

Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo Pulmonar e Extrapulmonar: Existem Diferenças?*

Pulmonary and Extrapulmonary Acute Respiratory Distress Syndrome: Are they Different?

Cristiane S. N. Baez Garcia¹, Paolo Pelosi², Patricia R. M. Rocco³

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A patogênese da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) tem sido explicada pela presença de uma agressão direta (SDRA pulmonar) e/ou indireta (SDRA extrapulmonar) ao parênquima pulmonar. Evidências indicam que a fisiopatologia da doença pode diferir com o tipo de lesão. O objetivo deste estudo foi apresentar breve revisão das diferenças entre a SDRA pulmonar e a SDRA extrapulmonar e discutir as interações entre os aspectos morfofuncionais e a resposta aos diferentes tratamentos.

1. Doutora em Ciências pela UFRJ, Pós-Doutoranda em Fisiologia e Farmacodinâmica pela FIOCRUZ, Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, UFRJ.

2. Médico, *Department of Ambient, Health and Safety*, Universidade de Insubria, Varese, Itália.

3. Professora Associada da UFRJ; Doutora em Ciências pela UFRJ, Chefe do Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, UFRJ.

*Recebido do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Rio de Janeiro, RJ

• Apoio Financeiro: Programa de Núcleos de Excelência – Ministério de Ciência e Tecnologia (PRONEX-FAPERJ), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), Instituto do Milênio (INOFAR).

Apresentado em 06 de março de 2008

Aceito para publicação em 08 de abril de 2008

Endereço para Correspondência:

Profª Patricia Rieken Macedo Rocco

Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, UFRJ,

Centro de Ciências da Saúde

Avenida Carlos Chagas Filho, s/n, Bloco G-014

Cidade Universitária, Ilha do Fundão

21941-902, Rio de Janeiro, RJ

Fones: (+5521) 2562-6530/ Fax: (+5521) 2280-8193

E-mail: prmrocco@biof.ufrj.br

©Associação de Medicina Intensiva Brasileira, 2008

CONTEÚDO: Esta revisão bibliográfica baseou-se em uma pesquisa sistemática de artigos experimentais e clínicos sobre SDRA incluídos nas bases de dados MedLine e SciElo nos últimos 20 anos. Muitos pesquisadores concordam, com base em estudos experimentais, que a SDRA pulmonar e a SDRA extrapulmonar não são idênticas no que diz respeito aos aspectos morfofuncionais, a resposta à pressão positiva ao final da expiração (PEEP), manobra de recrutamento alveolar, posição prona e outras terapias farmacológicas. Entretanto, os estudos clínicos têm descrito resultados contraditórios, os quais podem ser atribuídos à dificuldade de se classificar a SDRA em uma ou outra etiologia, e de se precisar o início, a fase e a gravidade da SDRA nos pacientes.

CONCLUSÕES: Pacientes com SDRA de etiologias distintas perduram sendo considerados como pertencendo a uma mesma síndrome e, assim, são tratados da mesma forma. Logo, é fundamental entender as diferenças fisiopatológicas entre a SDRA pulmonar e extrapulmonar para que a terapia seja mais bem direcionada.

Unitermos: histologia pulmonar, manobra de recrutamento alveolar, mecânica respiratória, ventilação protetora

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The pathogenesis of acute respiratory distress syndrome (ARDS) has been described by the presence of direct (pulmonary) and/or indirect (extrapulmonary) insult to the lung parenchyma. Evidence indicates that the pathophysiology of ARDS may differ according to the type of primary insult. This article presents a brief overview of differences between pulmonary and extrapulmonary ARDS, and discusses the interactions between morpho-functional aspects and response to different therapies, both in experimental and clinical studies.

CONTENTS: This systematic review included clinical and experimental ARDS studies found in MedLine and SciElo databases in the last 20 years. Many researchers acknowledge that experimental pulmonary and extrapulmonary ARDS are not identical with regard to morpho-functional aspects, the response to positive end-expiratory pressure (PEEP), recruitment manoeuvre, prone position and other adjunctive therapies. However, contradictory results have been reported in different clinical studies, which could be attributed to the difficulty of classifying ARDS in one or the other category, and to the assurance regarding the onset, phase and severity of ARDS in all patients.

