

Fernando Rios<sup>1</sup>, Teresa Iscar<sup>2</sup>, Pablo Cardinal-Fernández<sup>3</sup>

## O que todo intensivista deve saber a respeito da síndrome do desconforto respiratório agudo e dano alveolar difuso?

*What every intensivist should know about acute respiratory distress syndrome and diffuse alveolar damage*

1. Departamento de Terapia Intensiva, Hospital Nacional Alejandro Posadas - Buenos Aires, Argentina.

2. Departamento de Patologia, Hospital Universitario HM Puerta del Sur - Madrid, Espanha.

3. Departamento de Emergência, Hospital Universitario HM Sanchinarro - Madrid, Espanha.

### RESUMO

A síndrome do desconforto respiratório agudo é um desafio para o intensivista. A característica principal desta doença aguda é o dano alveolar difuso, presente em cerca de metade dos pacientes com a síndrome. É claro que o suporte respiratório à síndrome do desconforto respiratório agudo tem melhorado gradualmente nas últimas décadas. É também evidente que todos estes procedimentos são benéficos, já que reduzem a lesão pulmonar e mantêm o paciente vivo. Isto deve ser interpretado como uma estratégia de ganho de tempo, até que o fator desencadeante ou de risco causal melhore, assim como a tempestade inflamatória diminua e o pulmão se cure. Por outro lado, todos - exceto dois tratamentos farmacológicos (bloqueadores neuromusculares e esteroides) - são incapazes de melhorar o desfecho da síndrome do desconforto respiratório agudo. A hipótese de que os resultados farmacológicos negativos podem ser explicados pela heterogeneidade histológica da síndrome do desconforto

respiratório agudo tem sido apoiada pelas recentes demonstrações de que a síndrome com dano alveolar difuso tem característica clínico-patológica específica. O dano alveolar difuso é um diagnóstico patológico, e a biópsia pulmonar a céu aberto (a técnica mais comum para obtenção de tecido pulmonar) tem efeitos colaterais graves, sendo necessário que se desenvolvam biomarcadores substitutos para o dano alveolar difuso. O objetivo desta revisão é discutir três tópicos relacionados à síndrome do desconforto respiratório agudo: o relacionamento entre a síndrome do desconforto respiratório agudo e o dano alveolar difuso; como o dano alveolar difuso pode ser representado no quadro clínico; e como o enriquecimento pode melhorar os resultados de estudos clínicos farmacológicos realizados com pacientes com a síndrome e com dano alveolar difuso.

**Descritores:** Síndrome do desconforto respiratório agudo; Dano alveolar difuso; Tratamento farmacológico; Biomarcadores substitutos

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 9 de junho de 2016  
Aceito em 7 de novembro de 2016

### Autor correspondente:

Pablo Cardinal-Fernández  
Departamento de Emergência  
Hospital Universitario HM Sanchinarro  
Calle Oña 10, Madrid 28050  
Espanha  
E-mail: pablocardinal@hotmail.com

**Editor responsável:** Jorge Ibrain Figueira Salluh

DOI: 10.5935/0103-507X.20170044

### INTRODUÇÃO

Quase meio século após sua primeira descrição,<sup>(1)</sup> a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) continua como um grande risco oferecido à vida de pacientes críticos. A despeito dos imensos esforços científicos e econômicos que a comunidade tem despendido para melhorar os desfechos da SDRA, recente levantamento global demonstrou que sua prevalência é de 0,42 casos por leito de unidade de terapia intensiva (UTI), com taxa de mortalidade de 40%.<sup>(2)</sup> O controle clínico da SDRA melhorou dramaticamente, porém se baseia em técnicas (por exemplo, baixo volume corrente ou baixa pressão de platô) nas

quais o principal efeito é evitar a lesão pulmonar associada à ventilação mecânica. Por outro lado, exceto pela paralisação precoce e pelos esteroides, todos os tratamentos farmacológicos testados em pacientes com SDRA foram incapazes de demonstrar efeito relevante.<sup>(3,4)</sup>

O dano alveolar difuso (DAD) é considerado principal fator histológico da fase aguda da SDRA.<sup>(5)</sup> Há muitos anos, sabe-se que o DAD está presente em apenas metade das autópsias de pacientes com SDRA.<sup>(6,7)</sup> No entanto, demonstrou-se recentemente que a mesma proporção ocorre em pacientes vivos,<sup>(8)</sup> bem como o efeito que o DAD exerce nos desfechos da SDRA, fatos que lançaram uma nova luz para a compreensão desta entidade.<sup>(9-11)</sup>

O objetivo desta revisão narrativa foi discutir três tópicos a respeito da SDRA. Primeiramente, tratou-se o relacionamento entre SDRA e DAD. Em segundo lugar, como o DAD pode ser representado no quadro clínico. Finalmente, discutimos como o enriquecimento pode melhorar os resultados de estudos clínicos conduzidos em pacientes com SDRA e DAD.

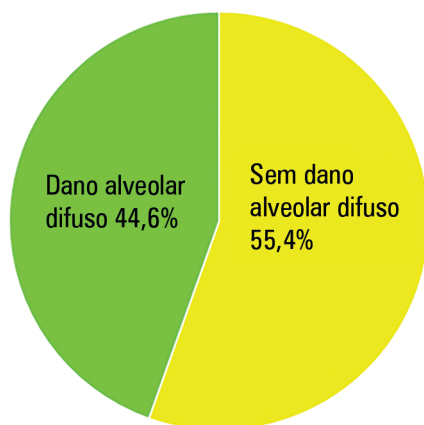
### Qual a relação entre a síndrome do desconforto respiratório agudo e o dano alveolar difuso?

