

PROGRAMA DE VOLUNTARIADO ACADÊMICO

TRADUÇÃO LIVRE DE ARTIGOS CIENTÍFICOS SOBRE O COVID-19

Este projeto visa realizar a tradução livre de artigos científicos relacionados ao COVID-19, publicados em revistas internacionais de renome, com o objetivo de fornecer material traduzido e facilitar a compreensão e acesso à informação relevante aos profissionais de saúde de diversas áreas e a população em geral. Não há conflitos de interesse.

Título original: Acute respiratory distress syndrome: Clinical features, diagnosis, and complications in adults

Autor: Mark D. Siegel, MD.

Editor de seção: Polly E. Parsons, MD.

Editor adjunto: Geraldine Finlay, MD.

Publicado em: UpToDate, fevereiro de 2020.

Última atualização em: 13 de março, 2020.

Síndrome do desconforto respiratório agudo: características clínicas, diagnóstico e complicações em adultos.

INTRODUÇÃO

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é uma forma aguda, difusa e inflamatória de lesão pulmonar associada a uma variedade de etiologias. O reconhecimento e o tratamento imediato da SDRA são críticos para reduzir a alta mortalidade associada. A apresentação clínica, avaliação diagnóstica e complicações da SDRA são revisadas aqui. A epidemiologia, patogênese, etiologia, manejo e prognóstico da SDRA são discutidos separadamente.

ASPECTOS CLÍNICOS

Pacientes com SDRA apresentam os aspectos clínicos próprios da SDRA, bem como os decorrentes do evento incitante. No entanto, as manifestações são tão

inespecíficas que, muitas vezes, o diagnóstico é perdido até que a doença progrida.

Achados da síndrome do desconforto respiratório agudo – a SDRA deve ser suspeitada em pacientes com sintomas progressivos de dispneia, necessidade crescente de oxigênio e infiltrados alveolares nas imagens de tórax dentro 6 a 72h após um evento incitante (tabela 1).

Histórico e exame físico – os pacientes, geralmente, apresentam dispneia e uma redução na saturação arterial de oxigênio após 6 a 72h (ou até uma semana) após um evento incitante (tabela 1). Ao exame, pacientes podem apresentar taquipneia, taquicardia e crepitações difusas. Quando grave, confusão aguda, dificuldade respiratória, cianose e diaforese podem ser evidentes. Tosse, dor no peito, chiado no peito, hemoptise e febre são inconsistentes e principalmente causadas pela etiologia subjacente.

Testes laboratoriais – os testes laboratoriais são inespecíficos. Um hemograma completo pode revelar

uma série de contagens de glóbulos brancos (normal, elevado ou diminuído), com ou sem desvio à esquerda (resposta ao estresse). Os exames químicos de rotina podem evidenciar lesão em órgãos que reflita hipoxemia grave ou choque associado e inflamação sistêmica (por exemplo, lesão renal aguda ou transaminite). O tempo de protrombina e o tempo parcial de tromboplastina ativada podem ser prolongados e o dímero D elevado, mas as evidências laboratoriais de coagulopatia intravascular disseminada (CID), geralmente, são limitadas a pacientes com sepse ou malignidade associada.

Por definição, a análise gasométrica arterial (ABG) mostra hipoxemia, que, geralmente, é acompanhada inicialmente por alcalose respiratória aguda e um gradiente elevado de oxigênio alveolar-arterial (calculadora 1). O desenvolvimento de acidose respiratória hipercápnica aguda é um sinal ameaçador e pode representar SDRA grave com parada respiratória iminente. A acidose metabólica por hipoxemia é incomum e, se presente, é mais provável que seja devido à etiologia precipitante (por exemplo, sepse) ou lesão de órgão associada (por exemplo, lesão renal aguda).

Imagem – os achados em imagens são variáveis e dependem da gravidade da SDRA. A radiografia inicial de tórax, geralmente, apresenta opacidades alveolares difusas bilaterais com atelectasia dependente (imagem 1), embora os achados possam ser sutis. A tomografia computadorizada (TC) do tórax pode mostrar opacidades espaciais difusas e/ou coalescentes do espaço aéreo que, geralmente, são mais aparentes nas zonas pulmonares dependentes (imagem 2). As opacidades podem ser sutis (por exemplo, vidro fosco irregular), particularmente no início da SDRA, mas podem adquirir aparência consolidada à medida que há piora do quadro.

A aparência radiográfica da SDRA muda com o tempo, cujos detalhes serão discutidos abaixo.

A ultrassonografia pulmonar à beira do leito permanece sob investigação, mas estudos preliminares relatam

uma sensibilidade de 83 a 92% para o diagnóstico de SDRA em comparação com a TC de tórax.

Achados do evento incitante – achados clínicos relacionados à etiologia subjacente também podem existir na apresentação (tabela 1). Como exemplo, pacientes com SDRA devido à sepse induzida por pneumonia, pode haver febre, hipotensão, leucocitose com desvio para esquerda, consolidação lobar e acidose láctica; ou pacientes com choque também podem ter evidências de falência de órgãos, incluindo transaminite e insuficiência renal.

As características apresentadas pelo evento incitante frequentemente mascaram as manifestações da SDRA. Como exemplo, as opacidades das atelectasias relacionadas à pancreatite podem imitar a SDRA, levando a um atraso no diagnóstico.

As causas mais comuns da SDRA são:

- Sepse.
- Pneumonia infecciosa ou aspirativa.
- Trauma e queimaduras.
- Pancreatite.
- Inalação de fumaça
- Choque.
- Lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão.
- Cirurgia cardiotorácica.
- Transplante de células-tronco hematopoiéticas.
- Toxicidade por drogas.

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA INICIAL

A avaliação diagnóstica está focada na identificação da SDRA e sua causa (tabela 1) e na avaliação de possíveis etiologias simuladas.

Avaliação geral e testes – para a maioria dos pacientes com suspeita de SDRA, o teste inicial geralmente envolve o seguinte:

- **História completa e exame clínico:** os médicos devem perguntar sobre febre, tosse produtiva, dor do tipo pleurítica e aspiração testemunhada (pode sugerir pneumonia infecciosa ou

aspirativa), ortopnéia (pode sugerir edema pulmonar cardiogênico) e hemoptise (pode sugerir câncer, vasculite, hemorragia alveolar). Deve-se perguntar sobre histórico de asma (pode sugerir vasculite), disfunção cardíaca, câncer, transplante de células-tronco ou fibrose pulmonar (pode sugerir edema pulmonar cardiogênico, disseminação de tumor linfangítico, reação imune ou pneumonite intersticial, respectivamente) e sintomas abdominais (dor, vômito ou diarreia podem sugerir pancreatite, colite ou ruptura de víscera). Deve-se procurar evidências de trauma recente, cirurgia, inalação de fumaça ou outras toxinas, contato com doentes, exposições ambientais ou ocupacionais (por exemplo, exposição a animais e consumo de fogo), viagens, gravidez, parto, transplante, transfusões, uso de drogas ilícitas (inaladas, intravenosas e orais) e alterações recentes nos medicamentos prescritos (por exemplo, antibióticos, amiodarona, quimioterapia).

- No exame, o clínico deve avaliar sinais de edema pulmonar cardiogênico agudo (por exemplo, pressão venosa jugular elevada, estalidos, sopros, galopes S3/S4 e edema nos membros inferiores) e pneumonia (por exemplo, som maciço à percussão, estertores, egofonia ou respiração brônquica). O abdome deve ser examinado quanto à sensibilidade e distensão e/ou ausência de sons intestinais para sugerir etiologias subdiafragmáticas para a SDRA. A pele deve ser examinada em busca de queimaduras, erupções, feridas, marcas em rastro e manifestações sistêmicas de embolia séptica. Os linfonodos devem ser examinados quanto ao tamanho e sensibilidade (por exemplo, possíveis infecções ou câncer). Os dentes devem ser examinados como possível fonte de sepse. O estado de hidratação deve ser

avaliado (por exemplo, avaliação de mucosas e turgor da pele) e o balanço hídrico calculado, se possível.

- Ocasionalmente, pode ser difícil avaliar o estado de hidratação, especialmente em pacientes mais idosos. Dessa forma, ferramentas hemodinâmicas à beira do leito podem fornecer dados suplementares para ajudar a informar esses dados.
- **Estudo laboratorial:** os estudos laboratoriais devem incluir hemograma completo, exames químicos, testes de função hepática, estudos de coagulação e análise de gasometria arterial (ABG). Alguns médicos ainda avaliam os níveis de dímero D, troponina e lactato para investigar etiológicas comuns que podem causar ou imitar SDRA. Os níveis do peptídeo natriurético cerebral (BNP) são frequentemente solicitados na avaliação de edema pulmonar cardiogênico. A lipase deve ser avaliada em pacientes com sintomas abdominais, principalmente se o paciente não tiver outros fatores de risco óbvios para SDRA.
- **Imagem:** todos os pacientes com suspeita de SDRA devem fazer uma radiografia de tórax, pois a imagem anormal é essencial para o diagnóstico da SDRA. A radiografia torácica também é fundamental para avaliar etiologias da SDRA (por exemplo, consolidação lobar e broncogramas aéreos consistentes com pneumonia), bem como para condições que imitam a SDRA, particularmente o edema pulmonar cardiogênico agudo (por exemplo, congestão venosa pulmonar, derrame pleural, linhas de Kerley B. e cardiomegalia).
 - Embora a TC de tórax não seja necessária para o diagnóstico, pode ser útil quando houver necessidade de uma avaliação pulmonar mais detalhada (por exemplo, buscando evidências de cavitação, derrame pleural ou doença pulmonar intersticial crônica, que pode ser esquecida na radiografia torácica).

- Imagens adicionais podem ser realizadas quando houver suspeita de etiologias específicas para SDRA. Por exemplo, TC ou ressonância magnética cerebral (por exemplo, para pacientes traumatizados) ou TC do abdome (por exemplo, para pacientes com suspeita de pancreatite, abscesso, colite, peritonite, apendicite) ou pelve (para pacientes com suspeita de produtos fetais retidos) podem ser úteis para procurar evidências patológicas associadas.

