa mortalidade²(B). Esse raciocínio implica em testar a VNI nesses pacientes, mas estar sempre atento aos sinais de insucesso e, nesses casos, não protelar a intubação. Assim, com base nas atuais evidências, sugere-se restringir o uso de VNI em pacientes com sepse grave apenas àqueles grupos onde claramente se tem evidências de seu benefício, a saber, pacientes imunossuprimidos e com DPOC. Nos demais pacientes, ela pode ser tentada em subgrupos seletos, de menor gravidade, ou seja, aqueles sem os critérios citados acima. Em todos os pacientes, sua utilização deve ser reavaliada em 1 a 2 horas e, na ausência de sinais de estabilização respiratória, deve-se optar pela intubação orotraqueal.

Recomendação:

Em pacientes sépticos, o uso da VNI deve ser restrito àqueles com menor gravidade, com reavaliação em 1 a 2 horas e intubação precoce, principalmente naqueles com sinais de redução da oferta tecidual de oxigênio.

2. A UTILIZAÇÃO DE POSIÇÃO PRONA É BENÉFICA NESSES PACIENTES EM TERMOS DE MELHORA DA OXIGENAÇÃO ARTERIAL OU DA REDUÇÃO DE LESÃO PULMONAR INDUZIDA PELA VM?

A posição prona vem sendo utilizada há décadas em diversas unidades de terapia intensiva. Por um lado, parece ser uma estratégia adequada de recrutamento de unidades alveolares, melhorando a relação pO_2/FiO_2 sem os malefícios potenciais da hiperdistensão alveolar que ocorre durante o recrutamento com pressão expiratória final positiva (PEEP)²⁴(C). Por outro lado, não está claro seu benefício em termos de redução da incidência de pneumonia, do tempo de ventilação mecânica, internação na UTI e mortalidade. A melhora da oxigenação tecidual não parece ser fator determinante de mortalidade nesses pacientes, pois a principal causa de óbito é a disfunção múltipla de órgãos. Assim, seria mais provável hipotetizar que a posição prona pudesse reduzir a lesão pulmonar induzida pela ventilação (VILI) e assim, modificar efetivamente a mortalidade dessa população.

Os pacientes sépticos constituem um subgrupo dos pacientes com SDRA/LDA particularmente propensos a sofrerem alterações hemodinâmicas com a utilização de níveis elevados de PEEP, secundárias a diminuição do retorno venoso e comprometimento da contratilidade cardíaca. A posição prona tenderia a ser uma forma mais fisiológica de otimizar a oxigenação, pois não cursa com instabilidade hemodinâmica²⁵(A). Entretanto, não há estudos específicos em pacientes instáveis hemodinamicamente e nem no subgrupo de pacientes sépticos, ou seja, com grande potencial de redução da oferta tecidual de oxigênio.

A maioria dos estudos analisa uma população heterogênea de pacientes com SDRA/LPA de múltiplas causas, com ou sem estabilidade hemodinâmica. Além disso, a análise desses estudos fica muito prejudicada, pois o tempo de evolução da SDRA no momento da inclusão no estudo é muito variável, bem como o tempo de permanência em prona (6 a 20 horas). Existe também dificuldade no sentido de incluir pacientes e muitos estudos foram finalizados antes do término da inclusão planejada. Nessa análise, não foram considerados relatos de caso ou série de casos, estudos randomizados avaliando populações específicas de SDRA²⁶⁻²⁹(A) ou aqueles em que o grupo controle era submetido a outras estratégias de melhora da oxigenação^{30,31}(A).

Os artigos selecionados apontam no sentido do benefício da posição prona nessa população global no tocante a melhora da oxigenação³²⁻³⁵(A). Os resultados em relação à redução da incidência de pneumonia são conflitantes; tendo essa redução sido demonstrada por alguns autores de forma significativa ou sem nenhuma diferença em relação ao grupo controle³²⁻³⁵(A). Outros endpoints como tempo de internação na UTI ou tempo de ventilação mecânica também não foram significativamente diferentes^{33,34}(A). Já no tocante a mortalidade, apenas um estudo demonstrou redução num subgrupo de pacientes mais graves, com índice SAPS maior que 50³²(A). Nos demais, não houve nenhuma sinalização no sentido de redução³²⁻³⁵(A) mesmo considerando os estudos em populações específicas²⁶⁻³¹(A).

Alguns desses estudos foram incluídos em quatro meta-análises recentemente publicadas sobre esse tema e em nenhuma delas foi possível demonstrar redução de mortalidade³⁶⁻³⁹(A). Numa análise de subgrupos, considerando apenas dois dos estudos incluídos^{32,34}(A) houve redução significativa naqueles pacientes com déficit mais graves de oxigenação³⁵(A). Todas apontaram como significativa a melhora na oxigenação. Houve redução significativa da incidência de pneumonia³⁹(A) ou tendência a essa redução³⁸(A). Já em relação ao tempo de internação na UTI e tempo de ventilação mecânica nenhuma apontou resultados significativos.

A posição prona não é isenta de complicações. Podem ocorrer deslocamentos de cateteres e sondas, inclusive desintubação acidental com parada cardiorrespiratória, além de edema, hemorragia conjuntival e úlceras de pressão. Os estudos não apontaram para diferenças significativas em termos de eventos adversos, com exceção do aumento da incidência de úlcera de pressão^{32,33,37,39}(A), mas o número de pacientes pode não ter sido suficiente para esse tipo de avaliação.