Segundo a definição de Berlim,<sup>(5)</sup> a SDRA é um construto clínico composto por (i) pelo menos um fator de risco, (ii) hipoxemia aguda não completamente explicada por insuficiência cardíaca ou sobrecarga hídrica e (iii) infiltração bilateral observada em exame radiológico. Por outro lado, a classificação fornecida pela *American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus* para pneumonias intersticiais idiopáticas<sup>(12,13)</sup> definiu dois padrões histológicos indistinguíveis: a pneumonia intersticial aguda (PIA) e o DAD. O primeiro termo, 'pneumonia intersticial aguda', é reservado aos casos de origem desconhecida e o último, 'dano alveolar difuso', para pacientes com SDRA. Em outras palavras, ambos os termos refletem o mesmo padrão patológico, porém diferem com relação ao contexto clínico no qual são diagnosticados. O consenso mencionado definiu DAD (ou PIA) pela presença de fenômenos histológicos (distribuição difusa, surgimento temporalmente uniforme e espessamento septal alveolar devido à fibrose organizada – geralmente a organização do espaço aéreo pode ser em manchas ou difusa, membranas hialinas) e achados pertinentes negativos (ausência de granulomas, necrose ou abscessos, ausência de agentes infecciosos, ausência de inclusões virais e resultados negativos com colorações especiais para microrganismos, ausência de eosinófilos ou neutrófilos proeminentes, e culturas negativas).

Embora não seja aceita de forma unânime,<sup>(14,15)</sup> a definição de Berlim considerou o DAD a principal marca da fase aguda da SDRA.<sup>(5)</sup> A discrepância pode ser explicada pelo fato de que grande proporção do conhecimento relacionado à patologia da SDRA derivou-se de estudos em autópsias; o efeito do DAD no desfecho da SDRA era desconhecido; e o que ocorreu em pacientes com SDRA leve não foi descrito.<sup>(3,15,16)</sup> Ainda, a complexidade do diagnóstico de DAD em pacientes com SDRA cria grande desafio para seu estudo.<sup>(14)</sup>

Apesar de todas estas dificuldades, recentemente foram obtidos avanços na compreensão da relação entre SDRA e DAD. Primeiramente, demonstrou-se que cerca de metade dos pacientes vivos com SDRA e de biópsia a céu aberto apresentou DAD.<sup>(8)</sup> A outra metade teve uma série de doenças heterogêneas (Figura 1) – algumas delas com tratamentos específicos no caso diagnosticado (por exemplo, pneumonia, embolia pulmonar ou linfangite carcinomatosa). Em segundo lugar, o efeito do DAD no desfecho da SDRA foi demonstrado *post-mortem* e em pacientes vivos. Por um lado, Lorente et al.<sup>(11)</sup> analisaram 150 autópsias de pacientes com SDRA e encontraram que a presença de DAD se associou com idade mais baixa, proporção mais baixa de pressão parcial e fração inspirada de oxigênio ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) e nível mais baixo de complacência respiratória, assim como com pontuação mais elevada no escore *Sequential Organ Failure* (SOFA).

Um fato de importância fundamental é que a causa do óbito se associou com os achados histológicos (em pacientes sem DAD, choque refratário foi a principal causa do óbito em 55% dos pacientes, enquanto hipoxemia refratária ocorreu em 5% dos casos; por outro lado, em pacientes com DAD, o choque como principal causa do óbito ocorreu em 29%, enquanto hipoxemia refratária foi observada em 25% dos casos). Também foram encontradas diferenças similares entre pacientes com SDRA e DAD em comparação à SDRA com pneumonia histológica. No entanto, Cardinal-Fernández et al.<sup>(8)</sup> analisaram 350 pacientes vivos com SDRA e biópsia a céu aberto. Eles encontraram que, a despeito de não se observarem diferenças em termos da gravidade dos pacientes com ou sem DAD ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  e pontuação segundo o SOFA similares no dia do diagnóstico de SDRA e na realização da biópsia a céu aberto), a mortalidade dos pacientes com DAD foi quase o dobro da observada em pacientes sem DAD (odds ratio – OR 1,81; intervalo de confiança de 95% – IC95% 1,14 - 2,86). Kao et al.<sup>(10)</sup> identificaram que o DAD constitui fator independente de risco para mortalidade hospitalar (OR 3,55; IC95% 1,38 - 9,12). Finalmente, considerando que a pneumonia (viral e bacteriana) é o segundo achado histológico mais frequente em pacientes com SDRA (Figura 1),



Histologia em pacientes sem DAD	Número de pacientes sem DAD (%)*
Fibrose pulmonar idiopática	32 (9,1)
Pneumonia bacteriana	27 (7,7)
Pneumonia viral	26 (7,4)
Câncer de pulmão	16 (4,6)
Hemorragia alveolar	11 (3,1)
Pneumonia com bronquiolite obliterante em organização	11 (3,1)
Reação farmacológica	6 (1,7)
Pneumonia intersticial	5 (1,4)
Pneumonite intersticial inespecífica	5 (1,4)
Pneumonia por <i>Pneumocystis jiroveci</i>	5 (1,4)
Pneumonia intersticial descamativa	4 (1,1)
Infecção fúngica	4 (1,1)
Sem alterações pulmonares	4 (1,1)
Bronquiolite	3 (0,9)
Doença do enxerto contra hospedeiro	3 (0,9)
Infecção por micobactéria	3 (0,9)
Pneumonia eosinofílica	2 (0,6)
Pneumonite por hipersensibilidade	2 (0,6)
Pneumonia intersticial inespecífica	2 (0,6)
Vasculite	2 (0,6)
Pneumonia aspirativa	1 (0,3)
Distelectasia	1 (0,3)
Granulomatose com poliangeite	1 (0,3)
Edema pulmonar	1 (0,3)
Infarto pulmonar após LES periférico	1 (0,3)
Lúpus eritematoso sistêmico	1 (0,3)
Não relatado	15 (4,3)

**Figura 1** - Achados histológicos em biópsias pulmonares abertas em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo.<sup>(8)</sup> DAD - dano alveolar difuso; LES - lúpus eritematoso sistêmico. \* A porcentagem foi calculada com uso de toda a coorte de síndrome do desconforto respiratório agudo (n = 350).

postulou-se que DAD e pneumonia histológica poderiam ser considerados juntamente do objetivo de aumentar a correlação entre os achados clínicos e patológicos.<sup>(17)</sup>

Embora de forma inconclusiva, diversos fatores argumentam contra esta proposta: (a) de um ponto de vista patológico, DAD e pneumonia são diferentes e podem existir independentemente uma da outra, (b) a taxa microbiológica de isolamento difere entre as entidades,<sup>(18)</sup> (c) a evolução clínica e a razão para o óbito são diferentes<sup>(11)</sup> e (d) a taxa de mortalidade também é diferente.<sup>(10)</sup> Todas estas diferenças não excluem a possibilidade de que as mesmas vias fisiopatológicas possam estar presentes em ambas as entidades e explicar a razão pela qual alguns tratamentos farmacológicos podem melhorá-las.