CONCLUSIONS: Heterogeneous ARDS patients are still considered as belonging to one syndrome, and are therefore treated in a similar manner. Thus, it is important to understand the pathophysiology of pulmonary and extrapulmonary ARDS in an attempt to better treat these patients.

Key Words: pulmonary histology, protective ventilation, recruitment manoeuvre, respiratory mechanics.

INTRODUÇÃO

A lesão pulmonar aguda (LPA) e a sua forma mais grave, a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) caracterizam-se por falência respiratória aguda, infiltrado pulmonar difuso e bilateral evidente na radiografia de tórax, complacência pulmonar reduzida e relação entre pressão parcial de oxigênio arterial e fração inspirada de oxigênio ($P/F \leq 300$ mmHg para LPA e $P/F \leq 200$ mmHg para SDRA¹). Várias condições clínicas e cirúrgicas podem acarretar o desenvolvimento da LPA/SDRA, existindo duas vias patogênicas: lesão direta (pulmonar), que afeta diretamente o parênquima pulmonar e lesão indireta (extrapulmonar) que resulta de uma resposta inflamatória sistêmica¹ (Quadro 1). Os estudos experimentais têm demonstrado diferenças morfofuncionais e terapêuticas entre SDRA pulmonar

e extrapulmonar^{2,3}. Entretanto, os achados clínicos são contraditórios⁴⁻¹⁰.

O objetivo deste estudo foi realizar uma análise crítica das diferenças entre SDRA pulmonar e extrapulmonar, e discutir as interações entre mecânica respiratória, histologia pulmonar e resposta aos diferentes tratamentos.

EPIDEMIOLOGIA

A incidência da SDRA é difícil de mensurar, por problemas relacionados a sua definição¹¹ e falha nos testes diagnósticos¹². Aproximadamente 7% dos pacientes admitidos nas unidades de terapia intensiva (UTI) desenvolvem SDRA, sendo que a taxa de mortalidade varia entre 35% e 60%¹³.

Diversos estudos clínicos tentaram demonstrar a incidência de SDRA pulmonar e extrapulmonar, bem como identificar a correlação entre a etiologia e o prognóstico. A maioria dos estudos mostrou maior prevalência da SDRA pulmonar^{5,7,14,15}, embora Eisner e col.¹⁶ não tenham encontrado diferença. A pneumonia é a causa mais freqüente de lesão direta, enquanto a sepse é a causa mais prevalente e letal da lesão indireta. Suntharalingam e col.¹⁷ mostraram maior mortalidade na SDRA pulmonar, embora Eisner e col.¹⁶ não tenham constatado correlação entre a etiologia da SDRA e a mortalidade. Angus e col.¹⁸ observaram que, ao final do primeiro ano, os pacientes de SDRA pulmonar apresentaram piora na qualidade de vida. Parker e col.¹⁹ constataram que a qualidade de vida foi similar nos pacientes de SDRA pulmonar e extrapulmonar aos três meses; porém, após 12 meses, os pacientes de SDRA pulmonar apresentaram melhor qualidade de vida.

FISIOPATOLOGIA

Na SDRA pulmonar, o epitélio alveolar é a primeira estrutura lesada. A lesão à barreira epitelial acarreta: edema alveolar²⁰, redução da depuração do edema²¹,

Quadro 1 – Etiologias da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo Pulmonar e Extrapulmonar

SDRA Pulmonar	SDRA Extrapulmonar
Mais freqüentes	
Pneumonia (bacteriana, viral, por fungo e atípica)	Sepse
Aspiração de conteúdo gástrico	Trauma não-torácico grave com choque e múltiplas transfusões
Menos freqüentes	
Quasi-afogamento	Hiper-transfusão para reanimação de emergência
Contusão pulmonar	Bypass cardiopulmonar
Embolia gordurosa	Overdose de droga
Inalação tóxica	Pancreatite aguda
Edema pulmonar de reperfusão	Coagulação intravascular difusa

diminuição da produção e *turnover* de surfactante²² e fibrose²³. O reparo epitelial alveolar eficiente pode minimizar a formação da fibrose, pois a camada epitelial intacta suprime a proliferação de fibroblasto e deposição de matriz extracelular (MEC)²⁴. O reparo epitelial envolve diversos mecanismos moleculares, incluindo a interação entre os pneumócitos tipo II e a MEC²⁵.