Recomendação:

A posição prona deve ser considerada nos pacientes sépticos que evoluem com SDRA com o objetivo de otimizar a oxigenação e tentar usar parâmetros ventilatórios menos agressivos. Não há indícios que essa posição deva ser usada com o objetivo de reduzir complicações ou mortalidade nesses pacientes.

3. A UTILIZAÇÃO DE PROTOCOLOS PRÉ-ESTABELECIDOS DE RETIRADA DA VENTILAÇÃO MECÂNICA TEM IMPACTO NA MORBIDADE E MORTALIDADE DE PACIENTES SÉPTICOS? O TESTE DE VENTILAÇÃO ESPONTÂNEA DEVE SER REALIZADO EM TODOS OS PACIENTES SÉPTICOS COM CRITÉRIOS PARA DESCONTINUAÇÃO DE VM?

A ventilação mecânica está associada a aumento da incidência de pneumonia, do tempo de internação e da mortalidade em pacientes críticos. Por isso, é de grande importância sua retirada precoce visando reduzir os eventos adversos a ela associados. Especificamente na população séptica, isso pode ser um desafio, pois muitos pacientes evoluem com polineuropatia com consequente fraqueza muscular, dificultando a obtenção de autonomia respiratória quando comparados a uma população geral de terapia intensiva⁴⁰(B).

Embora não existam estudos específicos com a população de pacientes sépticos, diver-

soos ensaios demonstraram que a utilização de um protocolo pré-estabelecido para retirada da VM reduz o tempo de VM^{41(A)}^{42-45(B)}, tempo de internação na UTI^{43,45(B)} incidência de pneumonia^{44(B)} e custos^{42(B)}, sem diferença nas taxas de reintubação^{41(A)}^{43(B)}. Como braço comparativo, esses estudos utilizaram a prática diária da UTI, onde a indicação de desmame e desintubação ficam a critério do médico e isso, muitas vezes, leva a decisões baseadas em preferências individuais e não nas evidências atualmente disponíveis. Apenas um estudo não demonstrou superioridade do desmame dirigido por protocolos quando comparados com o grupo conduzido pelos médicos do serviço^{46(A)}. Entretanto, eles ressaltam que esse resultado foi obtido por se tratar de um grupo numericamente grande de médicos em uma UTI com alto grau de estruturação e sistematização. É possível que esses médicos, trabalhando como um time único, na verdade estejam colocando em prática uma rotina já estabelecida, ou seja, um protocolo. Faz parte dos protocolos instituídos a triagem diária de pacientes procurando preencher critérios pré-definidos para a realização da tentativa de respiração espontânea (TRE). Essa abordagem mostrou ser adequada em termos de redução do tempo de VM e dos custos associados^{47(A)}.

Com relação à primeira tentativa de retirada de VM, os estudos mostram que 70% dos pacientes submetidos a um TRE obtêm sucesso já na primeira tentativa tanto com tubo T quanto com redução abrupta da pressão de suporte^{48(A)}. O primeiro estudo a demonstrar as vantagens de tentativas abruptas de desmame em relação à redução do tempo de VM data de 1995^{49(A)}. Esses mesmos autores demonstraram que o tempo necessário de teste poderia ser reduzido de 2 horas para 30 minutos^{50(A)}, dados confirmados posteriormente por outros autores^{51(A)}. A associação do TRE com a interrupção diária da sedação (abordada na diretriz sobre sedação) mostrou ser superior ao TER feito de modo isolado, com redução do tempo de VM, tempo de internação na UTI e no hospital e da mortalidade com um número necessário para tratar de 7^{52(A)}.

Recomendação:

Os pacientes sépticos em VM devem ser submetidos diariamente a avaliação da possibilidade de retirada da mesma. Todas as unidades devem ter protocolos próprios, que incluam a triagem diária e o teste de respiração espontânea por 30 minutos em tubo T ou redução abrupta de pressão de suporte.

4. A UTILIZAÇÃO DE CORTICÓIDES EM PACIENTES COM SÍNDROME DE DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO (SDRA) TEM IMPLICAÇÃO NO PROGNÓSTICO?

O uso de corticóides no tratamento da SDRA vem sendo objeto de debate há longo tempo. Em estudos iniciais, a utilização de doses elevadas de metilprednisolona (120 mg/kg de peso) em um único dia resultou em aumento de mortalidade^{53,54(A)}. Estudos mais recentes, aparados em novos conhecimentos fisiopatológicos, passaram a utilizar doses menores e por tempo mais prolongado. A maior parte dos estudos em SDRA utilizou metilprednisolona, pelo seu maior efeito anti-inflamatório, objetivo básico do uso de corticóides na SDRA. O racional para sua utilização seria a redução da resposta inflamatória com conseqüente redução da fase fibroproliferativa. Um dos componentes dessa resposta inflamatória exacerbada é a resistência periférica dos receptores de glicocorticóides. Assim, a utilização de doses intermediárias por tempo prolongado poderia ser benéfica nessa população, pois a resposta inflamatória é de longa duração diferindo do fugaz efeito visto em termos hemodinâmicos no caso da utilização de corticóides no tratamento do choque séptico.