### Como se pode diagnosticar o dano alveolar difuso?

Com base nas evidências descritas, parece necessário reconhecer o subgrupo de pacientes com SDRA e DAD, para se chegar a uma abordagem clínico-patológica,<sup>(3,11,16,19)</sup> melhorar a correlação entre os achados clínicos e histológicos, e desenvolver tratamentos farmacológicos personalizados.<sup>(20-22)</sup> Atualmente, o único modelo para estimar a probabilidade de ter DAD em pacientes com SDRA foi desenvolvido e validado em autópsias, e sua precisão é apenas moderada (área sob curva Característica de Ope-

ração do Receptor – ROC: 0,74; IC95% 0,65 - 0,82).<sup>(11)</sup> Semelhantemente, o procedimento mais frequente para diagnosticar DAD é realizar uma biópsia pulmonar a céu aberto, um procedimento arriscado e reservado aos centros com experiência bem demonstrada. A biópsia a céu só é recomendada em dois cenários: quando existe elevada suspeita de uma etiologia curável, procedimentos menos invasivos (por exemplo, lavagem broncoalveolar, amostras de sangue e tomografia computadorizada) forem inconclusivos, e o risco do tratamento empírico for demasiadamente elevado; e/ou quando se considerar necessário identificar a fase fibroproliferativa (no final da primeira semana de evolução) para prescrever esteroides.<sup>(15,23,24)</sup>

O problema de diagnosticar o padrão-ouro é comum a numerosas doenças (por exemplo, infarto do miocárdio, doenças neurodegenerativas e osteoporose) e pode ser resolvido utilizando-se biomarcadores substitutos. Um biomarcador é “uma característica que é objetivamente medida e avaliada como um indicador de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas biológicas a intervenção terapêutica”.<sup>(25)</sup> Um parâmetro substituto “é um biomarcador que se pretende ser capaz de substituir um parâmetro clínico. Espera-se que um parâmetro substituto seja capaz de prever o benefício (ou dano) clínico com base em evidências epidemiológicas, terapêuticas, fisiopatológicas e outras evidências científicas”.<sup>(25)</sup>

Os tipos mais comuns de biomarcadores se baseiam na mensuração de parâmetros clínicos ou moléculas. As técnicas de imagem também têm sido bem-sucedidas em seu uso como biomarcadores substitutos. Nos últimos anos, a combinação de técnicas de imagem estrutural (por exemplo, tomografia computadorizada ou ressonância magnética) com exame funcional (por exemplo, tomografia com emissão de pósitrons) tem determinado o surgimento de um novo tipo de biomarcador denominado 'imagem funcional', que permite conhecer como os processos fisiológicos (ou fisiopatológicos) ocorrem em uma estrutura específica do corpo.

Um biomarcador substituto de DAD deve ter características particulares como elevada precisão para o diagnóstico de DAD, assim como afastar qualquer outra doença que possa imitar a SDRA (esta definição determina que a descoberta e a validação de um biomarcador substituto para DAD devem ser realizadas com uso de achados patológicos); elevada precisão (o resultado não pode variar se a mesma amostra for avaliada diversas vezes, utilizando a mesma técnica e as mesmas condições laboratoriais); refletir o estágio de evolução do DAD; correlacionar-se com a quantidade de parênquima com DAD; e relacionar-se com a resposta ao tratamento específico para DAD.

Finalmente, cada tipo de biomarcador apresenta exigências específicas. Por exemplo, se for uma molécula, deve estar presente em amostras minimamente invasivas (por exemplo, sangue, urina ou lavagem broncoalveolar); ser simples (por exemplo, molécula única com diferentes níveis de corte); ser medida com equipamentos laboratoriais disponíveis na média dos hospitais; seu resultado deve ser obtido em um intervalo curto de tempo; e ser de fácil interpretação pelo médico. Além disto, se for um fator causal de DAD, é mais relevante porque pode também ser considerado como um alvo terapêutico. Por outro lado, se o biomarcador for uma técnica de imagem, deve ser realizada com um mínimo deslocamento do paciente; em um período curto de tempo; permitir a manutenção de todas as medidas terapêuticas e monitorização; e evitar o uso de contraste que pode ser prejudicial ao paciente.

No presente momento, o *N-terminal-peptide type III procollagen* (NT-PCP-III) parece ser o biomarcador substituto mais plausível para a fase proliferativa de pacientes com SDRA. Forel et al.<sup>(26)</sup> conduziram estudo no qual incluíram 32 pacientes consecutivos com quadro de SDRA moderada ou grave sem resolução e submetidos à biópsia pulmonar aberta. Eles avaliaram o nível de NT-PCP-III no soro e no lavado broncoalveolar como biomarcador substituto da fase fibroproliferativa de pacientes com

SDRA. Identificaram que o NT-PCP-III medido 3 dias (mediana) antes da biópsia aberta estava mais alto nos pacientes em fase fibroproliferativa de SDRA do que nos casos com SDRA sem fibroproliferação (área sob a curva ROC de 0,90 e IC95% 0,80 - 1,00 para o lavado broncoalveolar; e área sob a curva ROC de 0,75 e IC95% 0,57 - 0,92 para o soro).