Na SDRA extrapulmonar, a célula endotelial é primariamente lesada²⁶ por mediadores inflamatórios circulantes liberados do foco extrapulmonar (p. ex.: peritonite, pancreatite). O endotélio pulmonar é um tecido altamente especializado que possui funções fisiológicas, imunológicas e de síntese, além de armazenar inúmeras enzimas, receptores e moléculas de transdução, que interagem umas com as outras e com os constituintes da parede do capilar e células sanguíneas circulantes²⁷. A barreira alvéolo-capilar medeia as alterações da permeabilidade e possui um papel decisivo no reparo e remodelamento²⁷.

HISTOLOGIA

Na SDRA pulmonar, o envolvimento do parênquima pulmonar é multifocal, ao passo que na extrapulmonar, a alteração é mais difusa e uniforme devido à distribuição hematogênica dos mediadores inflamatórios. As diferenças morfológicas entre SDRA pulmonar e extrapulmonar foram avaliadas em autópsia⁸, observando-se predominância de colapso alveolar, exsudato fibrinoso e edema alveolar em pacientes com SDRA pulmonar. Negri e col.²⁸ constataram maior quantidade de fibras colágenas no parênquima pulmonar nos pacientes com SDRA pulmonar em comparação com a extrapulmonar, sugerindo que o remodelamento da MEC depende do local inicial da lesão.

MORFOLOGIA

Diversos estudos descreveram diferenças morfológicas na tomografia computadorizada (TC) de pacientes com SDRA pulmonar e extrapulmonar^{6,29-31}. Entretanto, Desai e col.⁷ relataram que nenhuma característica tomográfica é capaz de prever a etiologia da lesão. Os estudos com TC apresentaram limitações: 1) o número pequeno de pacientes, 2) o grupo com SDRA extrapulmonar incluía pacientes com sepse abdominal e pós-operatório de cirurgia cardíaca, que usualmente cursam com colapso de lobo inferior esquerdo e 3) lesões diretas e indiretas podem coexistir, tornando o padrão morfológico de difícil interpretação.

MECÂNICA RESPIRATÓRIA

A mecânica respiratória também parece diferir em função da etiologia da lesão. Gattinoni e col.⁵ descreveram que embora a elastância estática do sistema respiratório fosse similar na SDRA pulmonar e extrapulmonar, a elastância estática do pulmão era maior na SDRA pulmonar, enquanto que a elastância estática da parede torácica era maior na extrapulmonar. Nesse contexto, Albaiceta e col.³³ também demonstraram o papel da parede torácica na mecânica do sistema respiratório de pacientes com SDRA extrapulmonar. Logo, para melhor caracterizar o processo fisiopatológico é fundamental analisar o sistema respiratório e seus componentes: pulmão e parede torácica.