A maioria dos estudos analisou pacientes com SDRA de etiologias variadas. Apenas um estudo incluiu somente pacientes com choque séptico e SDRA, na verdade, em uma análise retros-

pectiva de estudo com baixas doses de corticóide para tratamento do choque⁵⁵(B). Nesse estudo o benefício em termos de redução de tempo de VM e de mortalidade pareceu se restringir ao grupo de pacientes respondedores ao teste de cortrosina. É possível que esse seja um marcador de pacientes com maior resistência dos receptores de glicocorticóides induzida por mediadores inflamatórios. Entretanto, a característica retrospectiva do estudo não permite conclusões seguras sobre a utilização de corticoterapia em pacientes com sepse e SDRA. Outro estudo, incluindo somente pacientes sépticos com pneumonia grave, mostrou melhora da relação pO_2/FiO_2 , da disfunção orgânica, tempo de internação na UTI e mortalidade. Embora não tenha mostrado aumento de eventos adversos, o número de pacientes analisados foi pequeno⁵⁶(B).

Por essa razão, outros estudos não focados na população séptica serão aqui abordados. Há certa dificuldade na comparação entre os estudos pela variabilidade entre eles no tocante ao tempo evolutivo da SDRA, precoce, ou seja, com menos de 72 horas de instalação⁵⁷(A) ou tardia, ou seja, entre o 7º e o 28º dia⁵⁸(A). Variação também ocorre no tocante as doses utilizadas como 1 mg/k/dia⁵⁷(A) ou 2 mg/k/dia⁵⁸(A), sem levar em consideração os estudos mais antigos com doses elevadas de 120 mg/kg^{53,54}(A). Alguns estudos contaram com pequeno número de pacientes⁵⁹(A)⁶⁰(B) ou foram retrospectivos^{61,62}(B). Embora tenham mostrado resultados positivos, eles podem ser questionados, pois os estudos não tinham casuística adequada.

Apesar dessa heterogeneidade, alguns benefícios foram mostrados como a redução do escore de injúria pulmonar⁵⁷(A) melhora da relação PaO_2/FiO_2 ⁵⁸(A) redução do tempo de VM⁵⁷⁻⁵⁸(A), redução do tempo de internação na UTI^{57,58}(A) e da mortalidade⁵⁷(A). Por outro lado, ausência de efeito em mortalidade também já foi relatada^{54,58}(A), inclusive no estudo com a maior casuística até o momento⁵⁸(A), bem como claro seu aumento em quem iniciou a terapia após o 14º dia de SDRA^{58,58}(A).

Três meta-análises já foram publicadas com resultados conflitantes⁶³⁻⁶⁵(A). Na primeira não se mostrou benefício independente da característica da SDRA, se precoce ou tardia⁶³(A). Na segunda, os autores julgam ainda não ser possível responder a questão, embora os resultados apontem para benefício em termos de redução de mortalidade e tempo de VM⁶⁴(A). É de se notar que os autores chegaram a essas conclusões sem incluir na análise o estudo de maior casuística e que não mostrou benefícios⁵⁸(A). Já a terceira meta-análise, mais recentemente publicada e incluindo o estudo acima referido, concluiu haver benefício em termos de redução de mortalidade⁶⁵(A). Esse resultado, antagônico as duas já mencionadas, baseou-se em muito no benefício mostrado em dois estudos, um deles usando hidrocortisona em pacientes com pneumonia⁵⁶(B) e outro com apenas 20 pacientes em pós-operatório de cirurgia torácica⁶⁰(B).

Uma das restrições feitas ao uso de corticóides são os diversos eventos adversos a eles relacionados. No contexto do tratamento da sepse, o mais temerário seria a imunossupressão, com risco de piora do quadro infeccioso. Os estudos com pacientes em SDRA não mostraram aumento da incidência de infecção^{57,58}(A), tendo inclusive havido redução de complicações infecciosas possivelmente relacionada a menor permanência do paciente em ventilação mecânica^{57,58}(A).

Outros eventos adversos seriam o sangramento do trato gastrointestinal, hipertensão e a hiperglicemia. Os estudos não mostraram diferença na incidência dessas complicações, mas o número de pacientes é sempre pequeno para esse tipo de análise. Entretanto, aumento na incidência de polineuropatia ou miopatias foi relatado⁵⁸(A).

Recomendação:

Metilprednisolona não deve ser utilizada de rotina em pacientes com pneumonia grave, lesão pulmonar aguda ou síndrome de desconforto respiratório agudo. Em casos selecionados, de maior gravidade, pode ser utilizado a partir da segunda semana de evolução da doença, na dose de 2 mg/Kg/dia divididos em quatro doses por 14 dias, depois 1 mg/kg/dia em duas doses por

sete dias com retirada progressiva. Não se deve usar essa medicação após 14 dias de evolução da doença, sob risco de aumento de mortalidade.

5. A UTILIZAÇÃO DE ESTRATÉGIA PROTETORA (VC=6 ML/KG E PRESSÃO DE PLATÔ <30 CMH2O) TEM IMPACTO NO PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM LESÃO PULMONAR AGUDA OU SÍNDROME DE DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO? PACIENTES COM MELHOR COMPLACÊNCIA PODEM USAR VOLUMES CORRENTES ACIMA DE 6 ML/KG DESDE QUE A PRESSÃO DE PLATÔ SITUE-SE ABAIXO DE 30 CMH2O?