### Por que a maioria dos tratamentos tentados na síndrome do desconforto respiratório agudo falhou?

Em geral, um fármaco é considerado como qualquer substância química que afeta o funcionamento de organismos vivos (por exemplo bactérias, fungos ou vírus). Igualmente, um alvo farmacológico é "uma estrutura molecular (quimicamente definível por pelo menos uma massa molecular) que sofrerá uma interação específica com agentes químicos que denominamos fármacos por serem administrados para tratar ou diagnosticar uma doença. A interação tem uma conexão com o(s) efeito(s) clínico(s)".<sup>(27)</sup>

Estudos clínicos são um tipo de experimentação delineada para responder uma questão específica, relacionada a uma intervenção biomédica ou comportamental, e incluem novos tratamentos, protocolos ou dispositivos médicos. Atualmente sob o termo original em inglês 'ARDS' (traduzido em português como 'SDRA') na base internacional de dados *ClinicalTrials*, surgiram 58 estudos (fármacos 41, terapia celular 7 e terapia biológica 10) que incluem 8.376 pacientes (Tabelas 1 e 2).<sup>(28)</sup>

Nenhum tratamento, além de paralisação precoce e uso prolongado de esteroides, é utilizado rotineiramente junto ao leito. Isto certamente demonstra que podemos identificar alvos e tratamentos efetivos nos estudos pré-clínicos, porém não conseguimos transferir seus benefícios para 'pacientes reais'. Neste contexto, devemos ter em mente que "os estudos clínicos não foram delineados para demonstrar a eficácia de um tratamento em uma amostra da população geral ao acaso",<sup>(29)</sup> já que os fármacos exercem seus efeitos em alvos específicos e, obviamente, o alvo deve estar presente a coorte na qual se testa o fármaco.<sup>(21)</sup> Em outras palavras, você só pode agrupar pacientes que portam o mesmo alvo. Caso contrário, você precisa dividi-los em subgrupos de pacientes que portam o mesmo alvo. Utilizando este ponto de vista, apenas metade dos pacientes com SDRA apresentam DAD, e a maioria dos alvos foi identificada em modelos em animais (nos quais a histologia foi considerada padrão-ouro), não sendo surpreendente o elevado número de tratamentos farmacológicos que foram aplicados à SDRA e falharam.<sup>(3,11,16,19,22)</sup>



**Tabela 1** - Estudos baseados no tratamento farmacológico tentado em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo e seu registro na base de dados de estudos clínicos<sup>(28)</sup>

Tipo de intervenção	Número NCT	Fármaco	Título do estudo	Patrocinador ou colaboradores	Pacientes inscritos
Fármaco	NCT01504867	Ácido acetilsalicílico	<i>LIPS-A: Lung Injury Prevention Study with Aspirin</i>	Ognjen Gajic   Beth Israel Deaconess Medical Center/Montefiore Medical Center/Vanderbilt University/Mayo Clinic	400
Fármaco	NCT01659307	Ácido acetilsalicílico	<i>The Effect of Aspirin on Reducing Inflammation in Human in Vivo Model of Acute Lung Injury</i>	Belfast Health and Social Care Trust/The Intensive Care Society United Kingdom/Northern Ireland Clinical Trials Unit/Queen's University, Belfast	33
Fármaco	NCT00112164	Proteína C ativada	<i>Activated Protein C to Treat Acute Lung Injuries</i>	University of California, San Francisco/National Heart, Lung, and Blood Institute	90
Fármaco	NCT02106975	Ácido ascórbico	<i>Vitamin C Infusion for Treatment in Sepsis Induced Acute Lung Injury</i>	Virginia Commonwealth University/National Heart, Lung, and Blood Institute	170
Fármaco	NCT01434121	Ácido ascórbico	<i>Ascorbic Acid (Vitamin C) Infusion in Human Sepsis</i>	Virginia Commonwealth University	24
Fármaco	NCT01050699	Dexmedetomidina	<i>Sleep Intervention During Acute Lung Injury</i>	University of Arizona/National Heart, Lung, and Blood Institute	90
Fármaco	NCT00351533	Óleo de peixe	<i>A Phase II Randomized Trial of Fish Oil in Patients with Acute Lung Injury (ALI)</i>	University of Washington/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Thoracic Society/Acute Respiratory Distress Syndrome Foundation/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition	90
Fármaco	NCT01335932	Ganciclovir/Valganciclovir	<i>Study of Ganciclovir/Valganciclovir for Prevention of Cytomegalovirus Reactivation in Acute Injury of the Lung and Respiratory Failure</i>	Fred Hutchinson Cancer Research Center/National Heart, Lung, and Blood Institute/Genentech, Inc.	160
Fármaco	NCT01713309	Proteína ligante de heparina	<i>Heparin Binding Protein in Patients with Acute Respiratory Failure Treated with GCSF (Filgrastim)</i>	Helsinki University Central Hospital/The Swedish Research Council	59
Fármaco	NCT02425579	Monóxido de carbono inalado	<i>Safety Study of Inhaled Carbon Monoxide to Treat Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)</i>	Weill Medical College of Cornell University/Brigham and Women's Hospital/Massachusetts General Hospital/Duke University	48
Fármaco	NCT00605696	Insulina	<i>Evaluating the Effectiveness of Early Insulin Therapy in People at Risk for Developing Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome</i>	National Heart, Lung, and Blood Institute	90
Fármaco	NCT01096771	Lípídeos endovenosos	<i>The Effect of Intravenous Lipids on Lung Function in Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)</i>	Methodist Research Institute, Indianapolis	14
Fármaco	NCT01938079	Cetamina	<i>Pharmacokinetic Alterations During ECMO</i>	Columbia University	20
Fármaco	NCT00159510	Azul de metileno e óxido nítrico	<i>Studies of Acute Lung Injury (ALI) and Acute Respiratory Distress Syndrome</i>	Northern State Medical University   Helse Nord	28
Fármaco	NCT00655928	N-acetilcisteína	<i>Modulation of Lung Injury Complicating Lung Resection</i>	Imperial College London/Royal College of Physicians/Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust	47
Fármaco	NCT01573715	Agentes bloqueadores neuromusculares	<i>Effects of Neuromuscular Blocking Agents (NMBA) on the Alteration of Transpulmonary Pressures at the Early Phase of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)</i>	Assistance Publique Hopitaux de Marseille	40
Fármaco	NCT00299650	Agentes bloqueadores neuromusculares	<i>Systematic Early Use of Neuromuscular Blocking Agents in ARDS Patients</i>	Assistance Publique Hopitaux De Marseille/GlaxoSmithKline	340
Fármaco	NCT02509078	Agentes bloqueadores neuromusculares	<i>Reevaluation Of Systemic Early Neuromuscular Blockade</i>	Massachusetts General Hospital/National Heart, Lung, and Blood Institute	1.408
Fármaco	NCT00036062	Inibidor de elastase neutrofílica	<i>A Phase II Study to Determine the Efficacy and Safety of Sivelestat in Subjects with Acute Lung Injury</i>	Eli Lilly and Company	600
Fármaco	NCT00219375	Inibidor de elastase neutrofílica	<i>Study of Sivelestat Sodium Hydrate in Acute Lung Injury (ALI) Associated with Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in Japan</i>	Ono Pharmaceutical Co. Ltd	649