RESPOSTA ÀS DIFERENTES TERAPIAS VENTILATÓRIAS E FARMACOLÓGICAS

Estudos Experimentais

As respostas terapêuticas na SDRA pulmonar e extrapulmonar apresentam resultados contraditórios, provavelmente em função da possibilidade de que lesões diretas e indiretas coexistam no mesmo paciente^{9,34}. Para evitar tais limitações, modelos experimentais de SDRA pulmonar e extrapulmonar vêm sendo desenvolvidos. Nesse contexto, Menezes e col.² desenvolveram modelos murinos de LPA pulmonar e extrapulmonar induzidos pela administração intratraqueal e intraperitoneal de lipopolissacarídeo de *E. coli*, respectivamente, com graus similares de alterações mecânicas na fase precoce, e constataram que a lesão direta acarretou respostas inflamatórias mais pronunciadas do que a indireta², apesar da quantidade de fibras colágenas ter sido similar em ambos modelos. Santos e col.³ ao estudar temporalmente o remodelamento do parênquima pulmonar nesses modelos de LPA pulmonar e extrapulmonar observaram que a lesão direta induziu fibroelastogênese, enquanto a indireta acarretou somente fibrose precoce que foi reparada. Logo, o balanço entre a inflamação epitelial alveolar e/ou lesão endotelial e os mecanismos de reparo parece determinar o prognóstico na LPA/SDRA. Uma vez que a resposta inflamatória diferia entre a LPA pulmonar e extrapulmonar, Rocco e col.³⁵ analisaram o papel do corticosteroíde nesses modelos e constataram que o esteróide (metilprednisolona) atenuou as alterações morfofuncionais e a resposta inflamatória pulmonar somente no grupo de LPA pulmonar, porém evitou modificações no conteúdo de fibras colágenas em ambos os grupos.

Os efeitos das manobras de recrutamento (MR), ou pressão positiva expiratória final (PEEP) na função pulmonar e troca gasosa também vêm sendo estudado em diferentes modelos de LPA³⁶⁻³⁹. A maioria dos estudos relatou que a MR é mais benéfica na LPA extrapulmonar do que na pulmonar. Kloot e col.³⁶ observaram que altos níveis de PEEP acarretavam recrutamento mais efetivo no modelo de LPA induzido por ácido oléico (extrapulmonar) do que naquele determinado por instilação de bactéria (pulmonar). Recentemente, Riva e col.³⁹ investigaram os efeitos das MR sobre mecânica e histologia pulmonares e oxigenação em modelos experimentais de LPA pulmonar e extrapulmonar com pressões transpulmonares similares. Eles observaram que as MR resultaram em melhora da oxigenação e da mecânica pulmonar e redução de colapso alveolar de forma mais efetiva na LPA extrapulmonar do que na pulmonar, sugerindo que a eficácia das MR difere com a etiologia da lesão³⁹.

Estudos Clínicos

Os resultados das MR em pacientes com SDRA permanecem controversos. Gattinoni e col.⁵ relataram que a eficácia da PEEP em recrutar alvéolos colapsados é menor na SDRA pulmonar. Similarmente, Pelosi e col. observaram efeitos benéficos de três suspiros por minuto com pressão de platô de 45 cmH₂O na SDRA extrapulmonar⁴⁰. Corroborando esses achados, Lim e col.⁴¹

mostraram que a melhora na oxigenação obtida através da MR alveolar na SDRA extrapulmonar foi aproximadamente cinco vezes maior do que na pulmonar. Tugrul e col.⁴² observaram que embora a insuflação pulmonar sustentada com 45 cmH₂O por 30 segundos, associadas à aplicação de PEEP após insuflação de aproximadamente 16 cmH₂O tenha melhorado a oxigenação na SDRA extrapulmonar e pulmonar, a complacência estática aumentou somente na SDRA extrapulmonar⁴². Contrariamente, Estenssoro e col.⁴³ constataram respostas similares ao recrutamento alveolar em pacientes com SDRA pulmonar e extrapulmonar. Corroborando esse resultado, Thille e col.⁴⁴ realizaram estudo multicêntrico e demonstraram que a resposta ao recrutamento alveolar com PEEP não diferia entre a SDRA pulmonar e extrapulmonar, sugerindo que a etiologia da lesão não influencia a capacidade dos alvéolos em serem recrutados. Entretanto, esse estudo mensurou a pressão de vias aéreas ao invés da pressão transpulmonar. Na SDRA extrapulmonar, para uma mesma pressão nas vias aéreas, em função da alta pressão intra-abdominal, a pressão transpulmonar é baixa, favorecendo o recrutamento alveolar. Por outro lado, na SDRA pulmonar, há predomínio de consolidação alveolar. Dessa forma, para uma mesma pressão de via aérea, a pressão transpulmonar é relativamente alta com baixo potencial para recrutamento (Figura 1). Nes-