A lesão pulmonar aguda e sua forma mais grave, a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) frequentemente acompanha os quadros de sepse grave. Se por um lado a instituição de ventilação artificial faz parte do tratamento de suporte, ela, por si só, pode ser lesiva aos pulmões e desencadear a injúria pulmonar induzida pela ventilação mecânica (VILI, ventilation induced lung injury). Esta lesão pode ocorrer quando as unidades alveolares são hiperdistendidas, seja pelo alto volume corrente aplicado ou pela alta pressão alveolar (platô), e pelo mecanismo da força de cisalhamento de abrir e fechar as unidades alveolares.

Para prevenção desta complicação, cinco ensaios clínicos estudaram a utilização de estratégia protetora de ventilação mecânica, pelo uso de baixos volumes correntes, limitação da pressão de platô e utilização de pressão expiratória final positiva (PEEP) para manter alvéolos abertos⁶⁶⁻⁷⁰(A). Três destes seis estudos não demonstraram diminuição da mortalidade ao utilizar baixos volumes correntes e limitar a pressão de platô em valores inferiores a 30 cmH2O⁶⁸⁻⁷⁰(A). Em todos, a mortalidade foi maior no grupo ventilado com baixos volumes, embora sem significância estatística. Isso pode ser consequência de eventos adversos associados aos baixos volumes, como por exemplo, a hipercapnia.

Já outros dois estudos mostraram benefício com o uso de baixos volumes correntes. Num deles, o estudo brasileiro, o número de pacientes analisados era pequeno, tratando-se de centro único⁶⁷(A). O outro estudo, o maior já publicado com o intuito de responder a essa questão, conhecido como ARDSnet, englobou 861 pacientes⁶⁶(A). Em ambos, o grupo controle foi ventilado com volume corrente médio bastante elevado (11,7 e 11,9 ml/k). Assim, parece haver evidência clara de que a ventilação com 6 ml/k de peso é benéfica em termos de redução de mortalidade quando comparado a ventilação com 10 as 12 ml/k. Entretanto, esses estudos não foram desenhados para responder se o uso de 6 ml/k peso seria benéfico em relação a 8 ou mesmo 10 ml/k. Vale ressaltar que o volume corrente deve ser calculado com base no peso predito pela altura, segundo as fórmulas abaixo.

Cálculo do peso predito pela estatura

Gênero masculino: $50 + 0,91(\text{altura em cm} - 152,4)$;

Gênero feminino: $45,5 + 0,91(\text{altura em cm} - 152,4)$.

Numa abordagem interessante em uma meta-análise, os autores analisaram essa questão⁷¹(A). Verificaram que, nos três estudos sem demonstração de benefício, a média da pressão de platô no grupo controle foi muito baixa (28 a 32 cmH2O) ao contrário da pressão de platô no grupo controle dos estudos que mostraram benefício (34 a 37 cmH2O). Essa pressão de platô foi consequência direta do alto volume corrente utilizado nos últimos. Eles argumentam que o benefício encontrado nesses últimos estudos pode ser secundário a ventilação inadequada do grupo controle e que, quando a pressão de platô está controlada em níveis baixos, não se pode perceber benefício em termos de redução de volume corrente. Inclusive, parece haver um maior risco de óbito nos estudos sem benefício, decorrente, eventualmente, dos malefícios da ventila-

ção com baixos volumes, como por exemplo, hipercapnia permissiva. Isso seria indicio de que o mecanismo responsável pela redução de mortalidade seria a limitação da pressão de platô e não necessariamente a limitação do volume corrente.

Em contrapartida, outro estudo, analisando os mesmos cinco artigos já mencionados, sugeriu que não é possível definir um nível de pressão de platô seguro⁷²(D). Esses autores mostraram, através de uma análise multivariada, que a sobrevida estava diretamente relacionada a menores níveis de pressão de platô de forma independente do volume corrente utilizado. Outros autores falharam em demonstrar relação entre baixas pressões inspiratórias e volume corrente com mortalidade⁷³(B).

Assim, percebe-se que a questão da limitação da pressão de platô mesmo em pacientes com melhor complacência ainda é controversa. Dessa forma, volume corrente maior que 6 ml/Kg de peso predito pela estatura pode ser utilizado quando houver necessidade. Isso pode ser guiado, por exemplo, pela presença de hipercapnia ou acidemia em níveis que possam ser prejudiciais ao paciente.

Recomendação:

Pacientes sépticos que apresentem lesão pulmonar aguda ou síndrome de desconforto respiratório agudo devem ser ventilados com estratégia protetora, ou seja, volume corrente de 6 ml/Kg de peso predito pela altura e limitação de pressão de platô em 30 cmH₂O. Para se evitar os potenciais malefícios da hipercapnia permissiva decorrente dessa estratégia, aqueles pacientes que tiveram melhor complacência pulmonar podem ser ventilados com 8 ml/kg desde que a pressão de platô não ultrapasse 30 cmH₂O.

6. A UTILIZAÇÃO DE PRESSÃO EXPIRATÓRIA FINAL POSITIVA (PEEP) É BENÉFICA NESSES PACIENTES EM TERMOS DE MELHORA DA OXIGENAÇÃO ARTERIAL OU DA REDUÇÃO DE LESÃO PULMONAR INDUZIDA PELA VM?