- **Eletrocardiograma:** a eletrocardiografia deve ser obtida na busca de evidências de disfunção cardíaca, incluindo arritmias, alterações óbvias consistentes com sobrecarga ventricular direita ou esquerda ou alterações no segmento ST para sugerir isquemia.
- **Estudos microbiológicos:** quando possível, deve-se obter uma amostragem do trato respiratório (por exemplo, escarro ou aspirado endotraqueal) para coloração de Gram e cultura do escarro e/ou aspirado endotraqueal. Legionela urinária e antígeno estreptocócico também devem ser enviados quando houver suspeita de pneumonia, juntamente com culturas de outros fluidos corporais, como sangue e urina, conforme a apresentação do paciente. A interpretação da cultura do escarro deve ser realizada no contexto da coloração de Gram.

Excluindo o edema pulmonar cardiogênico agudo – o edema pulmonar cardiogênico agudo é a condição mais importante a ser excluída, o qual pode ser difícil de distinguir da SDRA. Na prática, a maioria dos médicos usa a avaliação clínica e BNP ou proBNP N-terminal (NT-proBNP), com ou sem ecocardiograma transtorácico para confirmar ou excluir o edema pulmonar.

- **Avaliação clínica:** o edema pulmonar cardiogênico geralmente ocorre devido à disfunção sistólica ou diastólica do ventrículo esquerdo, mas também pode ocorrer por

sobrecarga de líquidos, hipertensão grave ou doença renal grave. Pode ser diferenciado da SDRA pela evidência de disfunção cardíaca (por exemplo, galope S3 ou S4, sopro novo ou alterado), pressões elevadas de enchimento do lado direito (por exemplo, pressão venosa jugular elevada, edema nas pernas) ou anormalidade radiográficas relacionadas (por exemplo, congestão venosa pulmonar, linhas de Kerley B., cardiomegalia e derrame pleural). Uma resposta à diurese também pode confirmar o diagnóstico retrospectivamente.

- **BNP ou NT-proBNP:** em pacientes com suspeita de SDRA, o BNP sozinho, em geral, não é um indicador confiável para distinguir a SDRA do edema. Em vez disso, deve ser utilizado em conjunto com a avaliação clínica para fazer a distinção. Um estudo observacional descobriu que um nível de BNP plasmático inferior a 100 pg/mL identificou a SDRA com sensibilidade e especificidade de 27% e 95%, respectivamente. Assim, um nível plasmático de BNP abaixo de 100 pg/mL pode favorecer a SDRA, mas níveis mais altos não confirmam a insuficiência cardíaca e nem excluem a SDRA.
- **Ecocardiograma transtorácico (ETT):** em pacientes com suspeita de SDRA, a ETT pode ser realizada para buscar evidências de disfunção cardíaca quando o edema pulmonar cardiogênico não puder ser excluído por achados laboratoriais ou imagens. A ETT não é necessária rotineiramente se a suspeita clínica de edema pulmonar for baixa e a investigação apontar claramente para causas não cardiogênicas de infiltrados pulmonares.
 - Uma fração de ejeção normal pode favorecer a SDRA, enquanto disfunção valvar aórtica ou mitral grave, disfunção diastólica grave ou fração de ejeção do ventrículo esquerdo severamente reduzida pode favorecer edema pulmonar cardiogênico. No entanto, esses achados são inespecíficos. Por exemplo, alguns precipitantes da SDRA

(por exemplo, coque séptico) podem causar uma cardiomiopatia aguda que se desenvolve concomitantemente com a SDRA. Por outro lado, se a função cardíaca esquerda parecer normal, pode ocorrer edema pulmonar devido à sobrecarga de volume (por exemplo, edema pulmonar decorrente de transfusões de produtos sanguíneos, sobrecarga de fluidos por ressuscitação agressiva de fluidos). Além disso, a SDRA pode coexistir com edema pulmonar cardiogênico; embora o diagnóstico de SDRA exija a exclusão do edema hidrostático, é evidente que pacientes com sobrecarga de volume podem desenvolver lesão pulmonar aguda, apoiada pela observação de elevadas pressões de oclusão da artéria pulmonar quando cateteres são colocados na artéria pulmonar de pacientes com SDRA.

- Para aqueles em que o diagnóstico de edema pulmonar cardiogênico permanece incerto (o que é raro), testes adicionais podem ser indicados.

TESTES ADICIONAIS

Diagnóstico e etiologia são aparentes – na maioria dos pacientes, um diagnóstico preliminar da SDRA e sua etiologia podem ser confirmados com a avaliação inicial enquanto os pacientes recebem terapia de suporte (por exemplo, oxigênio, ventilação mecânica com baixo volume corrente e controle conservador de fluidos). Nesses indivíduos, nenhuma investigação adicional é necessária, principalmente se eles mostram sinais de estabilização e/ou melhora.

Diagnóstico e etiologia não são claros – em uma pequena proporção de pacientes, testes adicionais podem ser necessários nas seguintes circunstâncias:

- Quando a avaliação inicial não é suficiente para excluir o edema pulmonar cardiogênico agudo

ou sugere uma causa específica para SDRA (por exemplo, nenhum fator de risco óbvio).

- Quando uma etiologia incomum (por exemplo, pneumonia fúngica) ou uma condição alternativa que imita a SDRA (por exemplo, hemorragia alveolar difusa, pneumonia por pneumocisto).

A suspeita de qualquer uma dessas situações em potencial pode ser levantada durante a avaliação inicial ou quando os pacientes desenvolvem hipoxemia progressiva apesar dos cuidados de suporte adequados.

Testes adicionais podem envolver reavaliação do estado de hidratação, exames laboratoriais adicionais, cateterismo cardíaco direito, broncoscopia com lavagem broncoalveolar (LBA) e, raramente, biópsia pulmonar. A escolha entre esses testes é individualizada e depende da condição suspeita que precisa ser confirmada ou excluída, bem como da segurança dos testes e do valor terapêutico e prognóstico do teste.

Garantia do status normal de fluido – os pacientes devem ser reavaliados clinicamente quanto ao status de líquidos. Para pacientes cujo status de líquidos é avaliado como normal e o edema pulmonar cardiogênico foi suficientemente excluído, nenhum teste adicional é necessário. Para aqueles em que o status de fluidos permanece incerto, sugerimos o seguinte:

- **Ecocardiografia formal:** ecocardiograma transtorácico (ETT; se ainda não foi realizado) com ou sem teste de derivação pode avaliar a função ventricular esquerda e a patologia valvar. Raramente o ETT é valioso se houver suspeita de endocardite ou etiologia valvar complexa.
- **Cateterismo cardíaco direito (RHC):** embora não exista valor para RHC de rotina, tanto para diagnóstico quanto para o tratamento da SDRA, pode ser útil ocasionalmente se o status de fluidos permanecer incerto, apesar de outros meios de teste.
- **Ferramentas de monitoramento hemodinâmico à beira do leito:** se uma

avaliação rápida for necessária, a ultrassonografia pulmonar ao leito pode ser útil na distinção das linhas B com uma morfologia pleural suave (que pode indicar edema pulmonar cardiogênico) das linhas B com morfologia pleural irregular (que pode sugerir SDRA). A ultrassonografia cardíaca à beira do leito está sendo cada vez mais utilizada para avaliação rápida da morfologia e função das paredes do ventrículo esquerdo e direito em pacientes com choque, mas não se deve suplantá-la a ecocardiografia como padrão ouro. Ferramentas adicionais à beira do leito, como elevação passiva das pernas e análise de contornos de pulso em resposta a um desafio com fluidos, são novas ferramentas que podem auxiliar na determinação do status do volume em pacientes com choque, mas seu papel na avaliação do status de volume em pacientes com SDRA não é claro.

A escolha entre esses testes depende do clínico e deve levar em consideração a experiência do médico, a segurança do procedimento e a sensibilidade do diagnóstico do teste selecionado.

Broncoscopia (lavagem broncoalveolar) – a broncoscopia é mais útil quando a causa da SDRA é incerta e aumenta a preocupação de que a etiologia possa exigir tratamento específico. Por exemplo, a broncoscopia pode ajudar os médicos a identificar etiologias infecciosas para SDRA, geralmente pneumonia, fornecendo amostras para cultura quando o escarro estiver indisponível ou não revelar uma causa (por exemplo, infecções micóticas invasivas, tuberculose ou pneumocisto). A broncoscopia também pode ajudar os médicos a diagnosticar causas não-infecciosas específicas da SDRA (por exemplo, pneumonia eosinofílica aguda [PEA]) ou condições que imitam a SDRA (por exemplo, hemorragia alveolar difusa, carcinomatose linfagítica), fornecendo amostras para análises citológicas ou bioquímicas. A broncoscopia é geralmente considerada valiosa quando se suspeita do seguinte:

- **Infecção oculta/pneumonia:** a pneumonia bilateral pode causar ou imitar a SDRA. Em muitos casos, é difícil decidir o que é realmente pneumonia bilateral e o que é SDRA. Assim, muitos pacientes com SDRA acabam sendo tratados empiricamente com antibióticos. Isso foi ilustrado por um estudo de autópsia que encontrou pneumonia em 58% dos pacientes com SDRA, embora se suspeitasse de pneumonia antemortem em apenas 20%. Além disso, 20% dos pacientes que pensavam ter pneumonia não tinham evidências histológicas de pneumonia. A broncoscopia pode ser útil quando organismos específicos precisam ser descartados ou são suspeitos. Exemplos incluem pacientes com histórico de exposição à tuberculose, imunossupressão, fatores de risco para fungos (histórico de viagens, neutropenia), vírus selecionados (por exemplo, citomegalovírus [CMV] em pacientes transplantados, varicela em mulheres grávidas) ou parasitas (por exemplo, viagens), suspeita de nocardias (por exemplo, lesão cerebral coexistente) ou organismos resistentes em pacientes com bronquiectasia. Testes específicos incluem:
 - **Sorologia e culturas específicas do local:** inclui culturas de fungos, sangue e específicas do local (incluindo líquidos cefalorraquidiano), antígeno da gripe, títulos virais (por exemplo, CMV, vírus Epstein Barr), antígeno criptocócico e níveis de beta-D glucano e galactomanano.
 - **LBA:** o LBA é importante na identificação de organismos culpados se o escarro ou aspirados endotraqueais não forem reveladores (por exemplo, fungos, *Pneumocystis jirovecii*, *actinomyces* e espécies de *Nocardia*).
- **Selecionar condições inflamatórias ou câncer oculto:** condições como hemorragia alveolar difusa (DAH) ou PEA podem ser facilmente identificadas no lavado broncoalveolar (LBA).