Continua...

... continuação

Tipo de intervenção	Número NCT	Fármaco	Título do estudo	Patrocinador ou colaboradores	Pacientes inscritos
Fármaco	NCT01391481	Perfluorocarbono inalatório	<i>Perfluorocarbon (PFC) Inhalation Treatment of Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome</i>	Chinese PLA General Hospital/The Second Artillery General Hospital/The 306 Hospital of People's Liberation Army/First Hospitals Affiliated to the China PLA General Hospital/General Hospital of Chinese Armed Police Forces/Beijing Shijitan Hospital/Air Force	200
Fármaco	NCT02370095	Análogo de prostaciclina	<i>Treprostinil Sodium Inhalation for Patients At High Risk for ARDS</i>	---	NR
Fármaco	NCT01274481	Análogo de prostaciclina	<i>Iloprost Effects on Gas Exchange and Pulmonary Mechanics</i>	University of Oklahoma/Actelion	20
Fármaco	NCT00455767	Inibidor proteico da elastase neutrofílica humana	<i>Safety and Efficacy Study of Depelestat in Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Patients</i>	Debiopharm International SA	84
Fármaco	NCT01597635	Enzima conversora de angiotensina tipo 2 recombinante humana	<i>The Safety, Tolerability, PK and PD of GSK2586881 in Patients with Acute Lung Injury</i>	GlaxoSmithKline	43
Fármaco	NCT00996840	Inibidor seletivo de p38 alfa (MAPK)	<i>SB-681323 IV for Subjects at Risk of Acute Lung Injury or ARDS</i>	GlaxoSmithKline	90
Fármaco	NCT02166853	Sevoflurano	<i>Effects of SEVOflurane on Gas Exchange and Inflammation in Patients with ARDS (SEGA Study)</i>	University Hospital, Clermont-Ferrand	50
Fármaco	NCT01619280	Nitroprussiato de sódio	<i>Safety Study of Nebulized Sodium Nitroprusside in Adult Acute Lung Injury</i>	Mount Sinai Hospital, Canada	30
Fármaco	NCT00979121	Estatinas	<i>Statins for Acutely Injured Lungs From Sepsis</i>	National Heart, Lung, and Blood Institute	745
Fármaco	NCT00562835	Esteroides	<i>Steroids in Patients with Early ARDS</i>	Catholic University of the Sacred Heart	400
Fármaco	NCT00773058	Esteroides	<i>Effect of Treatment with Stress-Doses Glucocorticoid in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)</i>	Southeast University, China   Nanjing Medical University	100
Fármaco	NCT01284452	Esteroides	<i>Efficacy of Hydrocortisone in Treatment of Severe Sepsis/Septic Shock Patients with Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)</i>	Mahidol University	197
Fármaco	NCT00290602	Esteroides	<i>Early Low Dose Steroid Therapy of Acute Respiratory Distress Syndrome</i>	National Cancer Center, Korea	40
Fármaco	NCT01783821	Esteroides	<i>LIPS-B: Lung Injury Prevention Study With Budesonide and Beta</i>	Mayo Clinic/Stanford University/Beth Israel Deaconess Medical Center/University of Arizona/ National Center for Research Resources	61
Fármaco	NCT02819453	Esteroides	<i>Corticosteroid Mediates Acute Respiratory Distress Syndrome</i>	Shanghai Pulmonary Hospital, Shanghai, China	20
Fármaco	NCT00127985	Esteroides	<i>6-Methyl-Prednisolone for Multiple Organ Dysfunction Syndrome</i>	Hospital Universitario Principe de Asturias/Pfizer	240
Fármaco	NCT00742482	Surfactante	<i>Efficacy and Safety of 3 Doses of HL10 Given at Fixed Time Intervals Compared to Standard Therapy</i>	LEO Pharma	418
Fármaco	NCT01462279	Tiamina	<i>Effect of Thiamine on Oxygen Utilization (VO2) in Critical Illness</i>	Beth Israel Deaconess Medical Center   American Medical Association	20
Fármaco	NCT02895191	Inibidor de tripsina urinária	<i>The Safety and Dose Response Relationship of Ulinastatin for Acute Respiratory Distress Syndrome(ARDS)</i>	Techpool Bio-Pharma Co., Ltd./The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University	60
Fármaco	NCT00004494	Peptídeo intestinal vasoativo	<i>Phase I Study of Vasoactive Intestinal Peptide in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome and Sepsis</i>	Stony Brook University/State University of New York/FDA Office of Orphan Products Development	18
Fármaco	NCT02468531	Anestesia com xenônio	<i>The Clinic Trial on Protection of Xenon Anaesthesia against Perioperative Acute Lung Injury for Stanford a Acute Aortic Dissection</i>	Beijing Anzhen Hospital	80

Estudo com um (NCT01814956 [emulsão lipídica]) ou sem pacientes registrados (NCT00030121 [peptídeo atrial natriurético recombinante humano], NCT00431379 [ativador tissular de plasminogênio], NCT01713595 [solução fisiológica inalada], NCT02113735 [análogo de hormônio adrenocorticotrófico] e NCT01195428 [sinvastatina]) não foram incluídos nesta tabela. NR - não relatado.