O uso de pressão expiratória final positiva (PEEP) tem como objetivo evitar a lesão alveolar causada pelo movimento de abrir e fechar repetidamente as unidades alveolares durante o ciclo respiratório em pacientes submetidos à ventilação mecânica invasiva, mantendo-os abertos durante a expiração. A utilização da PEEP, além do possível papel na redução de VILI, tem também o objetivo de melhorar as trocas gasosas e permitir redução da fração inspirada de oxigênio, evitando-se assim sua possível toxicidade. Entretanto, a utilização de níveis elevados de PEEP pode levar a hiperdistensão das áreas sadias com consequente lesão dessas áreas. Assim, a tentativa de se reduzir a ocorrência de VILI pode, na verdade, levar a sua piora. Nesse sentido, existe hoje grande controvérsia na literatura a cerca da real efetividade e segurança da utilização de níveis elevados de PEEP, com consequente melhora da oxigenação e seus efeitos deletérios no tocante a depressão cardiovascular e aumento das pressões inspiratórias. Além disso, a melhor forma de definição da PEEP ideal também não está clara.

Diversos estudos procuraram identificar influência do uso de PEEP na redução da mortalidade. A utilização precoce de PEEP na evolução da SDRA teve resultados conflitantes no passado^{74,75}(A). Utilizavam-se, à época, níveis de PEEP hoje considerados baixos: 5 a 8 cm H₂O. Variações apenas de volume corrente, com níveis de PEEP semelhantes, não evidenciaram diferenças entre os grupos, seja nos níveis de oxigenação ou na mortalidade precoce⁷⁶(A).

Um importante trabalho foi realizado no Brasil e demonstrou, numa análise multivariada com um pequeno número de pacientes, que níveis mais elevados de PEEP estavam relacionados a melhor sobrevida⁶⁶(A). Nesse estudo, a estratégia ventilatória do grupo controle baseava-se na utilização de altos volumes correntes (VC) e o uso de PEEP mais alta esteve associado à utilização de volumes correntes mais baixos. Assim, não fica claro se os níveis de PEEP teriam o mesmo papel em pacientes ventilados com estratégia protetora, ou seja, baixos volumes correntes e redução da pressão de platô (PP). Resultado semelhante foi encontrado por outros autores⁷⁷(A).

Nesse intuito, outros estudos analisaram a questão e não confirmaram o achado. Conduziram estudo randomizado e controlado envolvendo 549 pacientes com SDRA nos Estados Unidos ventilados dentro da estratégia protetora (VC=6ml/K e PP<30 cmH₂O)⁷⁸(A). O estudo ALVEOLI teve por objetivo analisar exclusivamente a influência de altos níveis de PEEP – fixando-se o mesmo volume corrente para ambos os grupos. Não foram observadas diferenças, tanto em complicações sistêmicas, ocorrência de barotrauma, sucesso de desmame ou mortalidade prévia a alta hospitalar. Entretanto, os níveis de PEEP eram definidos de forma aleatória, de acordo com a FiO₂ necessária ao paciente e não baseando-se na complacência pulmonar como advogavam Amato et al. Assim, argumenta-se que alguns pacientes possam ter utilizado PEEP muito elevada ou muito baixa em relação a sua real complacência pulmonar.

Posteriormente, outros dois estudos seguiram, ambos não demonstrando benefício significativo com a utilização de PEEP elevada. O estudo LOVS, desenhado para comparar dois grupos de pacientes ventilados com diferentes níveis de PEEP, não mostrou redução de mortalidade com a utilização de PEEP mais elevada (36,4% e 40,4% nos grupos PEEP alto e controle, respectivamente)⁷⁹(A). Vale ressaltar que, como ambos os grupos eram ventilados com volume corrente de 6 ml/k, os níveis resultantes de pressão de platô foram maiores no grupo intervenção (30,2 e 24,9 no primeiro dia, p<0,001). A forma de ajuste de PEEP foi, novamente, baseada em necessidade de FiO₂. Da mesma forma o estudo XPRESS randomizou 767 pacientes com SDRA para dois níveis diferentes de PEEP também ajustada segundo a FiO₂⁸⁰(A). Não houve redução de mortalidade, embora o grupo de PEEP alta tenha tido redução do número de dias livres de ventilação e melhora da oxigenação.

Mais recentemente, uma meta-análise analisou os estudos anteriormente citados⁸¹(A). Foi demonstrada significativa redução de mortalidade quando todos os cinco estudos foram analisados. Ao se excluir os dois estudos onde o volume corrente variou entre os grupos de PEEP alta e baixa, foi encontrada redução de mortalidade da ordem de 3,6%, sem significância estatística. Entretanto, vale dizer que em todos os três estudos a mortalidade foi menor no grupo PEEP alta.

Assim, o tema continua controverso embora as evidências apontem hoje para benefício em termos de melhora de oxigenação, mas não de redução significativa ou clinicamente relevante da mortalidade.

Recomendação:

Havendo diagnóstico de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) no paciente séptico está indicado o emprego de pressão expiratória final positiva (PEEP) durante a ventilação mecânica invasiva com intuito de melhorar os índices de oxigenação. O uso de níveis elevados de PEEP com o intuito de prevenir lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica não está recomendado.