Eosinófilos elevados no LBA também podem ser úteis para o diagnóstico da síndrome de Churg-Strauss ou pneumonia eosinofílica crônica (PEC). Menos comumente, a malignidade invasiva pode ser identificada na citologia de LBA.

- **Outros:** a recuperação de partículas alimentares reconhecíveis ou macrófagos carregados de lipídeos no LBA pode sugerir pneumonite por aspiração ou pneumonia lipóide, embora o diagnóstico definitivo de pneumonia lipóide exija biópsia. A recuperação de células cancerígenas suporta linfangite ou embolia pulmonar.

Uma vez tomada a decisão de prosseguir com a broncoscopia e obtido o consentimento, as vias aéreas devem ser visualmente inspecionadas quanto a edema, infecções, secreções, corpos estranhos, lipídeos ou partículas de alimentos e massas endobrônquicas. O líquido de lavagem, com ou sem escovagem brônquica, deve ser retirado das regiões mais afetadas do pulmão. As amostras devem ser analisadas quanto à contagem de células (incluindo eosinófilos), análise microbiológica (rotina, fúngica, viral), nível de galactomanano e análise citológica para organismos (por exemplo, fungos, CMV, micobactérias, *actinomyces* e espécies de *Nocardia*) e malignidade.

A broncoscopia em pacientes mecanicamente ventilados com hipoxemia tem um espectro de complicações semelhante ao de pacientes com respiração espontânea (por exemplo, barotrauma, sangramento, hipotensão, hipoxemia), mas se presume que o risco de complicações seja maior (particularmente barotrauma e hipoxemia).

A decisão de prosseguir com a broncoscopia deve pesar o risco processual contra sua sensibilidade diagnóstica para a condição suspeita. As condições com alta sensibilidade incluem infecções (principalmente antes do início dos antibióticos), DAH e PEA. Por outro lado, sua sensibilidade diagnóstica para muitas doenças pulmonares intersticiais (por exemplo, pneumonite intersticial aguda [AIP], exacerbações agudas de fibrose pulmonar idiopática [AEIPF], pneumonia de organização

criptogênica [COP], pneumonia de organização fibrinosa aguda [AFOP]) ou vasculite pulmonar é ruim. Se a broncoscopia não for considerada segura, o mini-LBA pode ser uma alternativa, embora a sensibilidade seja provavelmente menos do que a broncoscopia.

A biópsia endobrônquica, geralmente, não é indicada em pacientes com SDRA, a menos que seja identificada uma massa endobrônquica oculta durante a broncoscopia.

Orientações sobre a realização da broncoscopia em pacientes com infecções de alto risco, como a doença por coronavírus-2019 (Covid-19), vírus Ebola e outros microrganismos altamente infecciosos pode ser encontrada na Associação Americana de Broncologia e Pneumologia Intervencionista.

Biópsia pulmonar – a biópsia pulmonar raramente é realizada durante a avaliação diagnóstica de pacientes com suspeita de SDRA. Na maioria das circunstâncias, evidências suficientes estão disponíveis em estudos menos invasivos para fornecer um diagnóstico de SDRA e identificar a etiologia ou um distúrbio de imitação. As indicações para biópsia pulmonar variam, mas incluem pacientes nos quais um diagnóstico não foi alcançado com meios menos invasivos, pacientes nos quais se suspeita de uma patologia específica e/ou etiologia reversível (por exemplo, vasculite por lúpus, COP) ou aqueles em que as informações de diagnóstico podem informar decisões terapêuticas e prognósticas, incluindo a retirada do suporte ventilatório. Exemplos em que uma biópsia pulmonar pode ser útil incluem suspeita de infecção fúngica invasiva ou outra infecção pulmonar, COP, AEIPF, suspeita de AIP, vasculite pulmonar ou câncer invasivo (por exemplo, infiltrados leucêmicos, disseminação linfagítica, embolia tumoral). A decisão de biópsia é individualizada e precisa ser discutida com os responsáveis; em todos os casos, o risco de biópsia deve ser ponderado contra os benefícios da obtenção de informação de diagnóstico que possam subsidiar decisões terapêuticas e prognósticas. É importante ressaltar que a sensibilidade da biópsia ou sua ausência e a probabilidade incerta de identificar etiologias

irreversíveis devem ser claramente explicadas antes de prosseguir com o procedimento.

Dados para apoiar o valor da biópsia pulmonar em pacientes críticos são derivados de uma série de casos retrospectivos. Na maioria dos estudos, a biópsia pulmonar, obtida principalmente em pacientes que já receberam antibióticos e esteroides de amplo espectro, forneceu um diagnóstico em aproximadamente dois terços dos casos. Como exemplos:

- Em uma metanálise de 14 séries de casos (total de 512 pacientes), os diagnósticos mais comuns foram: fibrose/pneumonite (25%); infecção (por exemplo, CMV, fungo; 20%); e dano alveolar difuso ([DAD]; ou seja, SDRA ou AIP; 16%).
- Por outro lado, em uma revisão menor de 30 pacientes, uma proporção maior (quase três quartos) apresentou DAD (a patologia mais comum subjacente à SDRA) na biópsia.

Essa variabilidade provavelmente reflete a grande variação na prática entre os médicos ao escolher a biópsia pulmonar nessa população. As decisões terapêuticas foram alteradas na maioria (até dois terços) dos pacientes submetidos à biópsia, desde a implementação de uma nova ou aumento de uma terapia anterior (geralmente esteroides) até a retirada da terapia desnecessária ou tratamento de sustentação de vida. Aproximadamente um terço dos pacientes apresentam complicações, geralmente bem toleradas (por exemplo, pneumotórax). Embora os estudos não relatem mortes relacionadas ao procedimento, a mortalidade após a biópsia diagnóstica é geralmente superior a 50%, provavelmente refletindo a identificação de etiologias que não respondem à terapia. A sobrevivência tende a ser melhor naqueles em que uma doença responsiva aos esteroides é identificada.

Na maioria dos casos, embora o risco de complicações seja provavelmente maior, a biópsia pulmonar videoassistida é preferida à biópsia transbrônquica, pois, em geral, apresenta um maior rendimento diagnóstico para as possíveis etiologias de interesse nessa população e a maioria dos estudos relatados

incluem apenas pacientes que foram submetidos à biópsia cirúrgica. No entanto, dois pequenos estudos retrospectivos relataram um rendimento diagnóstico para biópsia transbrônquica em pacientes críticos ventilados, semelhante ao relatado para biópsia pulmonar cirúrgica.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Uma variedade de condições podem apresentar-se como insuficiência respiratória hipoxêmica aguda com opacidades alveolares bilaterais e, por isso, devem ser consideradas sempre que suspeita-se de SDRA [23]. É importante notar que um número quase ilimitado de condições pulmonares pode apresentar-se com infiltrações bilaterais e hipoxemia. Portanto, é indispensável que estudos diagnósticos prévios feitos antes da admissão, particularmente radiografias de tórax e tomografias computadorizadas (TC), sejam revisados para documentar que as anormalidades identificadas são novas.

Edema pulmonar cardiogênico agudo – Distinguir edema cardiogênico pulmonar agudo de SDRA é essencial para o diagnóstico de SDRA e isso é discutido anteriormente. (Veja 'Excluindo edema pulmonar cardiogênico agudo' acima e 'Assegurando estado de fluido normal' acima.)

Pneumonia bilateral – Pneumonia bilateral pode simular SDRA, mas também pode ser uma etiologia de SDRA e em muitos casos é difícil distinguir pneumonia de SDRA. (Veja 'Broncoscopia (escova, lavagem broncoalveolar)' acima.)

Hemorragia alveolar difusa – Várias condições são associadas com hemorragia alveolar difusa (HAD), uma condição que simula SDRA (tabela 2). Até dois terços vão apresentar-se com hemoptise, e alguns pacientes apresentam-se com angústia respiratória de início súbito, sintomas que são incomuns para pacientes com SDRA. Broncoscopia e lavagem broncoalveolar (LBA) também ajudam a distinguir HAD de SARS. Na HAD, o clínico pode avaliar secreções sanguinolentas

espumosas ao longo das vias aéreas, aumentando a quantidade de células sanguíneas vermelhas em amostras de LBA periódicas, e macrófagos carregados de hemossiderina no fluido de LBA. Contudo, estes achados não são específicos e mais formas sutis de hemorragia podem não ser evidentes na LBA. (Veja "As síndromes de hemorragia alveolar difusa" e 'Broncoscopia (escova, lavagem broncoalveolar)' acima.)

Condições inflamatórias ou autoimunes – Várias condições inflamatórias agudas específicas podem simular SDRA, mas elas podem ser distinguidas por um tempo de início mais prolongado (e.g., maior do que uma semana) e por achados patológicos específicos na biópsia. Algumas condições podem apresentar-se de uma maneira que é indistinguível da SDRA com o início agudo de insuflações pulmonares bilaterais e hipoxemia. Se o termo SDRA deve ser usado para descrever estas condições é uma questão incerta; todavia, é importante considerar estes diagnósticos, alguns dos quais são reversíveis com tratamentos específicos. Com exceção da pneumonia eosinofílica aguda (PEA), a qual pode ser diagnosticada broncoscopicamente, a maioria só pode ser definitivamente distinguida de SDRA na biópsia pulmonar.

Pneumonia eosinofílica aguda – A PEA ocorre em indivíduos previamente saudáveis e é caracterizada por tosse, febre, dispneia e ocasionalmente por dor torácica. Ela pode ser distinguida de SDRA em amostras de LBA pela identificação de grande número de eosinófilos, tipicamente 35 a 55 por cento de todas as células recuperadas [24,25]. Eosinofilia periférica pode ou não estar presente [26].