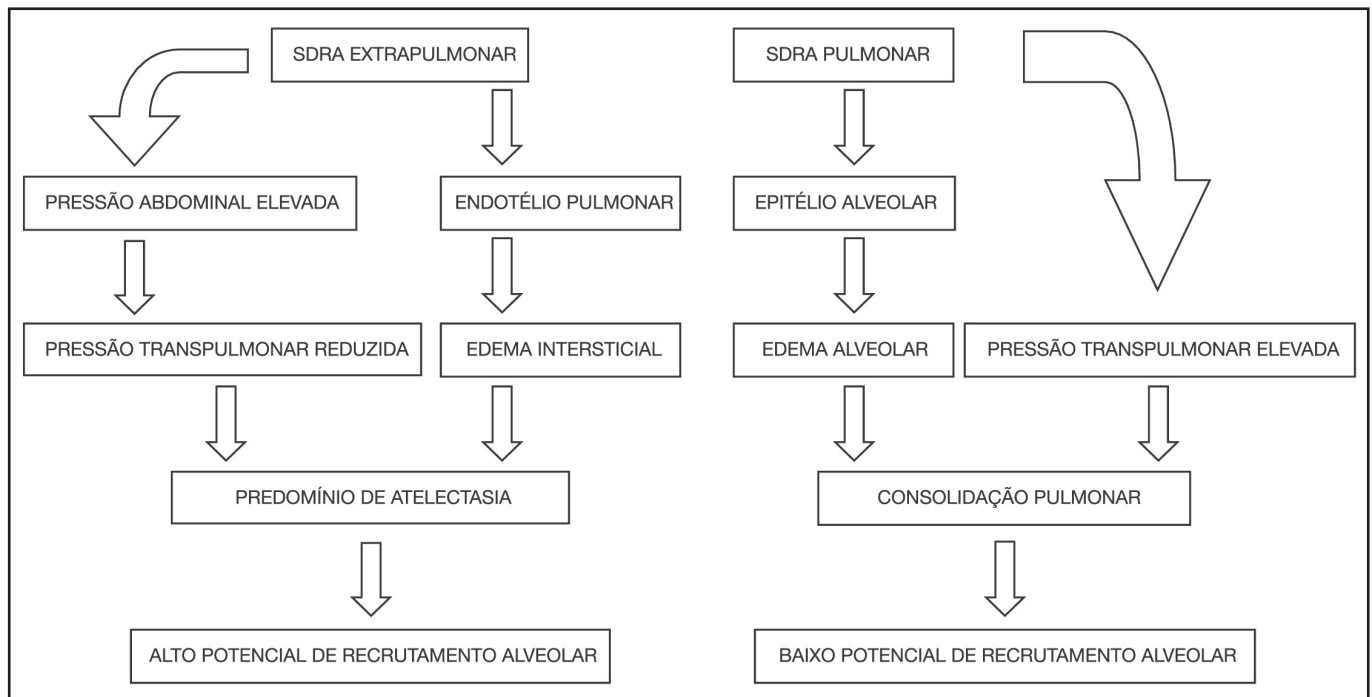


Figura 1 – Fisiopatologia e Resposta às Estratégias de Recrutamento Alveolar na Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo Pulmonar e Extrapulmonar.

se contexto, Grasso e col.⁴⁵ relataram que a eficácia da manobra de recrutamento seria influenciada pelas propriedades elásticas do pulmão e da parede torácica independentemente da etiologia da SDRA.

A resposta funcional da SDRA pulmonar e extrapulmonar também difere em função do posicionamento no leito. Diversos autores observaram que o posicionamento em decúbito ventral (prona) acarretava melhor oxigenação na SDRA pulmonar do que na extrapulmonar^{46,47}, porém esse efeito benéfico cessava quando os pacientes eram posicionados em decúbito dorsal. Pacht e col.⁴⁸ ao avaliarem os efeitos da HFOV (ventilação de alta frequência por oscilação) sugeriram que pacientes com SDRA pulmonar têm menos tecido pulmonar recrutável. Embora a resposta às manobras de recrutamento e ao posicionamento em prona permaneça controversa, há um consenso de que a estratégia ventilatória com baixo volume-corrente deve ser usada na LPA/SDRA independentemente da etiologia da lesão¹⁶.