7. O BICARBONATO DE SÓDIO DEVE SER EMPREGADO PARA CONTROLE DA ACIDOSE NOS PACIENTES QUE DESENVOLVEM HIPERCAPNIA COMO CONSEQUÊNCIA DA “ESTRATÉGIA PROTETORA” DE VENTILAÇÃO? A INSUFLAÇÃO DE GÁS TRAQUEAL DEVE SER EMPREGADA PARA CONTROLE DA HIPERCAPNIA NOS PACIENTES SUBMETIDOS À “ESTRATÉGIA PROTETORA” DE VENTILAÇÃO?

A acidose respiratória, frequentemente gerada pela estratégia protetora de ventilação pulmonar, é inóqua na maioria dos casos. Por outro lado, a acidemia dela decorrente pode agravar certas condições patológicas como hipertensão intracraniana, hipertensão pulmonar e limitação da reserva cardíaca⁸²(D). Estudos experimentais observaram a manutenção dos níveis normais de fluxo sanguíneo regional quando o ph era mantido constante durante hipercapnia permissiva⁸³(D).

Para estes pacientes de maior risco, alguns advogam o uso de bicarbonato de sódio como tampão da acidose e/ou a insuflação de gás traqueal - TGI - para redução da PaCO_2 .

A literatura a respeito de ambas as técnicas é escassa. Os trabalhos recuperados ou são de natureza experimental, possuem amostragem pequena ou limitam-se a relatos de caso.

A reposição de bicarbonato de sódio é apontada como inadequada, pois se por um lado promove uma discreta elevação no pH arterial, por outro determina uma considerável elevação na paCO_2 , já que o mecanismo de eliminação de CO_2 está comprometido. Isto faz com que haja uma piora da acidose intracelular, pois as membranas celulares são muito mais permeáveis ao CO_2 que ao HCO_3 . O tampão inerte THAM (tris-hidroximetil amino-metano) seria melhor indicado^{84,85}(D).

O princípio da insuflação de gás traqueal consiste em “lavar” o espaço morto anatômico através de fluxo adicional de gás fresco. Esta insuflação pode ser efetuada durante todo ciclo respiratório ou apenas durante a fase expiratória. O fluxo pode ser reverso – quando direcionado para a boca – ou direto – quando direcionado diretamente para a carina. Uma complicação potencial desta técnica é o aumento do volume pulmonar ao final da expiração, podendo acarretar elevação das pressões de vias aéreas (Ppico, Pplat e Pm) bem como hiperinsuflação dinâmica⁸⁶(C).

Em pequenas séries de casos, a TGI mostrou-se eficaz na redução da PaCO_2 , elevação do pH e da PaO_2 , porém com redução no índice cardíaco⁸⁷(C). A hiperinsuflação pulmonar parece ser reduzida quando a TGI é administrada nos 60% finais da fase expiratória⁸⁸(C).

Recomendação:

Não há evidências para a utilização de bicarbonato de sódio ou insuflação de gás traqueal como tratamento da acidose respiratória durante hipercapnia permissiva decorrente da estratégia protetora de ventilação pulmonar.

REFERÊNCIAS

1. Domenighetti G, Gayer R, Gentilini R. Noninvasive pressure support ventilation in non-COPD patients with acute cardiogenic pulmonary edema and severe community-acquired pneumonia: acute effects and outcome. *Intensive Care Med* 2002;28:1226-32.
2. Demoule A, Girou E, Richard JC, Taille S, Brochard L. Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Intensive Care Med* 2006;32:1756-65.
3. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;344:481-7.
4. Antonelli M, Conti G, Bufi M, Costa MG, Lappa A, Rocco M, et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. *JAMA* 2000;283:235-41.
5. Confalonieri M, Calderini E, Terraciano S, Chidini G, Celeste E, Puccio G, et al. Noninvasive ventilation for treating acute respiratory failure in AIDS patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Intensive Care Med* 2002;28:1233-8.
6. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Chene G, Boiron JM, et al. Noninvasive continuous positive airway pressure in neutropenic patients with acute respiratory failure requiring intensive care unit admission. *Crit Care Med* 2000;28:3185-90.
7. Conti G, Marino P, Cogliati A, Dell'Utri D, Lappa A, Rosa G, et al. Noninvasive ventilation for the treatment of acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: a pilot study. *Intensive Care Med* 1998;24:1283-8.
8. Confalonieri M, Potena A, Carbone G, Porta RD, Tolley EA, Meduri GU. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1585-91.
9. Wysocki M, Tric L, Wolff MA, Millet H, Herman B. Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. A randomized comparison with conventional therapy. *Chest* 1995;107:761-8.
10. Delclaux C, L'Her E, Alberti C, Mancebo J, Abroug F, Conti G, et al. Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:2352-60.
11. Honrubia T, García López FJ, Franco N, Mas M, Guevara M, Daguerre M, et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation for acute respiratory failure: a multicenter, randomized controlled trial. *Chest* 2005;128:3916-24.
12. Ambrosino N, Foglio K, Rubini F, Clini E, Nava S, Vitacca M. Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: correlates for success. *Thorax* 1995;50:755-7.
13. Antonelli M, Conti G, Moro ML, Esquinas A, Gonzalez-Diaz G, Confalonieri M, et al. Predictors of failures of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med* 2001;27:1718-28.