Vasculite pulmonare – Vasculite pulmonar (e.g., lúpus eritematoso sistêmico, granulomatose com poliangiite [antigamente granulomatose de Wegener], síndrome de Goodpasture, granulomatose eosinofílica com poliangiite [síndrome de Churg-Strauss]) é um fenômeno raro que pode ser suspeito em pacientes com diagnóstico reumatológico conhecido ou asma subjacente (Churg-Strauss), ou em pacientes que

apresentam hemoptise. Essas condições podem ser distinguidas de SDRA por sorologia incluindo um painel reumatológico (e.g., anticorpo antinuclear [ANA], DNA de cadeia dupla) ou painel de vasculite (e.g., c- e p- anticorpo anticitoplasma de neutrófilo [ANCA], anticorpo antimembrana basal glomerular [anti-GBMA]). Embora a síndrome de Churg-Strauss possa ser suspeita com base em eosinófilos elevados na LBA, a LBA não é tipicamente diagnóstica e a biópsia pulmonar é frequentemente necessária. (Veja "Doença anti-GBM (Goodpasture): Patogênese, manifestações clínicas, e diagnóstico" e "Granulomatose com poliangiite e poliangiite microscópica: envolvimento do trato respiratório" e "Diagnóstico e recursos clínicos de granulomatose eosinofílica com poliangiite (Churg-Strauss)" e 'Biópsia pulmonar').

Pneumonia em organização criptogênica (POC) – POC pode ser suspeita em pacientes que apresentam sintomas de pneumonia não resolvida anunciada por uma doença semelhante à gripe. A LBA geralmente contém uma proporção menor de macrófagos e proporções maiores de linfócitos, neutrófilos e eosinófilos do que em pacientes saudáveis. O diagnóstico é feito descartando-se causas infecciosas de pneumonia e documentando-se mudanças patológicas típicas em biópsia pulmonar. (Veja "Pneumonia em organização criptogênica" e 'Biópsia pulmonar' acima.)

Pneumonite intersticial aguda (PIA; síndrome de Hamman-Rich) – PIA é uma forma rara e fulminante de lesão pulmonar difusa que tem uma apresentação semelhante a SDRA. Muitas pessoas consideram a PIA um subconjunto da SDRA idiopática desde que as suas manifestações clínicas sejam similares e ambas demonstrem dano alveolar difuso (DAD) na histopatologia. A característica distinguível é que a SDRA é tipicamente associada com um fator de risco identificável, enquanto que a PIA não é. Quando PIA é suspeito, a biópsia pulmonar é geralmente requerida desde que a LBA broncoscópica não seja diagnóstica. (Veja "Pneumonia intersticial aguda (síndrome de Hamman-Rich)" e 'Biópsia pulmonar' acima)

Exacerbação aguda de fibrose pulmonar idiopática (EAFPI) – Como SDRA, os achados patológicos de EAFPI são influenciados por DAD/PIA, mas o prognóstico é substancialmente pior. Essa possibilidade de diagnóstico é facilmente negligenciada em pacientes com doença pulmonar intersticial não diagnosticada previamente. O diagnóstico é sugerido por revisão cuidadosa de imagens de tomografia computadorizada e de radiografia de tórax prévias e atuais que podem revelar mudanças compatíveis com FPI subjacente. Quando EAFPI é suspeito, a biópsia pulmonar é geralmente requerida desde que a LBA broncoscópica não seja diagnóstica. (Veja "Tratamento de fibrose pulmonar idiopática", seção sobre 'Exacerbações aguda' e 'Biópsia pulmonar' acima.)

Pneumonia aguda fibrinosa e organizante (AFOP) – AFOP é uma doença de enchimento alveolar rara que pode ser idiopática ou pode suceder de um transplante de órgão. Ela só pode ser distinguida de SDRA patologicamente em biópsia pulmonar.

Malignidade Disseminada – O câncer pode disseminar-se pelos pulmões (câncer invasivo) ou pelos linfáticos (disseminação linfagítica) tão rapidamente que a consequente insuficiência respiratória pode ser confundida com SDRA. Deve-se suspeitar disso em pacientes com malignidade (linfoma, leucemia aguda, ou tumores sólidos) (tabela 3) que tenham dispneia e hipoxemia inexplicadas progressivas e não responsivas a terapia de suporte tal como antibióticos. A preparação citológica de amostras broncoscópicas (e.g., escovação, lavagem) ocasionalmente revela células malignas. Raramente, a broncoscopia pode revelar uma lesão endobronquial não detectada em imagem e a amostragem de cateter de artéria pulmonar pode detectar células malignas. Biópsia pulmonar é tipicamente diagnóstica. (Veja "Embolia tumoral pulmonar e carcinomatose linfagítica em adultos: Avaliação diagnóstica e conduta" e 'Biópsia pulmonar' acima.)

Outros – Síndromes embólicas podem apresentar-se com hipoxemia e opacidades bilaterais. Elas geralmente têm um início abrupto em um quadro clínico apropriado

tal como em pacientes com fraturas ortopédicas (síndrome da embolia gordurosa [SEG]) ou pacientes periparto (síndrome da embolia por líquido amniótico [AFES]). Ocasionalmente, detritos de gordura ou de líquido amniótico podem ser identificados na LBA para amparar um diagnóstico clínico de embolia gordurosa ou de embolia por líquido amniótico, embora isso não seja diagnóstico. Embolia pulmonar (EP) também é tipicamente abrupta no início, mas opacidades bilaterais são incomuns salvo se complicada por infarto ou pneumonite. EP pode ser facilmente distinguida em angiografia pulmonar por tomografia computadorizada. Embolia aérea sempre deve ser suspeita quando pacientes sofrem dificuldade respiratória de início súbito no quadro de um fator de risco conhecido, inserção de cateter intravenoso ou trauma. Um ecocardiograma transtorácico pode identificar ar no espaço intravascular.

DIAGNÓSTICO

Para a maioria dos pacientes, SDRA é um diagnóstico clínico de exclusão. Embora SDRA possa ser diagnosticada histopatologicamente (e.g., classicamente dano alveolar difuso [DAD] nos estágios iniciais), os clínicos tipicamente apenas realizam biópsia pulmonar para confirmar ou excluir outras etiologias importantes que podem causar ou simular SDRA. Por ser subidentificada, é essencial ter uma suspeita clínica alta de SDRA em pacientes em risco.

Diagnóstico clínico (definição de Berlim) – SDRA pode ser diagnosticada uma vez que edema pulmonar cardiogênico e causas alternativas de insuficiência respiratória hipoxêmica aguda e de infiltrados bilaterais tenham sido excluídas. A Definição de Berlim de SDRA exige que todos os seguintes critérios estejam presentes para diagnóstico [27,28]:

- Sintomas respiratórios devem ter começado dentro de uma semana de um insulto clínico conhecido, ou o paciente deve ter sintomas novos ou agravantes durante a semana anterior.

- Opacidades bilaterais devem estar presentes em uma radiografia de tórax ou em um exame de tomografia computadorizada (TC). Essas opacidades devem não ser completamente explicadas por efusões pleurais, colapso lobar, colapso pulmonar, ou nódulos pulmonares.
- A insuficiência respiratória do paciente deve não ser completamente explicada por insuficiência cardíaca ou sobrecarga de fluidos. Uma avaliação objetiva (e.g., ecocardiografia) para excluir edema pulmonar hidrostático é requerida se nenhum fator de risco para SDRA estiver presente.
- Uma diminuição moderada a grave de oxigenação deve estar presente, como definida pela proporção do oxigênio arterial pela fração de oxigênio inspirado (PaO₂/FiO₂). A gravidade da hipoxemia define a gravidade da SDRA:
 - SDRA branda – A PaO₂/FiO₂ é >200 mmHg, mas ≤300 mmHg, em quadros de ventilação que incluem pressão expiratória-final positiva (PEEP) ou pressão pelas vias aéreas contínua positiva (CPAP) ≤5 cm H₂O.
 - SDRA moderada – A PaO₂/FiO₂ é >100 mmHg, mas ≤200 mmHg, em quadros de ventilação que incluem PEEP ≤5 cm H₂O.
 - SDRA grave – A PaO₂/FiO₂ é ≤100 mmHg em quadros de ventilação que incluem PEEP ≤5 cm H₂O.

Determinar a PaO₂/FiO₂ exige análise gasométrica de sangue arterial (ABG). Para calcular a proporção PaO₂/FiO₂, a PaO₂ é mensurada em mmHg e a FiO₂ é expressada como um decimal entre 0,21 e 1. Como exemplo, se um paciente tem a PaO₂ de 60 mmHg enquanto recebe oxigênio de 80 por cento, então a proporção PaO₂/FiO₂ é 75 mmHg (isto é, 60 mmHg/0,8). Para pacientes cujas ABG não podem ser obtidas, a proporção da saturação de oxihemoglobina mensurada por oximetria de pulso (SpO₂) pela FiO₂ pode ser um substituto apropriado, de acordo com um estudo retrospectivo que encontrou que uma proporção

SpO₂/FiO₂ de 315 prediziu uma PaO₂/FiO₂ de 300 (o limiar para SDRA) com uma sensibilidade de 91 por cento e uma especificidade de 56 por cento [29]. Um estudo publicado pelo National Institutes of Health Prevention and Early Treatment of Acute Lung Injury (PETAL) Network investigou o uso de um método de imputação não linear para estimar a proporção PaO₂/FiO₂ a partir de medições disponíveis da SpO₂/FiO₂ (tabela 4) [30]. Dentre 1034 ABGs, das quais 650 foram associadas com uma SpO₂ menor do que ou igual a 96 por cento, a técnica não linear foi superior a outras medições usadas para imputar a proporção PaO₂/FiO₂, particularmente quando a SpO₂ era ≤96 por cento. Portanto, essa aproximação pode ser menos confiável para pacientes com SDRA branda. Por conta de a definição de consenso internacional sobre SDRA não especificar nenhum critério relacionado à etiologia subjacente, alguma incerteza permanece em relação a quais condições devem ou não devem ser incluídas sob a cobertura de diagnóstico de SDRA. Geralmente estão incluídos distúrbios que são conhecidos por causar dano alveolar difuso e por ter a possibilidade de resolver-se com o tempo. Portanto, pneumonia viral ou bacteriana difusa e lesões inalatórias agudas são incluídas, enquanto que pneumonia eosinofílica e hemorragia alveolar difusa associadas com doenças vasculares não são.