As respostas às terapias farmacológicas também diferem na SDRA pulmonar e extrapulmonar. Rialp e col.⁴⁹ observaram que a posição prona acarretava melhora na oxigenação independentemente da etiologia da SDRA, porém os efeitos benéficos adicionais à inalação de óxido nítrico (NO) foram observados somente nos pacientes com SDRA pulmonar. Por outro lado, Gerlach e col.⁵⁰ mostraram que os efeitos da inalação de NO na oxigenação não diferiram entre a SDRA pulmonar e extrapulmonar. Entretanto, Domenighetti e col.⁵¹ relataram que o tratamento com aerossol de prostaciclina (PGI₂) reduziu a pressão arterial pulmonar média sem modificação na oxigenação. Ao analisar separadamente os pacientes com SDRA pulmonar e extrapulmonar, os autores evidenciaram melhora na oxigenação na SDRA extrapulmonar em comparação a pulmonar⁵¹.

As controvérsias observadas nos diversos estudos clínicos podem ser atribuídas: 1) à dificuldade em separar os dois tipos de lesões direta e indireta que podem coexistir; 2) aos diferentes graus de lesão; 3) diferentes pressões transpulmonares; 4) ao uso de fármacos vasoativos, que podem afetar o débito cardíaco e a troca gasosa; 5) ao tipo de MR aplicada; 6) ao posicionamento adotado (supino, supralateral ou prona) durante o estudo; 7) ao método para mensurar os efeitos benéficos do recrutamento pulmonar; 8) às diferentes causas de SDRA pulmonar e extrapulmonar e 9) ao manuseio clínico e ventilatório no momento do estudo. Logo, estudos animais bem controlados são importantes para padronizar e esclarecer essas controvérsias. Certamente, os dados experimentais não devem ser

diretamente extrapolados para o cenário clínico, mas podem ser extremamente úteis para se desenhar estudos clínicos apropriados.

CONCLUSÃO

A SDRA pode ser dividida em SDRA pulmonar e extrapulmonar em função da lesão primária ser epitelial e endotelial, respectivamente. Os resultados do tratamento farmacológico e ventilatório na SDRA pulmonar e extrapulmonar perduram controversos. Entretanto, o uso de métodos adequados para avaliar a mecânica respiratória e a histologia pulmonar pode reduzir as controvérsias existentes acerca das respostas às terapias ventilatórias e farmacológicas. Para aperfeiçoar o manuseio clínico e aumentar a sobrevida dos pacientes com SDRA, talvez seja necessário distinguir não somente entre SDRA pulmonar e extrapulmonar, mas também as diferentes etiologias da SDRA.

REFERÊNCIAS

- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994;149:818-824.
- Menezes SL, Bozza PT, Neto HC, et al. Pulmonary and extrapulmonary acute lung injury: inflammatory and ultrastructural analyses. *J Appl Physiol*, 2005;98:1777-1783.
- Santos FB, Nagato LK, Boechem NM, et al. Time course of lung parenchyma remodeling in pulmonary and extrapulmonary acute lung injury. *J Appl Physiol*, 2006;100:98-106.
- Artigas A, Bernard GR, Carlet J, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2: Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodeling. *Acute respiratory distress syndrome*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998;157:1332-1347.
- Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med*, 1998;158:3-11.
- Desai SR, Wells AU, Rubens MB, et al. Acute respiratory distress syndrome: CT abnormalities at long-term follow up. *Radiology*, 1999;210:29-35.
- Desai SR, Wells AU, Suntharalingam G, et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary injury: a comparative CT study. *Radiology*, 2001;218:689-693.
- Hoelz C, Negri EM, Lichtenfels AJ, et al. Morphometric differences in pulmonary lesions in primary and secondary ARDS. A preliminary study in autopsies. *Pathol Res Pract*, 2001;197:521-530.
- Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, et al. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur Respir J*, 2003;42:48s-56s.
- Rouby JJ - Recruitment in pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: the end of a myth? *Anesthesiology*, 2007;106:203-204.
- Villar J, Perez-Mendez L, Lopez J, 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.
- Ware LB - Prognostic determinants of acute respiratory distress syndrome in adults: impact on clinical trial design. *Crit Care Med*, 2005;33:(Suppl3):S217-S222.
- Vincent JL, Sakr Y, Ranieri VM - Epidemiology and outcome of acute

SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO PULMONAR E EXTRAPULMONAR: EXISTEM DIFERENÇAS?

- respiratory failure in intensive care unit patients. *Crit Care Med*, 2003;31:(Suppl4):S296-S299.
14. Takeda S, Ishizaka A, Fujino Y, et al. Time to change diagnostic criteria of ARDS: towards the disease entity-based subgrouping. *Pulm Pharmacol Ther*, 2005;18:115-119.
 15. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, et al. Etiology and outcomes of pulmonary and extrapulmonary acute lung injury/ARDS in a respiratory ICU in North India. *Chest*, 2006;130:724-729.
 16. Eisner MD, Thompson T, Hudson LD, et al. Efficacy of low tidal volume ventilation in patients with different clinical risk factors for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001;164:231-236.
 17. Suntharalingam G, Regan K, Keogh BF, et al. Influence of direct and indirect etiology on acute outcome and 6-month functional recovery in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*, 2001;29:562-566.
 18. Angus DC, Musthafa AA, Clermont G, et al. Quality-adjusted survival in the first year after the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001;163:1389-1394.
 19. Parker CM, Heyland DK, Groll D, et al. Mechanism of injury influences quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*, 2006;32:1895-1900.
 20. Wiener-Kronish JP, Albertine KH, Matthay MA - Differential responses of the endothelial and epithelial barriers of the lung in sheep to *Escherichia coli* endotoxin. *J Clin Invest*, 1991;88:864-867.
 21. Modelska K, Pittet JF, Folkesson HG, et al. Acid-induced lung injury. Protective effect of anti-interleukin-8 pretreatment on alveolar epithelial barrier function in rabbits. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999;160:1450-1456.
 22. Greene KE, Wright JR, Steinberg KP, et al. Serial changes in surfactant-associated proteins in lung and serum before and after onset of ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999;160:1843-1850.
 23. Bitterman PB - Pathogenesis of fibrosis in acute lung injury. *Am J Med*, 1992;92:39S-43S.
 24. Adamson IY, Young L, Bowden DH - Relationship of alveolar epithelial injury and repair to the induction of pulmonary fibrosis. *Am J Pathol*, 1988;130:377-383.
 25. Geiser T - Idiopathic pulmonary fibrosis--a disorder of alveolar wound repair? *Swiss Med Wkly*, 2003;133:405-411.
 26. Zimmerman GA, Albertine KH, Carveth HJ, et al. Endothelial activation in ARDS. *Chest*, 1999;116:(Suppl1):18S-24S.
 27. Orfanos SE, Mavrommati I, Korovesi I, et al. Pulmonary endothelium in acute lung injury: from- basic science to the critically ill. *Intensive Care Med*, 2004;30:1702-1714.
 28. Negri EM, Hoelz C, Barbas CS, et al. Acute remodeling of parenchyma in pulmonary and extrapulmonary ARDS. An autopsy study of collagen-elastic system fibers. *Pathol Res Pract*, 2002;198:355-361.
 29. Winer-Muram HT, Steiner RM, Gurney JW, et al. Ventilator-associated pneumonia in patients with adult respiratory distress syndrome: CT evaluation. *Radiology*, 1998;208:193-199.
 30. Goodman LR, Fumagalli R, Tagliabue P, et al. Adult respiratory distress syndrome due to pulmonary and extrapulmonary causes: CT, clinical, and functional correlation. *Radiology*, 1999;213:545-552.
 31. Rouby JJ, Puybasset L, Cluzel P, et al. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. II. Physiological correlation and definition of an ARDS Severity Score. *CT Scan ARDS Study Group. Intensive Care Med*, 2000;26:1046-1056.
 32. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 2006;354:1775-1786.