14. Jolliet P, Abajo B, Pasquina P, Chevrolet JC. Non-invasive pressure support ventilation in severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2001;27:812-21.
15. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1438-44.
16. Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bufi M, De Blasi RA, Vivino G, et al. A comparison of noninvasive positive pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1998;339:429-35.
17. Martin TJ, Hovis JD, Costantino JP, Bierman MI, Donahoe MP, Rogers RM, et al. A randomized, prospective evaluation of noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:807-13.
18. Auriant I, Jallot A, Hervé P, Cerrina J, Le Roy Ladurie F, Fournier JL, et al. Noninvasive ventilation reduces mortality in acute respiratory failure following lung resection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1231-5.
19. Guisset O, Gruson D, Vargas F, Gabinski C, Guenard H, Hilbert G. Noninvasive ventilation in acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients. *Intensive Care Med* 2003;29:S124.
20. Rana S, Jenad H, Gay PC, Buck CF, Hubmayr RD, Gajic O, et al. Failure of non-invasive ventilation in patients with acute lung injury: observational cohort study. *Crit Care* 2006;10:R79.
21. Blivet S, Philit F, Sab JM, Langevin B, Paret M, Guérin C, et al. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the ICU for respiratory failure. *Chest* 2001;120:8-10.
22. Antonelli M, Conti G, Esquinas A, Montini L, Maggiore SM, Bello G, et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2007;35:18-25.
23. Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N, Wunderink R, Tolley E. Noninvasive positive pressure ventilation via face mask. First-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. *Chest* 1996;109:179-93.
24. Galiatsou E, Kostanti E, Svarna E, Kitsakos A, Koulouras V, Efremidis SC, et al. Prone position augments recruitment and prevents alveolar overinflation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:187-97.
25. Jolliet P, Bulpa P, Chevrolet JC. Effects of the prone position on gas exchange and hemodynamics in severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998;26:1977-85.
26. Beuret P, Carton MJ, Nourdine K, Kaaki M, Tramoni G, Ducreux JC. Prone position as prevention of lung injury in comatose patients: a prospective, randomized, controlled study. *Intensive Care Med* 2002;28:564-9.
27. Voggenreiter G, Aufmkolk M, Stiletto RJ, Baacke MG, Waydhas C, Ose C, et al. Prone positioning improves oxygenation in post-traumatic lung injury – a prospective randomized trial. *J Trauma* 2005;59:333-41.

28. Curley MA, Hibberd PL, Fineman LD, Wypij D, Shih MC, Thompson JE, et al. Effect of prone positioning on clinical outcomes in children with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:229-37.
29. Watanabe I, Fujihara H, Sato K, Honda T, Ohashi S, Endoh H, et al. Beneficial effect of a prone position for patients with hypoxemia after transthoracic esophagectomy. *Crit Care Med* 2002;30:1799-802.
30. Papazian L, Gannier M, Marin V, Donati S, Arnal JM, Demory D, et al. Comparison of prone positioning and high frequency oscillatory ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005;33:2162-71.
31. Ibrahim TS, El-Mohamady HS. Inhaled nitric oxide and prone position: How far they can improve oxygenation in pediatric patients with acute respiratory distress syndrome? *J Med Sci* 2007;7:390-5.
32. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;345:568-73.
33. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, Ayzac L, Girard R, Beuret P, et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2379-87.
34. Mancebo J, Fernandez R, Blanch L, Rialp G, Gordo F, Ferrer M, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1233-9.
35. Fernandez R, Trenchs X, Klamburg J, Castedo J, Serrano JM, Besso G, et al. Prone positioning in acute respiratory distress syndrome: a multicenter randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2008;34:1487-91.
36. Alsaghir AH, Martin CM. Effect of prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2008;36:603-9.
37. Tiruvoipati R, Bangash M, Manktelow B, Peek GJ. Efficacy of prone ventilation in adult patients with acute respiratory failure: a meta-analysis. *J Crit Care* 2008;23:101-10.
38. Abroug F, Ouanes-Besbes L, Elatrous S, Brochard L. The effect of prone positioning in acute respiratory distress syndrome or acute lung injury: a meta-analysis. Areas of uncertainty and recommendations for research. *Intensive Care Med* 2008;34:1002-11.
39. Sud S, Sud M, Friedrich JO, Adhikari NK. 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;178:1153-61.
40. Amoateng-Adjepong Y, Jacob BK, Ahmad M, Manthous CA. The effect of sepsis on breathing pattern and weaning outcomes in patients recovering from respiratory failure. *Chest* 1997;112:472-7.
41. Kollef MH, Shapiro SD, Silver P, St John RE, Prentice D, Sauer S, et al. A randomized, controlled trial of protocol-directed versus physician-directed weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1997;25:567-74.