Estágios e diagnóstico patológicos – Pacientes com SDRA tendem a progredir por três estágios patológicos (figura 1) [31,32]. Portanto, a histopatologia associada com SDRA depende do estágio durante o qual o tecido pre ou post morte é obtido e se obtido tardiamente no curso da doença, ele pode apresentar características de todos os três estágios. A fase inicial tipicamente revela histopatologia compatível com DAD, enquanto que as fases posteriores (se o paciente sobreviver) são caracterizadas por fibroproliferação e fibrose.

- **Estágio exsudativo inicial (DAD)** – O estágio exsudativo inicial durante os 7 a 10 primeiros dias é caracterizado por DAD. DAD é uma reação não específica para lesão pulmonar a partir de uma variedade de causas (tabela 5). Ele é caracterizado por edema intersticial, inflamação

crônica e aguda, hiperplasia de célula tipo II, e formação de membrana hialina (fotografia 1) [33-35]. Detalhes adicionais são fornecidos separadamente.

A relação entre a definição clínica de SDRA e DAD tem sido descrita em vários estudos [17,36]. Em um estudo de autópsia de 356 pacientes que condisseram com o critério clínico para SDRA no momento da morte, a sensibilidade e especificidade da definição de Berlim foram de 89 e 63 por cento, respectivamente [36]. Dentre pacientes condizentes com o critério clínico para SDRA, 45 por cento tinham DAD na autópsia. A presença de DAD correlacionou com rigor, com DAD sendo encontrada em 12, 40 e 58 por cento daqueles com SDRA branda, moderada e grave, respectivamente. Pneumonia foi o achado patológico mais comum entre pacientes que condisseram com o critério clínico para SDRA, mas que não tiveram DAD. Investigação adicional é necessária para determinar se DAD pode prever prognóstico ou resposta a terapia.

- **Estágio fibroproliferativo** – Após aproximadamente 7 a 10 dias, um estágio proliferativo desenvolve-se, caracterizado por resolução de edema pulmonar, proliferação de células alveolares tipo II, metaplasia escamosa, infiltração intersticial por miofibroblastos, e deposição inicial de colágeno (fotografia 2). É desconhecido o quão longa essa fase dura, mas é provavelmente por volta de duas a três semanas.
- **Estágio fibrótico** – Alguns pacientes progridem para um estágio fibrótico, caracterizado por obliteração da arquitetura pulmonar normal, fibrose e formação de cisto. O grau de fibrose varia de mínimo a grave.

A proporção de pacientes que progridem pela fase inicial até alcançar as fases posteriores é desconhecida.

Os primeiros dias de SDRA são caracterizados por hipoxemia exigindo uma concentração moderada a alta de oxigênio inspirado e pressão expiratória final positiva (PEEDP). As infiltrações alveolares bilaterais e crepitações difusas são persistentes durante esse período e os pacientes podem ficar tênuos devido a hipoxemia grave. A maioria dos pacientes que sobrevivem a esse curso inicial começa a exibir melhor oxigenação e diminuição dos infiltrados alveolares ao longo dos dias seguintes. Isso pode permitir que a quantidade de suporte ventilatório seja diminuída e que a separação dele comece.

Alguns pacientes, cuja proporção é desconhecida, têm hipoxemia grave e persistente e permanecem dependentes de ventilação, o que pode representar a fase fibroproliferativa da SDRA. A fase fibroproliferativa da SDRA é caracterizada radiograficamente por progressão desde opacificação de espaço aéreo até um padrão reticular mais grosseiro de infiltração pulmonar. Essas mudanças dentro do parênquima pulmonar são frequentemente acompanhadas por hipoxemia persistente, baixa complacência pulmonar, espaço morto alto e ocasionalmente por hipertensão pulmonar progressiva. O curso pode tornar-se dominado por dependência persistente de ventilador. Essa fase precisa ser distinguida da pneumonia associada a ventilador (PAV) ou lesão pulmonar induzida por ventilador.

Os pulmões de pacientes que sobrevivem à fase fibroproliferativa entram em uma fase estendida de resolução e reparo. Hipoxemia e infiltrados pulmonares gradualmente melhoram ao longo de semanas a meses. A função cardiopulmonar frequentemente retorna a níveis próximos à linha de base por volta de seis meses ou mais após a lesão pulmonar inicial. Contudo, muitos sobreviventes à SDRA ficam com déficits físico, emocional, cognitivo e de função pulmonar.

CURSO CLÍNICO

COMPLICAÇÕES

Acesse: <http://www.toledo.ufpr.br/portal/artigos-cientificos-covid-19/>

Pacientes com SDRA têm alto risco de sofrer complicações relacionadas a ventilação mecânica ou doença crítica.

Complicações relacionadas a ventilação mecânica incluem:

- **Barotrauma** – Entre pacientes que são ventilados mecanicamente, SDRA é um fator de risco para barotrauma pulmonar devido ao estresse físico da ventilação mecânica por pressão positiva em membranas alveolares gravemente danificadas. Barotrauma pode ser uma complicação inicial ou tardia de SDRA. O diagnóstico, a prevenção e a conduta do barotrauma pulmonar são discutidos em detalhes separadamente.
- **Infecção nosocomial** – Infecções nosocomiais (e.g., pneumonia associada a ventilador [PAV], ou infecções relacionadas a cateter, *clostridium difficile*) são uma causa importante de morbidade e mortalidade em pacientes com SDRA [37-40]. Além disso, ser mecanicamente ventilado para SDRA em comparação com condições não relacionadas a SDRA é um fator de risco para PAV. Detalhes adicionais a respeito de infecções nosocomiais são discutidos separadamente.
- Outras consequências de ventilação mecânica ou distúrbios subjacentes (e.g., sepse) – Essas incluem falência múltipla dos órgãos, neuromiopatias de cuidados intensivos, e distúrbios de sono.

Outras complicações que frequentemente ocorrem durante o curso hospitalar de pacientes com SDRA incluem as seguintes:

- **Delírio** – SDRA é comumente complicada por delírio, cuja etiologia é provavelmente multifatorial [41].
- Pacientes criticamente doentes também têm alto risco para:
 - Trombose venosa profunda.

- Sangramento gastrointestinal devido a ulceração por estresse.
- Nutrição pobre.

LINKS DAS DIRETRIZES DA SOCIEDADE

Os links para diretrizes da sociedade e patrocinadas pelo governo de países e regiões selecionadas ao redor do mundo são fornecidos separadamente.

INFORMAÇÕES PARA PACIENTES

UpToDate oferece dois tipos de materiais educativos para paciente, "The Basics" e "Beyond the Basics". As partes educativas para paciente do The Basics são escritas em linguagem simples, no nível de leitura de grau 5 a 6, e elas respondem os quatro ou cinco questionamentos chave que um paciente poderia ter sobre uma determinada condição. Esses artigos são melhores para pacientes que querem uma visão geral e que preferem materiais curtos e fáceis de ler. As partes educativas para pacientes do Beyond the Basics são mais longas, mais sofisticadas e mais detalhadas. Esses artigos são escritos no nível de leitura de grau 10 a 12 e são melhores para pacientes que querem informações profundas e que estão acostumados com alguns jargões médicos. Aqui estão os artigos educativos para pacientes que são relevantes para este tópico. Nós encorajamos você a imprimir ou compartilhar por email esses tópicos para seus pacientes. (Você também pode localizar artigos educativos para paciente em uma variedade de assuntos pesquisando por "patient info" e a(as) palavra(s)-chave de interesse).

- Tópicos básicos (veja "Patient education: Acute respiratory distress syndrome (The Basics)").

RESUMO E RECOMENDAÇÕES

- A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) deve ser suspeita em pacientes com sintomas progressivos de dispnéia, uma necessidade crescente de oxigênio, e

infiltrações alveolares em imagem de tórax dentro de 6 a 72 horas (e até uma semana) de um evento incitante (tabela 1). As características da SDRA podem ser mascaradas por aquelas de etiologia subjacente e são tão específicas que o diagnóstico pode não ser descoberto até a SDRA progredir. (Veja 'Características clínicas' acima)

- Avaliação inicial inclui história e exame minuciosos, exames laboratoriais de rotina (hemograma completo, químicos, testes de função hepática, testes de coagulação, análise gasométrica do sangue arterial [ABG], cultura e coloração de gram de escarro, legionela urinária e antígeno estreptococos), e radiografia de tórax. Na maioria dos pacientes, edema pulmonar cardiogênico agudo é excluído por avaliação clínica e peptídeo natriurético cerebral (PNB) ou proPNB N-terminal, com ou sem ecocardiografia transtorácica. Na maioria dos pacientes, um diagnóstico preliminar de SDRA e sua etiologia podem ser confirmados e nenhuma investigação adicional é necessária. (Veja 'Avaliação diagnósticas inicial' acima.)
- Em uma pequena proporção de pacientes, testagem adicional pode ser requerida quando a avaliação inicial não exclui suficientemente o edema pulmonar cardiogênico agudo, outra condição que simula SDRA (e.g., hemorragia alveolar difusa [HAD]), quando nenhuma etiologia é identificada, ou quando uma etiologia incomum (e.g., pneumonia fúngica) é suspeita. Testagem adicional pode envolver reavaliação de estado fluido, testes laboratoriais adicionais (e.g., sorologia para vasculite), cateterismo do coração direito, broncoscopia, lavagem broncoalveolar (LBA) e, raramente, biópsia pulmonar. A escolha entre esses testes é individualizada e dependente da condição suspeita que precisa ser confirmada ou excluída, da segurança dos testes e dos valores terapêutico e prognóstico do teste. (Veja 'Diagnóstico e etiologia é pouco claro' acima.)