 33. Albaiceta GM, Taboada F, Parra D, et al. Differences in the deflation limb of the pressure-volume curves in acute respiratory distress syndrome from pulmonary and extrapulmonary origin. *Intensive Care Med*, 2003;29:1943-1949.
 34. Rocco PR, Pelosi P - Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: myth or reality? *Curr Opin Crit Care*, 2008;14:50-55.
 35. Rocco PR, Leite-Junior JH, Bozza PT, et al. Effects of corticosteroid on lung parenchyma remodeling in pulmonary and extrapulmonary acute lung injury. *Proc Am Thorac Soc*, 2006;3:838.
 36. Kloot TE, Blanch L, Melynne Youngblood A, et al. Recruitment maneuvers in three experimental models of acute lung injury. Effect on lung volume and gas exchange. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000;161:1485-1494.
 37. Lim SC, Adams AB, Simonson DA, et al. Intercomparison of recruitment maneuver efficacy in three models of acute lung injury. *Crit Care Med*, 2004;32:2371-2377.
 38. Lim SC, Adams AB, Simonson DA, et al. Transient hemodynamic effects of recruitment maneuvers in three experimental models of acute lung injury. *Crit Care Med*, 2004;32:2378-2384.
 39. Riva DR, Oliveira MG, Rzezinski AF, et al. Recruitment maneuver in pulmonary and extrapulmonary experimental acute lung injury. *Crit Care Med*, 2008; (in press)
 40. Pelosi P, Cadringer P, Bottino N, et al. Sigh in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999;159:872-880.
 41. Lim CM, Jung H, Koh Y, et al. Effect of alveolar recruitment maneuver in early acute respiratory distress syndrome according to antirecruitment strategy, etiological category of diffuse lung injury, and body position of the patient. *Crit Care Med*, 2003;31:411-418.
 42. Tugrul S, Akinci O, Ozcan PE, et al. Effects of sustained inflation and postinflation positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome: focusing on pulmonary and extrapulmonary forms. *Crit Care Med*, 2003;31:738-744.
 43. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, et al. Impact of positive end-expiratory pressure on the definition of acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*, 2003;29:1936-1942.
 44. Thille AW, Richard JC, Maggiore SM, et al. Alveolar recruitment in pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: comparison using pressure-volume curve or static compliance. *Anesthesiology*, 2007;106:212-217.
 45. Grasso S, Mascia L, Del Turco M, et al. Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy. *Anesthesiology*, 2002;96:795-802.
 46. Pelosi P, Brazzi L, Gattinoni L - Prone position in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J*, 2002;20:1017-1028.
 47. Lim CM, Kim EK, Lee JS, et al. Comparison of the response to the prone position between pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*, 2001;27:477-485.
 48. Pacht J, Roubik K, Waldauf P, et al. Normocapnic high-frequency oscillatory ventilation affects differently extrapulmonary and pulmonary forms of acute respiratory distress syndrome in adults. *Physiol Res*, 2006;55:15-24.
 49. Rialp G, Betbesé AJ, Pérez-Márquez M, et al. Short-term effects of inhaled nitric oxide and prone position in pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001;164:243-249.
 50. Gerlach H, Keh D, Semmerow A, et al. Dose-response characteristics during long-term inhalation of nitric oxide in patients with severe acute respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003;167:1008-1015.
 51. Domenighetti G, Stricker H, Waldspuehl B - Nebulized prostacyclin (PGI2) in acute respiratory distress syndrome: impact of primary (pulmonary injury) and secondary (extrapulmonary injury) disease on gas exchange response. *Crit Care Med*, 2001;29:57-62.