42. Wood G, MacLeod B, Moffatt S. Weaning from mechanical ventilation: physician-directed vs a respiratory-therapist-directed protocol. *Respir Care* 1995;40:219-24.
43. Saura P, Blanch L, Mestre J, Vallés J, Artigas A, Fernández R. Clinical consequences of the implementation of a weaning protocol. *Intensive Care Med* 1996;22:1052-6.
44. Dries DJ, McGonigal MD, Malian MS, Bor BJ, Sullivan C. Protocol-driven ventilator weaning reduces use of mechanical ventilation, rate of early reintubation, and ventilator-associated pneumonia. *J Trauma* 2004;56:943-51.
45. Bumroongkit C, Liwsrisakun C, Deesomchok A, Theerakittikul T, Pothirat C. Efficacy of weaning protocol in medical intensive care unit of tertiary care center. *J Med Assoc Thai*. 2005;88:52-7.
46. Krishnan JA, Moore D, Robeson C, Rand CS, Fessler HE. A prospective, controlled trial of a protocol-based strategy to discontinue mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:673-8.
47. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, Burke HL, Smith AC, Kelly PT, et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med* 1996;335:1864-9.
48. Esteban A, Alía I, Gordo F, Fernández R, Solsona JF, Vallverdú I, et al. Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or Pressure Support Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:459-65.
49. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, Alía I, Solsona JF, Valverdú I, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995;332:345-50.
50. Esteban A, Alía I, Tobin MJ, Gil A, Gordo F, Vallverdú I, et al. Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:512-8.
51. Perren A, Domenighetti G, Mauri S, Genini F, Vizzardì N. Protocol-directed weaning from mechanical ventilation: clinical outcome in patients randomized for a 30-min or 120-min trial with pressure support ventilation. *Intensive Care Med* 2002;28:1058-63.
52. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:126-34.
53. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA. Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1987;92:1032-6.
54. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald WJ, et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1987;317:1565-70.

55. Annane D, Sebille V, Bellissant E. Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006;34:22-30.
56. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piattella M, Parigi P, Puccio G, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: A preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:242-8.
57. Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, Zaman M, Carson SJ, et al. Methylprednisolone infusion in patients with early severe ARDS: Results of a randomized trial. *Chest* 2007; 131:954-63.
58. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2006;354:1671-84.
59. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:159-65.
60. Lee HS, Lee JM, Kim MS, Kim HY, Hwangbo B, Zo JI. Lowdose steroid therapy at an early phase of postoperative acute respiratory distress syndrome. *Ann Thorac Surg* 2005;79:405-10.
61. Keel JB, Hauser M, Stocker R, Baumann PC, Speich R. Established acute respiratory distress syndrome: benefit of corticosteroid rescue therapy. *Respiration* 1998;65:258-64.
62. Varpula T, Pettilä V, Rintala E, Takkunen O, Valtonen V. Late steroid therapy in primary acute lung injury. *Intensive Care Med* 2000;26:526-31.
63. Agarwal R, Nath A, Aggarwal AN, Gupta D. Do glucocorticoids decrease mortality in acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis. *Respirology* 2007;12:585-90.
64. Peter JV, John P, Graham PL, Moran JL, George IA, Bersten A, et al. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1006-9.
65. Tang BM, Craig JC, Eslick GD, Seppelt I, McLean AS. Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2009;37:1594-603.
66. 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.
67. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:347-54.
68. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, Granton JT, Hodder RV, Lapinsky SE, et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:355-61.

69. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez-Mondéjar E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1831-8.
70. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, Shade DM, White P Jr, Wiener CM, et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 1999;27:1492-8.
71. Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, Cui X, Natanson C. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1510-4.
72. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, Brower RG; ARDS Clinical Trials Network. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1241-5.
73. 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.
74. Weigelt JA, Mitchell RA, Snyder WH 3rd. Early positive end-expiratory pressure in the adult respiratory distress syndrome. *Arch Surg* 1979;114:497-501.
75. Pepe PE, Hudson LD, Carrico CJ. Early application of positive end-expiratory pressure in patients at risk for the adult respiratory-distress syndrome. *N Engl J Med* 1984;311:281-6.
76. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez-Mondéjar E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1831-8.
77. Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized control trial. *Crit Care Med* 2006;34:1311-8.
78. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressure in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:327-36.
79. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:637-45.
80. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:646-55.
81. Phoenix SI, Paravastu S, Columb M, Vincent JL, Nirmalan M. Does a higher positive end expiratory pressure decrease mortality in acute respiratory distress syndrome? A systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology* 2009;110:1098-105.

82. Gillette MA, Hess DR. Ventilator-induced lung injury and the evolution of lung-protective strategies in acute respiratory distress syndrome. *Respir Care* 2001;46:130-48.
83. Cardenas VJ Jr, Zwischenberger JB, Tao W, Nguyen PD, Schroeder T, Traber LD, et al. Correction of blood pH attenuates changes in hemodynamics and organ blood flow during permissive hypercapnia. *Crit Care Med* 1996;24:827-34.
84. Sutin KM. Sodium bicarbonate does not correct respiratory acidosis. *Lancet* 1995;346:1226-7.
85. Laffey JG, O'Croinin D, McLoughlin P, Kavanagh BP. Permissive hypercapnia – role in protective lung ventilatory strategies. *Intensive Care Med* 2004;30:347-56.
86. Rossi N, Musch G, Sangalli F, Verweij M, Patroniti N, Fumagalli R, et al. Reverse-thrust ventilation in hypercapnic patients with acute respiratory distress syndrome. Acute physiological effects. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:363-8.
87. Kalfon P, Rao GS, Gallart L, Puybasset L, Coriat P, Rouby JJ. Permissive hypercapnia with and without expiratory washout in patients with severe acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1997;87:6-17.
88. Carter C, Adams AB, Stone M, Bliss P, Hotchkiss JR, Marini JJ. Tracheal gas insufflation during late exhalation efficiently reduces PaCO₂ in experimental acute lung injury. *Intensive Care Med* 2002;28:504-8.