- Uma variedade de condições podem apresentar-se semelhantes a SDRA ou como causas de SDRA com etiologias específicas exigindo tratamento individualizado. Exemplos incluem HAD, condições inflamatórias (pneumonia eosinofílica aguda [PEA], pneumonite intersticial aguda [PIA], exacerbações agudas de fibrose pulmonar idiopática [AEIPF], pneumonia de organização criptogênica [POC], pneumonia fibrinosa organizante aguda [AFOP], vasculite pulmonar), e malignidade disseminada. (Veja 'Diagnóstico e etiologia é pouco claro' e 'Diagnósticos diferenciais' acima.)
- Na maioria dos pacientes, SDRA é um diagnóstico clínico de exclusão. Os pacientes devem ter sintomas respiratórios durante a semana anterior seguindo um trauma clínico conhecido e opacidades bilaterais em imagem de tórax; os achados devem não ser completamente explicados por insuficiência cardíaca/sobrecarga de fluidos ou outras etiologias, e hipoxemia deve estar presente em quadros de ventilador mínimos (definidos pela proporção de tensão de oxigênio arterial por fração de oxigênio inspirado [PaO₂/FiO₂]). Poucos pacientes são diagnosticados em biópsia pulmonar; a fase inicial de SDRA tipicamente revela histopatologia com dano alveolar difuso (DAD) (fotografia 1), enquanto que as fases posteriores (se o paciente sobreviver) são caracterizadas por fibroproliferação e fibrose (fotografia 2 e tabela 5). (Veja 'Diagnóstico' acima.)
- Pacientes que sobrevivem ao curso inicial geralmente começam a exibir oxigenação melhor e diminuição de infiltrados alveolares ao longo dos dias seguintes de tal modo que a separação do ventilador se inicia. Alguns pacientes, contudo, permanecem dependentes de ventilador e demonstram infiltrados intersticiais persistentes (fase fibroproliferativa) seguidos por fibrose pulmonar (fase fibrótica). (Veja 'Curso clínico' acima.)

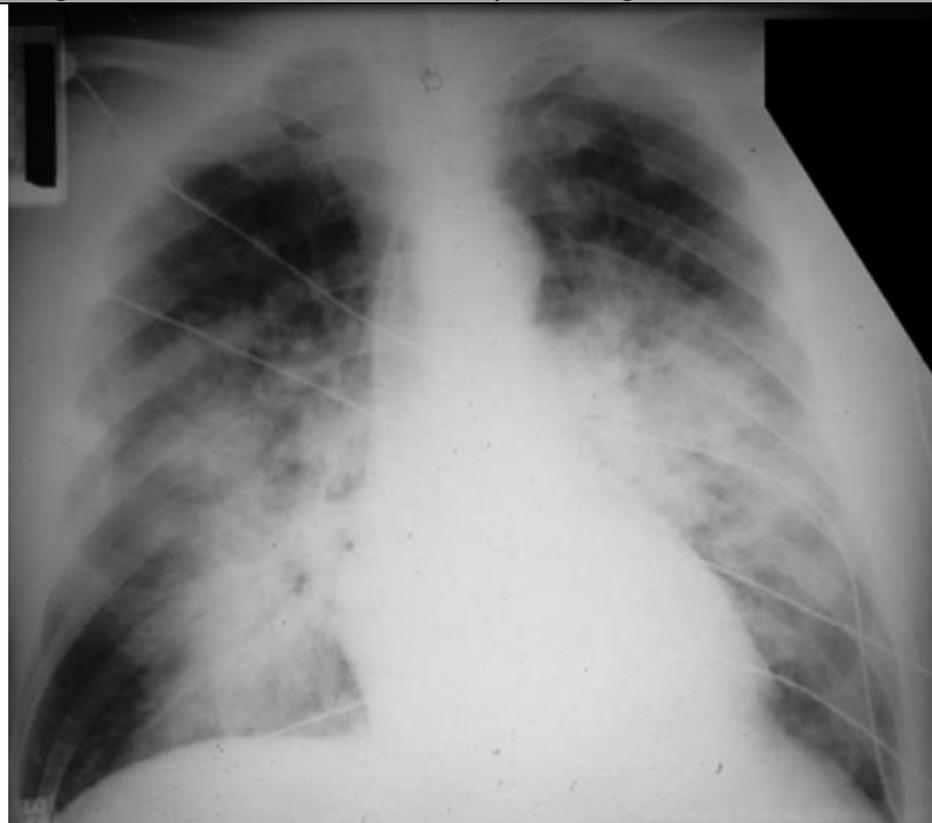
- Pacientes com SDRA podem sofrer complicações devido a ventilação mecânica (e.g., barotrauma pulmonar, pneumonia nosocomial) e doença crítica (e.g., delírio). (Veja 'Complicações' acima.).

AGRADECIMENTO

A equipe editorial do UpToDate gostaria de agradecer a John Hansen-Flaschen, MD, quem contribuiu para uma versão inicial desta revisão de tema.

IMAGENS E TABELAS

Imagem 1. Síndrome do desconforto respiratório agudo



Radiografia de tórax mostrando infiltrado alveolar difuso, bilateral, sem cardiomegalia em um paciente com SDRA.

SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo. Cortesia de Steven E. Weinberger, MD.

Tabela 1. Etiologia da síndrome do desconforto respiratório agudo. *		
Etiologia	Características clínicas	Testes diagnósticos
Sepse	Febre, hipotensão, leucocitose, acidose láctica, fonte infecciosa.	Contexto clínico apropriado e culturas positivas.
Pneumonite por aspiração	Aspiração (risco ou testemunhada), comida, macrófagos carregados de lipídios, eritema nas vias aéreas na broncoscopia.	Diagnóstico presuntivo com culturas negativas.
Pneumonia infecciosa (incluindo por micobactérias, vírus, fungos e parasitas).	Tosse produtiva, dor pleurítica, febre, leucocitose, consolidação lobar ou infiltrado bilateral em paciente imunossuprimido.	Contexto clínico apropriado e culturas respiratórias positivas.
Trauma grave e/ou múltiplas fraturas.	História de trauma ou fraturas dentro de 1 semana.	O diagnóstico é evidente
Contusão pulmonar	História de trauma torácico (sem corte ou penetrante), dor torácica.	Diagnóstico presuntivo, com contexto clínico apropriado e com culturas negativas.
Queimaduras e inalação de fumaça.	Exposição ao fogo ou fumaça, tosse, dispneia, CID, material particulado na broncoscopia, queimaduras superficiais.	Diagnóstico presuntivo, com contexto clínico apropriado e com culturas negativas.
Transfusões relacionadas a lesão pulmonar aguda e grades transfusões.	História de transfusão, dispneia durante ou logo após a transfusão.	Diagnóstico de exclusão.
TCTH ¶	História de TCTH.	Diagnóstico de exclusão.
Pancreatite	Dor abdominal, vômitos, fatores de risco (p. ex., cálculos biliares, consumo de álcool, infecção viral).	Níveis de amilase e de lipase elevados, com ou sem alterações em exames de imagem.
Lesão por inalação além de fumaça (p. ex. quase afogamento, gases).	História de inalação por exposição (p. ex., cloro gasoso).	Diagnóstico de exclusão.
Cirurgia torácica (p. ex. no pós-circulação extracorpórea) ou outras grandes cirurgias.	História de cirurgia, ventilação no intraoperatório, transfusão no intraoperatório.	Diagnóstico de exclusão.
Drogas (agentes quimioterápicos, amiodarona, radiação).	História de exposição a radiação ou a novas drogas, linfocitose em lavagem. Lavagem pode ter características sugestivas de toxicidade da amiodarona (“macrófagos espumosos”), mas é inespecífica.	Diagnóstico de exclusão, biópsia pulmonar pode ser útil.

SDRA possui mais de 60 etiologias. Esta é uma lista simplificada de causas comuns de SDRA. SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo; CID: coagulação intravascular disseminada; TCTH: transplante de células tronco hematopoiéticas; PEA: pneumonia eosinofílica aguda; POC: pneumonia em organização criptogênica; DAD: dano alveolar difuso.

* O uso do termo SDRA para descrever condições como PEA e POC é de certo modo controverso. Contudo, alguns especialistas as consideram como subtipos de SRDA, uma vez que se apresentam de forma semelhante à SDRA, embora a patologia de tais entidades seja diferente de DAD, o qual é uma clássica patologia associada a SDRA. Similarmente, enquanto edema pulmonar neurogênico satisfaz a definição de SRDA, uma vez que causa hipoxemia e infiltrado bilateral na ausência de edema pulmonar devido a insuficiência cardíaca, a patologia e a evolução clínica são provavelmente diferentes. De mesmo modo, embolia gordurosa, ar, e líquido amniótico podem simular uma SDRA, porém isto é incerto, bem como se causam SDRA.

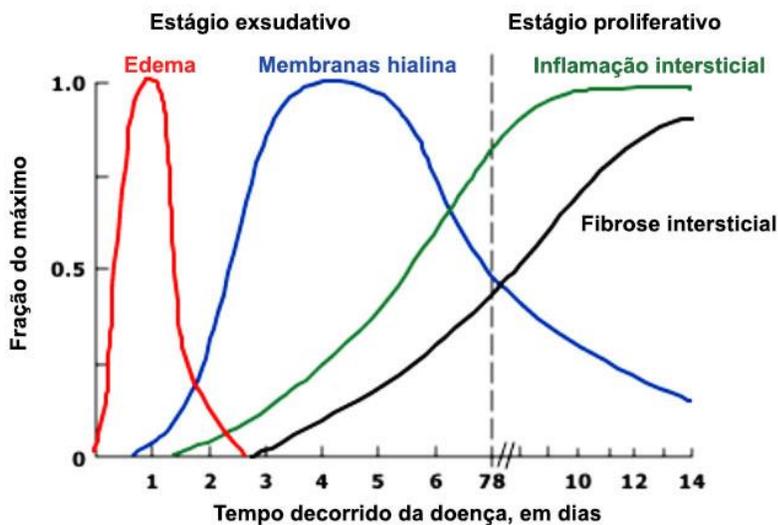
¶ Muitos pacientes com TCTH podem desenvolver uma forma de lesão pulmonar após transplante, mas a distinção entre isso e SRDA devido a complicações na TCTH (p. ex., pneumonia) é frequentemente incerta.