**Tabela 2** - Estudos baseados em terapia celular e biológica realizados em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo e registro na base de dados de estudos clínicos<sup>(28)</sup>

Tipo de intervenção	Número NCT	Intervenção	Título do estudo	Patrocinador ou colaborador	Pacientes inscritos
Terapia celular	NCT02804945	Células-tronco mesenquimais	<i>Mesenchymal Stem Cells (MSCs) for Treatment of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARD) in Stem Cell Transplant Patients</i>	M.D. Anderson Cancer Center	50
Terapia celular	NCT01775774	Células-tronco mesenquimais	<i>Human Mesenchymal Stem Cells For Acute Respiratory Distress Syndrome</i>	Michael A. Matthay/National Heart, Lung, and Blood Institute/Massachusetts General Hospital/Stanford University/University of Pittsburgh/University of Minnesota - Clinical and Translational Science Institute/University of California, San Francisco	69
Terapia celular	NCT02097641	Células-tronco mesenquimais	<i>Human Mesenchymal Stem Cells For Acute Respiratory Distress Syndrome (START)</i>	Michael A. Matthay/National Heart, Lung, and Blood Institute/Massachusetts General Hospital/Stanford University/University of Pittsburgh/University of Minnesota - Clinical and Translational Science Institute/Ohio State University/University of Cal	60
Terapia celular	NCT02215811	Células-tronco mesenquimais	<i>Treatment of Severe Acute Respiratory Distress Syndrome with Allogeneic Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells</i>	Karolinska University Hospital/Karolinska Institutet	10
Terapia celular	NCT02444455	Células-tronco mesenquimais	<i>Human Umbilical-Cord-Derived Mesenchymal Stem Cell Therapy in Acute Lung Injury</i>	Affiliated Hospital to Academy of Military Medical Sciences/Ivy Institute of Stem Cells Co. Ltd	20
Terapia celular	NCT02112500	Células-tronco mesenquimais	<i>Mesenchymal Stem Cell in Patients with Acute Severe Respiratory Failure</i>	Asan Medical Center	10
Terapia celular	NCT02611609	Células-tronco derivadas da medula óssea	<i>A Phase 1/2 Study to Assess MultiStem® Therapy in Acute Respiratory Distress Syndrome</i>	Athersys, Inc/Athersys Limited/Cell Therapy Catapult	36
Terapia biológica	NCT01902082	Células-tronco mesenquimais derivadas de tecido adiposo	<i>Adipose-derived Mesenchymal Stem Cells in Acute Respiratory Distress Syndrome</i>	Shaoxing Second Hospital	20
Terapia biológica	NCT01438853	Anticorpo anti-TF	<i>Effects of TNX-832 (Sunol ch36) in Subjects with Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome</i>	Altor Bioscience Corporation/Genentech, Inc./Tanox	18
Terapia biológica	NCT00879606	Anticorpo para fator antitecido	<i>Anti-TF Antibody (ALT-836) to Treat Septic Patients with Acute Lung Injury or Acute Respiratory Distress Syndrome</i>	Altor Bioscience Corporation/National Heart, Lung, and Blood Institute	150
Terapia biológica	NCT00233207	Anticorpo quimérico CD 14	<i>IC14 Antibodies to Treat Individuals with Acute Lung Injury</i>	National Heart, Lung, and Blood Institute	13
Terapia biológica	NCT00201409	Fator estimulante de colônia de macrófagos granulócitos	<i>A Randomized Trial of GM-CSF in Patients with ALI/ARDS</i>	University of Michigan/National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)/Emory University/University of Colorado, Denver	132
Terapia biológica	NCT02595060	Fator estimulante de colônia de macrófagos granulócitos	<i>Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor (GM-CSF) Inhalation to Improve Host Defense and Pulmonary Barrier Restoration</i>	Savara Inc.	45
Terapia biológica	NCT02095444	Células de sangue menstrual humano	<i>Using Human Menstrual Blood Cells to Treat Acute Lung Injury Caused by H7N9 Bird Flu Virus Infection</i>	S-Evans Biosciences Co.,Ltd./First Affiliated Hospital of Zhejiang University	20
Terapia biológica	NCT02622724	Interferon beta-1a	<i>Efficacy and Safety of FP-1201-lyo (Interferon Beta-1a) in Patients Having Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)</i>	Faron Pharmaceuticals Ltd	300
Terapia biológica	NCT00789685	Interferon-beta-1a	<i>Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of FP-1201 in ALI and ARDS. Phase I/III</i>	Faron Pharmaceuticals Ltd	37
Terapia biológica	NCT01627613	Peptídeo mimetizante do domínio lectin-like do fator de necrose tumoral	<i>Study in Intensive Care Patients to Investigate the Clinical Effect of Repetitive Orally Inhaled Doses of AP301 on Alveolar Liquid Clearance in Acute Lung Injury</i>	Apeptico Forschung und Entwicklung GmbH	40

O termo ‘enriquecimento’ refere-se ao “uso prospectivo de qualquer característica do paciente para selecionar uma população de estudo na qual a detecção de efeito do fármaco (se algum estiver presente) é mais provável do que seria em uma população não selecionada”.<sup>(29)</sup> Aqui, o interesse reside nos biomarcadores, presentes em amostras obtidas por métodos minimamente invasivos, como soro, urina ou lavado broncoalveolar, como substitutos para o diagnóstico de DAD.