Imagem 2. SDRA TC



SDRA devido a sepse após pneumonia pneumocócica.
SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo; TC: tomografia computadorizada.
Cortesia de Paul Stark, MD.

Imagem 3. Curso temporal da síndrome do desconforto respiratório agudo.



Representação esquemática do curso temporal da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Durante a fase inicial (exsudativa), a lesão é caracterizada por edema pulmonar de alta permeabilidade, seguida de formação de membranas hialinas. Após de 7 a 10 dias, a fase proliferativa pode se desenvolver, com inflamação intersticial, fibrose e recuperação descoordenada.
Redesenhado de Katzenstein AA, Askin FB. Surgical Pathology of Non-neoplastic Lung Disease. Saunders, Philadelphia, 1982.

Tabela 2. Causas das síndromes de hemorragias alveolares difusas (HAD) baseadas na aparência histológica

Capilarite	Dano alveolar difuso
Vasculites sistêmicas	Infecção
Doença de Bahçet	Qualquer infecção que cause SDRA (bacteriana, viral)
Crioglobulinemia	Infecções oportunistas em indivíduos imunocomprometidos
Granulomatose com poliangite (Wegener)	Doenças reumáticas
Púrpura de Henoch-Schönlein	Polimiosite
Nefropatia por IgA	Lúpus sistêmico eritematoso
Poliangeíte microscópica	Drogas e toxinas
Glomerulonefrite pauci-imune	Amiodarona
Doenças reumáticas	Anfetamina
Doença mista do tecido conjuntivo	Cocaína e crack
Doença da anti-GBM (Goodpasture)*	Drogas citotóxicas
Capilarite pulmonar isolada (ANCA positivo)	Isocianatos
Polimiosite	Nitrofurantoína
Síndrome antifosfolípide primária	Penicilamina
Artrite reumatoide	Propiltiouracil
Lúpus sistêmico eritematoso*	Sirolimus
Esclerose sistêmica	Anidrido trimetílico
Drogas	Outros
Carbimazol	Pneumonia intersticial aguda
Diferenciação (síndrome do ácido retinóico)	SDRA (qualquer causa)
Difenilhidantoin	Pneumonia em organização
Propiltiouracil	Infarto pulmonar
Antagonistas do Fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)	Terapia por radiação
Outros	
Transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas	
Endocardite infecciosa	
Capilarite pulmonar isolada (ANCA negativo)	
Leptospirose	
Rejeição aguda após transplante pulmonar	
Colite ulcerativa	
	Hemorragia branda
	Doenças do tecido conjuntivo
	Doença da anti-GBM (Goodpasture)*
	Lúpus sistêmico eritematoso
	Drogas
	Inibidores dos receptores da glicoproteína IIB/IIIA de plaquetas.
	Anticoagulantes
	Outros
	Trombocitopenias (PTI, PTT, SHU)
	Hemossiderose pulmonar idiopática
	Leptospirose
	Estenose mitral
	Leucemia promielocítica
Diversos	
Angiosarcoma	
Coriocarcinoma	
Hemangioepitelioma epitelióide	
Carcinoma de células renais metastático	
Estenose da veia pulmonar	
Doença veno-oclusiva pulmonar/hemangiomasose capilar pulmonar	
Linfangioleiomiomatose/ Esclerose tuberosa	

IgA: imunoglobulina A; ANCA: anticorpo anticitoplasma de neutrófilo; PTI: trombocitopenia imune; PTT: púrpura trombocitopênica trombótica; SHU: síndrome hemolítico-urêmica; SRDA: síndrome do desconforto respiratório agudo.

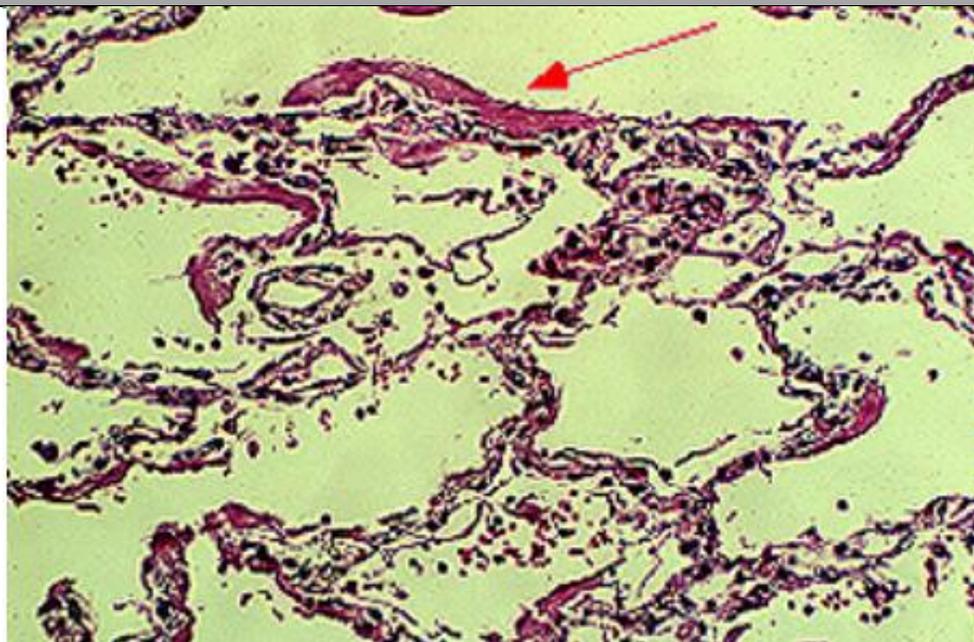
* Ambas capilarite e hemorragia branda podem ser observadas nessas condições.

Tabela 3. Malignidades associadas a embolia tumoral

Células renais
Hepatócitos
Mama
Gástrico
Pancreático
Pulmão
Próstata
Coriocarcinoma
Colorretal
Cervical
Mesotelioma
Ovário
Bexiga urinária
Pele
Parótida
Tireoide
Mixoma atrial
Tumor de Wilms

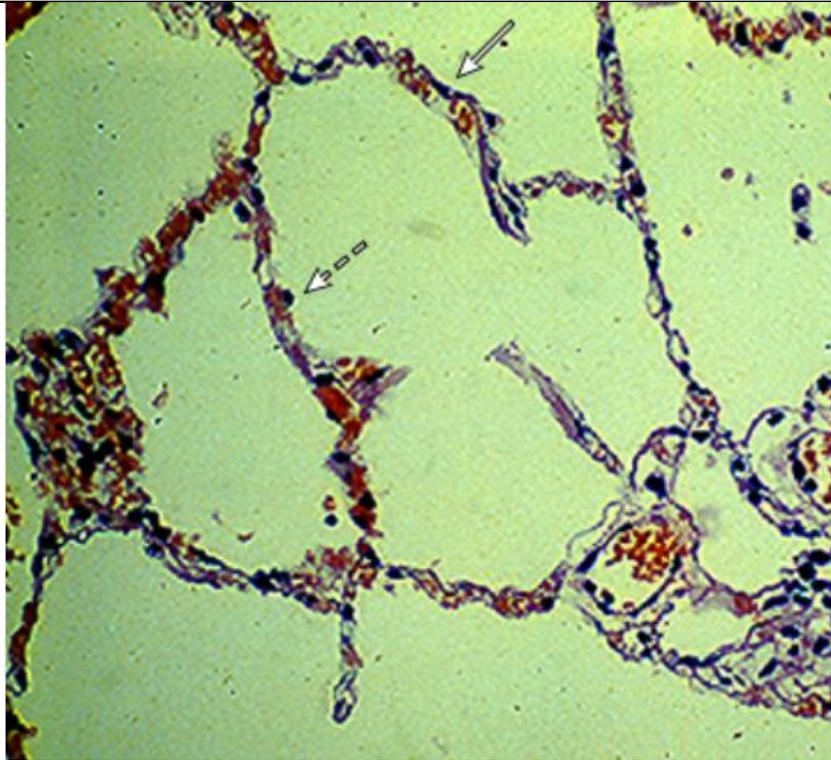
Adaptado de: Roberts KE, Hamele-Bena D, Saqui A, et al. Pulmonary tumor embolism: a review of the literature. The American Journal of Medicine 2003; 115:228.

Imagem 4. Dano alveolar difuso inicial



A fotomicrografia mostra um dano alveolar difuso inicial com espessamento septal mínimo, hiperplasia de pneumócitos, e membrana hialina eosinofílica (seta). Cortesia de Jeffrey L. Myers, MD.

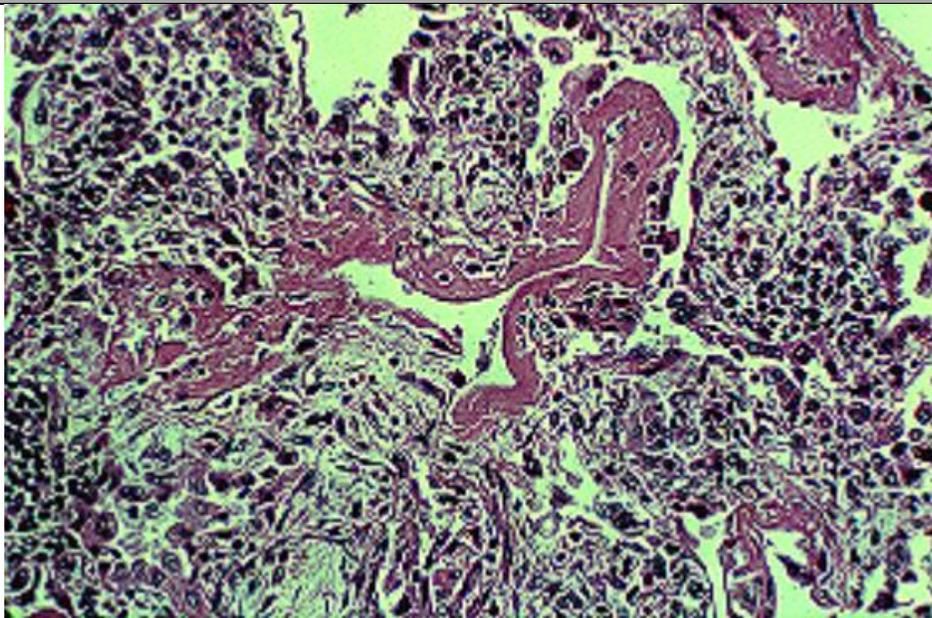
Imagem 5. Pulmão normal



A fotomicrografia de alta potência mostra alvéolos contendo capilares dentro um estreito interstício. Os alvéolos são revestidos por finos e alongados pneumócitos tipo 1 (seta) e, em menor número, por pneumócitos tipo 2 cuboídes (seta tracejada).

Cortesia de Steven E. Weinberger, MD.

Imagem 6. Dano alveolar difuso tardio



A fotomicrografia de alta potência mostra alterações típicas do estágio proliferativo ou tardio de dano alveolar difuso. Embora membranas hialinas sejam ainda identificáveis, a imagem histológica é agora dominada por um espessamento e reorganização das estruturas intersticiais, devido, principalmente, à clara proliferação de células mesenquimais fusiformes, incluindo fibroblastos e miofibroblastos.

Cortesia de Jeffrey L. Myers, MD.

Tabela 4. Imputação não linear da saturação arterial periférica de oxigênio.	
SpO₂ medido (%)	PaO₂ imputada (mmHg)
100*	167*¶
99*	132*
98*	104*
97*	91*
96	82
95	76
94	71
93	67
92	64
91	61
90	59
89	57
88	55
87	53
86	51
85	50
84	49
83	47
82	46
81	45
80	44
79	43
78	42
77	42
76	41
75	40
74	39
73	39
72	38
71	37
70	37

* Geralmente é considerado como não confiável com base no formato sigmoide da curva de dissociação da hemoglobina-oxigênio.

¶ Baseado em SpO₂ 99,5%.

De: Brown SM, Duggal A, Hou PC, et al. Nonlinear Imputation of PaO₂/FIO₂ From SpO₂/FIO₂ Among Mechanically Ventilated Patients in the ICU: A Prospective, observational Study. Crit Care Med 2017; 45:1317. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002514. Material suplementar em: <http://links.lww.com/CCM/C658>. Copyright © 2017 Society of Critical Care Medicine. Reproduzido com a permissão de Wolters Kluwer Health. É proibida a reprodução não autorizada desse material.

Tabela 5. Causas de sono alveolar difuso.
Síndrome do desconforto respiratório agudo
Pneumonite por hipersensibilidade aguda
Pneumonia intersticial idiopática aguda (síndrome Hamman Rich)
Drogas
Agentes quimioterápicos
Etclorvinol
Aspirina
Tratamento por radiação
Toxicidade do oxigênio
Heroína
Cocaína
Inalantes tóxicos
Gás cloro
Dióxido de nitrogênio
Fosgênio
Fumaça
Tóxicos ingeríveis
Paraquat
Querosene
Síndrome da colza (óleo tóxico)
Doenças do tecido conjuntivo
Polimiosite
Pneumonite por lúpus
Infecções
<i>Legionella</i>
<i>Mycoplasma</i>
Vírus, incluindo influenza e síndrome respiratória aguda grave (SARS)

Contribuidores de divulgação

Mark D. Siegel, MD, nada a divulgar; Polly E. Parsons, MD, nada a divulgar; Geraldine Finlay, MD, consultora/comitê de assessoria: LAM conselho de administração, LAM comitê de subsídio de análise científica para The LAM Foundation.

Contribuidores de divulgação são revisados por conflitos de interesse pelo grupo editorial. Quando encontrados, os conflitos são resolvidos por meio de um processo de revisão multinível, e através de requisitos para referências a serem fornecidas de modo a apoiar o conteúdo. Todos os autores devem ter conteúdos devidamente referenciados conforme os padrões de evidência do UpToDate.

Referências

1. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:293.
2. Rubenfeld GD, Caldwell E, Granton J, et al. Interobserver variability in applying a radiographic definition for ARDS. *Chest* 1999; 116:1347.
3. Goodman LR. Congestive heart failure and adult respiratory distress syndrome. New insights using computed tomography. *Radiol Clin North Am* 1996; 34:33.
4. Gattinoni L, Presenti A, Torresin A, et al. Adult respiratory distress syndrome profiles by computed tomography. *J Thorac Imaging* 1986; 1:25.

Acesse: <http://www.toledo.ufpr.br/portal/artigos-cientificos-covid-19/>

5. Pelosi P, Crotti S, Brazzi L, Gattinoni L. Computed tomography in adult respiratory distress syndrome: what has it taught us? *Eur Respir J* 1996; 9:1055.
6. Chiumello D, Umbrello M, Sferrazza Papa GF, et al. Global and Regional Diagnostic Accuracy of Lung Ultrasound Compared to CT in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med* 2019; 47:1599.
7. Levitt JE, Vinayak AG, Gehlbach BK, et al. Diagnostic utility of B-type natriuretic peptide in critically ill patients with pulmonary edema: a prospective cohort study. *Crit Care* 2008; 12:R3.
8. Rudiger A, Gasser S, Fischler M, et al. Comparable increase of B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with severe sepsis, septic shock, and acute heart failure. *Crit Care Med* 2006; 34:2140.
9. Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, et al. Acute left ventricular dilatation and shock-induced myocardial dysfunction. *Crit Care Med* 2009; 37:441.
10. Landesberg G, Gilon D, Meroz Y, et al. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Eur Heart J* 2012; 33:895.
11. Ferguson ND, Meade MO, Hallett DC, Stewart TE. High values of the pulmonary artery wedge pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2002; 28:1073.
12. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354:2213.
13. Richard C, Warszawski J, Anguel N, et al. Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2713.
14. Andrews CP, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG Jr. Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute, diffuse lung injury. *Chest* 1981; 80:254.
15. Patel SR, Karpaliotis D, Ayas NT, et al. The role of open-lung biopsy in ARDS. *Chest* 2004; 125:197.
16. Papazian L, Thomas P, Bregeon F, et al. Open-lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1998; 88:935.
17. Guerin C, Bayle F, Leray V, 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; 41:222.
18. Wong AK, Walkey AJ. Open Lung Biopsy Among Critically Ill, Mechanically Ventilated Patients. A Metaanalysis. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12:1226.
19. Bulpa PA, Dive AM, Mertens L, et al. Combined bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy: safety and yield in ventilated patients. *Eur Respir J* 2003; 21:489.
20. Baumann HJ, Kluge S, Balke L, et al. Yield and safety of bedside open lung biopsy in mechanically ventilated patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. *Surgery* 2008; 143:426.
21. Almotairi A, Biswas S, Shahin J. The Role of Open Lung Biopsy in Critically Ill Patients with Hypoxic Respiratory Failure: A Retrospective Cohort Study. *Can Respir J* 2016; 2016:8715024.
22. Donaldson LH, Gill AJ, Hibbert M. Utility of surgical lung biopsy in critically ill patients with diffuse pulmonary infiltrates: a retrospective review. *Intern Med J* 2016; 46:1306.
23. Schwarz MI, Albert RK. "Imitators" of the ARDS: implications for diagnosis and treatment. *Chest* 2004; 125:1530.
24. Pope-Harman AL, Davis WB, Allen ED, et al. Acute eosinophilic pneumonia. A summary of 15 cases and

review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75:334.

25. Buchheit J, Eid N, Rodgers G Jr, et al. Acute eosinophilic pneumonia with respiratory failure: a new syndrome? *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:716.

26. Philit F, Etienne-Mastroianni B, Parrot A, et al. Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: a study of 22 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1235.

27. The ARDS Definition Task Force. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA* 2012; May 21, 2012:Epub ahead of print.

28. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 2012; 38:1573.

29. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of the SpO₂/FIO₂ ratio and the PaO₂/FIO₂ ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest* 2007; 132:410.

30. Brown SM, Duggal A, Hou PC, et al. Nonlinear Imputation of PaO₂/FIO₂ From SpO₂/FIO₂ Among Mechanically Ventilated Patients in the ICU: A Prospective, Observational Study. *Crit Care Med* 2017; 45:1317.

31. Tomashefski JF Jr. Pulmonary pathology of the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1990; 11:593.

32. Hughes KT, Beasley MB. Pulmonary Manifestations of Acute Lung Injury: More Than Just Diffuse Alveolar Damage. *Arch Pathol Lab Med* 2017; 141:916.

33. Katzenstein AL, Myers JL, Mazur MT. Acute interstitial pneumonia. A clinicopathologic,

ultrastructural, and cell kinetic study. *Am J Surg Pathol* 1986; 10:256.

34. Olson J, Colby TV, Elliott CG. Hamman-Rich syndrome revisited. *Mayo Clin Proc* 1990; 65:1538.

35. Fulmer JD, Katzenstein AL. The interstitial lung diseases. In: *Pulmonary and Critical Care Medicine*, Bone RC (Ed), Mosby Year Book, St. Louis 1993. p.M1.

36. Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, et al. Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:761.

37. Seidenfeld JJ, Pohl DF, Bell RC, et al. Incidence, site, and outcome of infections in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:12.

38. Kollef MH, Silver P, Murphy DM, Trovillion E. The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. *Chest* 1995; 108:1655.

39. Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, et al. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA* 1996; 275:866.

40. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993; 94:281.

41. Ely EW, Margolin R, Francis J, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care

Correspondence Copyright © 2020 UpToDate, Inc.
All rights reserved.

Traduzido por¹: Alessandra Antonioli, Luís Fernando Rafalski Pereira, Pablo Guarisco Ferreira
Supervisão²: Dra. Patricia Leen Kosako

1. Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR), campus Toledo.

2. Professor do curso de Medicina da UFPR, campus Toledo.

Acesse: <http://www.toledo.ufpr.br/portal/artigos-cientificos-covid-19/>