Apenas a paralisação precoce<sup>(30)</sup> e a terapia prolongada com esteroides<sup>(31)</sup> podem ser consideradas tratamentos farmacológicos eficazes para a SDRA grave. Nossa hipótese é que este resultado positivo pode estar relacionado ao fato de que eles exercem seus efeitos sobre alvos presentes em diversas entidades, que podem mimetizar a SDRA.<sup>(32,33)</sup>

Por esta razão, é possível agrupar estas entidades em um estudo clínico. Especificamente no caso da paralisação precoce, os alvos poderiam ser a redução da lesão pulmonar proveniente da dessincronização com o ventilador; a atenuação do biotrauma; e a limitada função da musculatura expiratória, que reduz o colapso do sistema respiratório e desrecrutamento.<sup>(30)</sup> Além disto, recente estudo experimental sugere que os bloqueadores neuromusculares podem inibir a via nicotínica e induzir um efeito anti-inflamatório.<sup>(34)</sup>

Por todas estas razões, embora não definitivamente, o mecanismo mais plausível para explicar o efeito benéfico da paralisação precoce no desfecho da SDRA é a atenuação da transdução mecânica relacionada à lesão pulmonar (Figura 2). Isto não é específico para pacientes com SDRA e pode também beneficiar todos os pacientes que necessitam de ventilação mecânica.<sup>(35,36)</sup> Por outro lado, a eficácia dos esteroides na SDRA pode ser explicada por pelo menos três razões: (1) eles exercem uma potente inibição da regulação das vias inflamatória e fibroproliferativa; (2) também foi demonstrado benefício dos esteroides na pneumonia (que é o segundo padrão histológico mais comum em pacientes com SDRA);<sup>(37)</sup> e (3) em diversas doenças específicas que podem imitar a SDRA (por exemplo, pneumonia eosinofílica aguda, hemorragia alveolar difusa

por vasculite, pneumonia criptogênica em organização, pneumonite aguda por hipersensibilidade, e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*), os esteroides são parte do padrão de tratamento.<sup>(38)</sup>

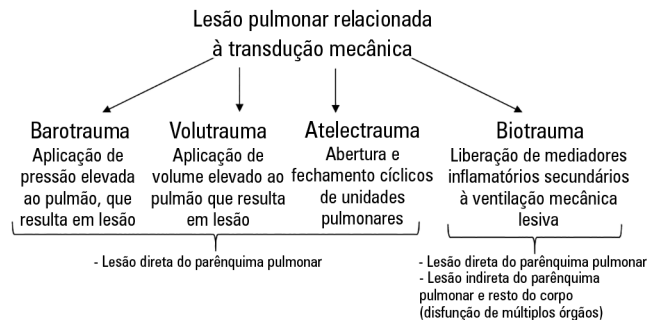


Figura 2 - Lesão pulmonar relacionada à transdução mecânica.

## CONCLUSÃO

Todo intensivista deve saber que o dano alveolar difuso está presente em apenas metade dos pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo. Com base em descobertas recentes, o diagnóstico de dano alveolar difuso não é apenas um exercício acadêmico, já que foram demonstrados seus efeitos nos desfechos da síndrome do desconforto respiratório agudo. No presente momento, a única forma de diagnosticar dano alveolar difuso é realizar uma biópsia pulmonar a céu aberto. Entretanto, recentemente foram feitos esforços para identificar um biomarcador substituto, que nos permita diagnosticar o dano alveolar difuso sem o risco de uma biópsia pulmonar aberta. Atualmente o NT-PCP-III parece ser um biomarcador substituto preciso para a fase fibroproliferativa da síndrome do desconforto respiratório agudo. Nos anos vindouros, é de importância fundamental validar o uso do NT-PCP-III em uma grande coorte de pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo, assim como buscar outros biomarcadores substitutos moleculares ou em exames de imagem que sejam capazes de viabilizar o diagnóstico de dano alveolar difuso.



## ABSTRACT

Acute respiratory distress syndrome is a challenging entity for the intensivist. The pathological hallmark of the acute phase is diffuse alveolar damage, which is present in approximately half of living patients with acute respiratory distress syndrome. It is clear that respiratory support for acute respiratory distress syndrome has gradually been improving over recent decades. However, it is also evident that these procedures are beneficial, as they reduce lung injury and keep the patient alive. This could be interpreted as a time-gaining strategy until the trigger or causal or risk factor improves, the inflammatory storm decreases and the lung heals. However, all except two pharmacological treatments (neuromuscular blockers and steroids) were unable to improve the acute respiratory distress syndrome outcome. The hypothesis that pharmacological negative results may be explained by the histological heterogeneity of acute respiratory distress syndrome has been supported by the recent demonstration that acute

respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage constitutes a specific clinical-pathological entity. Given that diffuse alveolar damage is a pathological diagnosis and that open lung biopsy (the most common technique to obtain lung tissue) has several side effects, it is necessary to develop surrogate biomarkers for diffuse alveolar damage. The aim of this narrative review is to address the following three topics related to acute respiratory distress syndrome: (a) the relationship between acute respiratory distress syndrome and diffuse alveolar damage, (b) how diffuse alveolar damage could be surrogated in the clinical setting and (c) how enrichment in diffuse alveolar damage may improve the results of pharmacological clinical trials tried out on patients with acute respiratory distress syndrome.

**Keywords:** Acute respiratory distress syndrome; Diffuse alveolar damage; Pharmacological treatment; Surrogate biomarkers

## REFERÊNCIAS

- Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967;2(7511):319-23.
- Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, Ranieri M, Rubenfeld G, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A; LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA*. 2016;315(8):788-800.
- Cardinal-Fernandez P, Pey C, Kao KC. ARDS: Time to "separate the wheat from the chaff". *J Crit Care*. 2016;34:31-2.
- Tonelli AR, Zein J, Adams J, Ioannidis JP. Effects of interventions on survival in acute respiratory distress syndrome: an umbrella review of 159 published randomized trials and 29 meta-analyses. *Intensive Care Med*. 2014;40(6):769-87.
- ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-33.
- Esteban A, Fernández-Segoviano P, Frutos-Vivar F, Aramburu JA, Nájera L, Ferguson ND, et al. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med*. 2004;141(6):440-5.
- Pinheiro BV, Muraoka FS, Assis RV, Lamin R, Pinto SP, Ribeiro PJ Jr, et al. Accuracy of clinical diagnosis of acute respiratory distress syndrome in comparison with autopsy findings. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):423-8.
- Cardinal-Fernández P, Bajwa EK, Dominguez-Calvo A, Menéndez JM, Papazian L, Thompson BT. The presence of diffuse alveolar damage on open lung biopsy is associated with mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2016;149(5):1155-64.
- Guerin C, Bayle F, Leray V, Debord S, Stoian A, Yonis H, et al. Open lung biopsy in nonresolving ARDS frequently identifies diffuse alveolar damage regardless of the severity stage and may have implications for patient management. *Intensive Care Med*. 2015;41(2):222-30. Erratum in: *Intensive Care Med*. 2015;41(2):387.
- Kao KC, Hu HC, Chang CH, Hung CY, Chiu LC, Li SH, et al. Diffuse alveolar damage associated mortality in selected acute respiratory distress syndrome patients with open lung biopsy. *Crit Care*. 2015;19:228.
- Lorente JA, Cardinal-Fernández P, Muñoz D, Frutos-Vivar F, Thille AW, Jaramillo C, et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with and without diffuse alveolar damage: an autopsy study. *Intensive Care Med*. 2015;41(11):1921-30.
- American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(2):277-304. Erratum in *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(3):426.
- Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, Ryerson CJ, Ryu JH, Selman M, Wells AU, Behr J, Bourros D, Brown KK, Colby TV, Collard HR, Cordeiro CR, Cottin V, Crestani B, Drent M, Dudden RF, Egan J, Flaherty K, Hogaboam C, Inoue Y, Johkoh T, Kim DS, Kitaichi M, Loyd J, Martinez FJ, Myers J, Protzko S, Raghu G, Richeldi L, Sverzellati N, Swigris J, Valeyre D; ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):733-48.
- Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. 2012;38(10):1573-82.
- Papazian L, Calfee CS, Chiumello D, Luyt CE, Meyer NJ, Sekiguchi H, et al. Diagnostic workup for ARDS patients. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):674-85.
- Cardinal-Fernández P, Esteban A, Thompson BT, Lorente JA. ARDS: lessons learned from the heart. *Chest*. 2015;147(1):7-8.
- Thompson BT, Matthay MA. The Berlin definition of ARDS versus pathological evidence of diffuse alveolar damage. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):675-7.
- Sarmiento X, Almirall J, Guardiola JJ, Mesalles E, Labarta L, Mate JL, et al. [Study on the clinicopathological correlation in the secondary acute respiratory distress syndrome]. *Med Intensiva*. 2011;35(1):22-7. Spanish.
- Cardinal-Fernández P, Correger E, Villanueva J, Rios F. Acute Respiratory Distress: from syndrome to disease. *Med Intensiva*. 2016;40(3):169-75.

20. Walkey AJ. Unreliable syndromes, unreliable studies. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(7):1010-1.
21. Prescott HC, Calfee CS, Thompson BT, Angus DC, Liu VX. Toward smarter lumping and smarter splitting: rethinking strategies for sepsis and acute respiratory distress syndrome clinical trial design. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(2):147-55.
22. Thompson BT, Guérin C, Esteban A. Should ARDS be renamed diffuse alveolar damage? *Intensive Care Med*. 2016;42(5):653-5.
23. Palakshappa JA, Meyer NJ. Which patients with ARDS benefit from lung biopsy? *Chest*. 2015;148(4):1073-82.
24. Wong AK, Walkey AJ. Open lung biopsy among critically ill, mechanically ventilated patients. A metaanalysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(8):1226-30.
25. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89-95.
26. Forel JM, Guervilly C, Hraiech S, Voillet F, Thomas G, Somma C, et al. Type III procollagen is a reliable marker of ARDS-associated lung fibroproliferation. *Intensive Care Med*. 2015;41(1):1-11.
27. Imming P, Sinning C, Meyer A. Drugs, their targets and the nature and number of drug targets. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5(10):821-34.
28. Clinical Trials [Internet]. [cited 2016 Jan 9] Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
29. Food and Drug Administration. Guidance for industry. enrichment strategies for clinical trials to support approval of human drugs and biological products. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecompliance-regulatoryinformation/guidances/ucm332181.pdf>. Accessed 09/05/16
30. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, Jaber S, Arnal JM, Perez D, Seghboyan JM, Constantin JM, Courant P, Lefrant JY, Guérin C, Prat G, Morange S, Roch A; ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1107-16.
31. Meduri GU, Bridges L, Shih MC, Marik PE, Siemieniuk RA, Kocak M. Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):829-40.
32. Schwarz MI, Albert RK. "Imitators" of the ARDS: implications for diagnosis and treatment. *Chest*. 2004;125(4):1530-5.
33. Guérin C, Thompson T, Brower R. The ten diseases that look like ARDS. *Intensive Care Med*. 2015;41(6):1099-102.
34. Fanelli V, Morita Y, Cappello P, Ghazarian M, Sugumar B, Delsedime L, et al. Neuromuscular blocking agent cisatracurium attenuates lung injury by inhibition of nicotinic acetylcholine receptor- $\alpha 1$ . *Anesthesiology*. 2016;124(1):132-40.
35. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A, Marret E, Beaussier M, Gutton C, Lefrant JY, Allaouchiche B, Verzilli D, Leone M, De Jong A, Bazin JE, Pereira B, Jaber S; IMPROVE Study Group. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med*. 2013;369(5):428-37.
36. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VG, Espósito DC, Pasqualucci MO, et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308(16):1651-9.
37. Torres A, Sibila O, Ferrer M, Polverino E, Menendez R, Mensa J, et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(7):677-86.
38. Thompson BT, Ranieri VM. Steroids are part of rescue therapy in ARDS patients with refractory hypoxemia: no. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):921-3.